





Universitat de València

Facultad de Medicina y Odontología

Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA

Grupo de Investigación de Deterioro Neurológico



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

# ESTUDIO DE ALTERACIONES NEUROFISIOLÓGICAS DURANTE EL SUEÑO EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

## TESIS DOCTORAL

Presentada por: Cristina Ipiéns Escuer

Dirigida por: Dra. Carmina Montoliu Félix  
Dra. Paula Cases Bergón

Doctorado en Medicina  
Valencia, septiembre de 2021



**INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS**

**Director (es) / Codirector (es):**

1.- Apellidos y nombre: Carmina Montoliu Félix. N.I.F. 24318550Y. Departamento/Instituto: Grupo de Investigación de Deterioro Neurológico, Dpto. Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia/ INCLIVA. Centro: Dpto. Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia/ INCLIVA

2.- Apellidos y nombre: Paula Cases Bergón. N.I.F. 09742282B. Departamento/Instituto: Servicio de Neurofisiología Clínica. Centro: Hospital Universitario de Valencia.

**Tutor o tutora (si procede)**

Apellidos y nombre: Carmina Montoliu Félix. N.I.F. 24318550Y, Grupo de Investigación de Deterioro Neurológico. Centro: Dpto. Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia/ INCLIVA.

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "*Estudio de alteraciones neurofisiológicas durante el sueño en pacientes con encefalopatía hepática mínima*" de Dña. Cristina Ipiéns Escuer, estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe **favorable** para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 1 de septiembre de 2021

Fdo.: Carmina Montoliu



Directora

Fdo.: Paula Cases



Directora

Fdo.: Carmina Montoliu



Tutora

**ESCUELA DOCTORAL  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**



# AGRADECIMIENTOS

Cuando se comienza un estudio de una gran envergadura, como es la realización de una tesis doctoral, es imprescindible rodearse del mejor equipo para llevarlo a cabo.

Para este proyecto, he tenido la suerte de contar con la ayuda de personas que, no solo son grandes profesionales y pioneros en su campo, sino que el factor humano y el arropo que proporcionan es inestimable.

Mi más sincero agradecimiento a todos aquellos compañeros y amigos que han participado de una forma u otra en este trabajo y han prestado su ayuda de forma desinteresada. Gracias también a mi familia por su apoyo.

Y, especialmente, gracias a nuestros pacientes y a sus familiares, sin los cuales ningún trabajo de investigación sería posible.





# ÍNDICE

<b>Abreviaturas y siglas</b> .....	9
<b>Lista de tablas</b> .....	11
<b>Lista de figuras</b> .....	15
<b>I. Introducción</b> .....	17
1. Cirrosis hepática .....	19
1.1. Epidemiología .....	19
1.2. Etiología .....	20
1.3. Diagnóstico .....	20
1.4. Curso natural de la cirrosis .....	21
1.5. Manifestaciones clínicas de la cirrosis .....	23
2. Encefalopatía hepática .....	23
2.1. Introducción .....	23
2.2. Epidemiología .....	24
2.3. Presentación clínica .....	25
2.4. Patogenia de la encefalopatía hepática .....	26
2.5. Clasificación de la encefalopatía hepática .....	29
3. Encefalopatía hepática mínima .....	31
3.1. Introducción .....	31
3.2. Epidemiología .....	32
3.3. Diagnóstico .....	32
3.3.1. Test neuropsicológicos .....	32
3.3.2. Pruebas neurofisiológicas .....	33
3.4. Tratamiento .....	34
4. Actividad bioeléctrica cerebral: EEG .....	35
4.1. Bases físicas del EEG .....	35
4.2. Análisis de señales neurofisiológicas .....	39
4.3. El EEG normal en vigilia .....	41

4.4. El EEG y qEEG en la encefalopatía hepática .....	42
5. El sueño .....	44
5.1. Características del sueño normal .....	44
5.2. Hipnograma y ciclos de sueño .....	48
5.3. Polisomnografía y estudio del sueño .....	49
5.4. Alteraciones del sueño en la encefalopatía hepática .....	50
6. Biomarcadores y qEEG .....	50
<b>II. Objetivos .....</b>	<b>53</b>
<b>III. Material y métodos .....</b>	<b>57</b>
1. Diseño .....	59
2. Población .....	59
3. Obtención de datos .....	60
3.1. Test psicométricos .....	60
3.2. Marcadores bioquímicos .....	63
3.3. Polisomnografía .....	64
3.4. Análisis de señales neurofisiológicas .....	66
4. Metodología .....	67
<b>IV. Resultados .....</b>	<b>69</b>
1. Descripción de la muestra .....	71
2. Análisis de las fases del sueño en diferentes estados de patología hepática .....	72
3. Análisis de las potencias del EEG en diferentes estados de patología hepática .....	82
4. Análisis de los resultados del PHES y marcadores bioquímicos en diferentes estados de patología hepática .....	109
5. Análisis de la correlación de las fases del sueño con marcadores bioquímicos en diferentes estados de patología hepática .....	116
6. Análisis de la correlación de las potencias del qEEG con marcadores bioquímicos en diferentes estados de patología hepática.....	119

<b>V. Discusión</b> .....	131
1. Generalidades .....	133
2. Descripción de la muestra .....	134
3. Análisis de las fases del sueño en diferentes estados de patología hepática .....	135
4. Análisis de las potencias del qEEG en diferentes estados de patología hepática .....	138
5. Análisis de marcadores bioquímicos en diferentes estados de patología hepática .....	141
6. Sueño, marcadores de inflamación y test psicométricos .....	142
7. qEEG durante el sueño, marcadores de inflamación y PHES .....	143
<b>VI. Conclusiones</b> .....	145
<b>VII. Bibliografía</b> .....	149



# ABREVIATURAS Y SIGLAS

EEG: electroencefalograma

EH: encefalopatía hepática

EHM: encefalopatía hepática mínima

ECG: electrocardiograma

EMG: electromiografía

EOG: electrooculograma

GABA: ácido gamma aminobutírico

Hz: hercio

IL: interleuquina

IL6: interleuquina 6

IL18: interleuquina 18

INR: cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina

NREM: fases no REM del sueño

N1: fase N1 del sueño no REM

N2: fase N2 del sueño no REM

N3: fase N3 del sueño no REM

PEV: potenciales evocados visuales

PHES: *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*

POSTS: ondas agudas positivas transitorias occipitales del sueño

PSG: polisomnografía

qEEG: electroencefalograma cuantificado

REM: *rapid eye movements*

RNA: ácido ribonucleico

SEM: error estándar de la media

SRAA: sistema reticular activador ascendente

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica



# LISTA DE TABLAS

**Tabla 1.** Características generales de la muestra.

## **Tablas 2:**

Tabla 2.1.1. Estudio univariante. Tiempos de las fases del sueño.

Tabla 2.1.2. Estudio univariante. Transiciones entre las fases del sueño.

Tabla 2.2.1. Resumen de diferencias entre los promedios del tiempo de sueño en cada una de las fases, en función de la variable *patología*.

Tabla 2.2.2. Resumen de diferencias en el promedio de transiciones entre las diferentes fases de sueño a sueño N1 y a WAKE, en función de la variable *patología*.

Tabla 2.2.3. Resumen de diferencias entre los promedios del tiempo de sueño en cada una de las fases, en función de la variable *patología*. Variable *patología* recodificada a dicotómica, *control* frente a *sin EHM - con EHM*.

Tabla 2.2.4. Resumen de diferencias en el promedio de transiciones entre las diferentes fases de sueño a sueño N1 y a WAKE, en función de la variable *patología*. Variable *patología* recodificada a dicotómica, *control* frente a *sin EHM - con EHM*.

Tabla 2.2.5. Resumen de diferencias entre los tiempos de cada una de las fases de sueño, en función de la variable *patología*. Variable *patología* recodificada a dicotómica, *control* frente a *sin EHM - con EHM*.

Tabla 2.2.6. Resumen de diferencias entre el número de transiciones entre las fases de sueño, en función de la variable *patología*. Variable *patología* recodificada a dicotómica, *control* frente a *sin EHM - con EHM*.

Tabla 2.2.7. Resumen de resultados encontrados con nivel de significación estadística, relativos a las fases de sueño en función de la variable *patología*.

### Tablas 3:

Tabla 3.1.1. Resumen de las potencias P3C3 en las fases del sueño. Análisis univariante.

Tabla 3.1.2. Resumen de las potencias P4C4 en las fases del sueño. Análisis univariante.

Tabla 3.2.1. Resumen entre los promedios de las potencias P3C3 en cada una de las fases, en función de la variable *patología*.

Tabla 3.2.2. Resumen entre los promedios de las potencias P3C3 en cada una de las fases, en función de la variable *patología*. Variable *patología* recodificada a dicotómica, *control* frente a *sin EHM - con EHM*.

Tabla 3.2.3. Índices de riesgo de las potencias P3C3 en cada una de las fases, en función de la variable *patología*. Variable *patología* recodificada a dicotómica, *control* frente a *sin EHM - con EHM*.

Tabla 3.2.4. Resumen entre los promedios de las potencias P4C4 en cada una de las fases, en función de la variable *patología*.

Tabla 3.2.5. Resumen entre los promedios de las potencias P4C4 en cada una de las fases, en función de la variable *patología*. Variable *patología* recodificada a dicotómica, *control* frente a *sin EHM - con EHM*.

Tabla 3.2.6. Índices de riesgo de las potencias P4C4 en cada una de las fases, en función de la variable *patología*. Variable *patología* recodificada a dicotómica, *control* frente a *sin EHM - con EHM*.

Tabla 3.2.7. Resumen de comparaciones de las potencias entre los diferentes grupos.

Tabla 3.2.8. Correlación entre las potencias de P3C3 y P4C4 en cada una de las fases, en función de la variable *patología*.



#### **Tablas 4:**

Tabla 4.1. Parámetros analíticos. Descripción univariante.

Tabla 4.2.1. Valores de parámetros analíticos en función de la variable *patología*.

Tabla 4.2.2. Valores de parámetros analíticos en función de la variable *patología*. Variable *patología* recodificada a dicotómica, *control* frente a *sin EHM - con EHM*.

Tabla 4.2.3. Cálculo del Riesgo Relativo (RR) en función de la variable *patología* dicotomizada, y valores de los parámetros estratificados en superior o inferior a la media.

#### **Tablas 5:**

Tabla 5.1. Correlaciones entre los tiempos absolutos totales y de las diferentes fases del sueño con los test psicométricos y marcadores bioquímicos.

Tabla 5.2. Correlaciones entre los porcentajes de tiempos totales y de las diferentes fases del sueño con los test psicométricos y marcadores bioquímicos.

#### **Tablas 6:**

Tabla 6.1.1. Correlaciones entre las potencias P3C3 con los test psicométricos y marcadores bioquímicos en el grupo *control*.

Tabla 6.1.2. Correlaciones entre las potencias P3C3 con los test psicométricos y marcadores bioquímicos en pacientes *sin EHM*.

Tabla 6.1.3. Correlaciones entre las potencias P3C3 con los test psicométricos y marcadores bioquímicos en pacientes *con EHM*.

Tabla 6.2.1. Correlaciones entre las potencias P4C4 con los test psicométricos y marcadores bioquímicos en el grupo *control*.

Tabla 6.2.2. Correlaciones entre las potencias P4C4 con los test psicométricos y marcadores bioquímicos en pacientes *sin EHM*.

Tabla 6.2.3. Correlaciones entre las potencias P4C4 con los test psicométricos y marcadores bioquímicos en pacientes *con EHM*.

Tabla 6.3. Correlaciones entre las potencias P3C3 con la batería de test PHES.

Tabla 6.4. Correlaciones entre las potencias P4C4 con la batería de test PHES.

# LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Puntuación para la clasificación modificada de Child-Pugh.

Figura 2. Supervivencia de la cirrosis.

Figura 3. Índice Meld.

Figura 4. Clasificación de la EH, de 1998.

Figura 5. Clasificación de la EH según criterios de West Haven, de 2014.

Figura 6. Nomenclatura de los electrodos del EEG.

Figura 7. Posición de los electrodos del EEG según el sistema Internacional 10:20.

Figura 8. Modelo esquemático de montaje longitudinal (doble banana).

Figura 9. Ejemplo de hipnograma de sujeto sano.

Figura 10. Ejemplo de hipnograma de sujeto con EHM.

Figura 11. Batería de test psicométricos PHES: DST, NCT A, NCT B, SD, LT.

Figuras 12 y 13. Test de coordinación.

Figura 14. Test D2.

Figura 15. Tiempo medio de sueño en sus diferentes fases en la muestra.

Figura 16. Media del tiempo total de sueño en los grupos de la muestra.

Figura 17. Tiempo medio de sueño en sus diferentes fases en los grupos de la muestra.

Figura 18. Tiempo medio de sueño en sus diferentes fases en los grupos de la muestra.

Figura 19. Potencia media del qEEG en fase N1 en el hemisferio izquierdo.

Figura 20. Potencia media del qEEG en fase N2 en el hemisferio izquierdo.

Figura 21. Potencia media del qEEG en fase N3 en el hemisferio izquierdo.

Figura 22. Potencia media del qEEG en fase REM en el hemisferio izquierdo.

Figura 23. Potencia media del qEEG en fase N1 en el hemisferio derecho.

Figura 24. Potencia media del qEEG en fase N2 en el hemisferio derecho.

Figura 25. Potencia media del qEEG en fase N3 en el hemisferio derecho.

Figura 26. Potencia media del qEEG en fase REM en el hemisferio derecho.

Figura 27. Puntuaciones del test PHES en los diferentes grupos de la muestra.

Figura 28. Media de los valores sanguíneos de amonio en los diferentes grupos de la muestra.

Figura 29. Media de los valores sanguíneos de IL6 en los diferentes grupos de la muestra.

Figura 30. Media de los valores sanguíneos de IL18 en los diferentes grupos de la muestra.

1.

# INTRODUCCIÓN



# I. INTRODUCCIÓN

## 1. Cirrosis hepática.

La cirrosis hepática es un término histológico que marca el estadio final de un largo proceso de fibrosis progresiva del hígado, secundario a un daño hepático crónico de diferentes etiologías.

Morfológicamente, se diferencian tres tipos de cirrosis: micronodular, macronodular y mixta. Las características generales incluyen la distorsión de la arquitectura hepática, con aumento difuso de la matriz extracelular, formación de septos fibrosos y presencia de nódulos de parénquima remanente o de regeneración atípica<sup>1</sup>.

El proceso puede desencadenar hipertensión portal e insuficiencia hepatocelular con evolución hacia el fallo total de la función del hígado y, clásicamente, hacia la muerte del enfermo. Entre las limitadas posibilidades de intervención terapéutica, se presenta como necesaria la del trasplante hepático, así como otras dirigidas al diagnóstico y tratamiento de otros procesos evolutivos como las varices esofágicas o el carcinoma hepatocelular<sup>2</sup>.

Sin embargo, esta percepción ha cambiado gracias a los avances en su tratamiento. La letalidad a un año en la cirrosis varía ampliamente desde un 1% a un 57%, dependiendo de la aparición de eventos clínicos de descompensación. En este sentido, se ha sugerido el cambio del término histológico de cirrosis a enfermedad hepática avanzada, para remarcar que se trata de un proceso dinámico y con pronóstico variable<sup>3</sup>.

### 1.1. Epidemiología.

La cirrosis hepática es una causa de morbilidad y mortalidad en aumento en los países más desarrollados. Es la decimocuarta causa más común de mortalidad en adultos en el mundo, pero la cuarta en Europa central. La cirrosis produce 170.000 muertes por año en Europa y es la principal indicación de unos 5.500 trasplantes hepáticos al año. La

prevalencia de la cirrosis es difícil de estimar, pero se sospecha que es mayor a los casos informados, ya que en sus estadios iniciales o en su fase compensada puede ser asintomática, por lo que no estaría diagnosticada durante largos periodos de tiempo. La prevalencia se estimó en un 0,3% de la población en un programa de detección en Francia, y la incidencia anual fue del 15,3-132,6 por 100.000 habitantes en estudios de Inglaterra y Suecia<sup>4</sup>.

## 1.2. Etiología.

Las principales causas de cirrosis hepática en nuestro medio son el consumo excesivo de alcohol, el virus de hepatitis C y el hígado graso asociado a la obesidad<sup>5</sup>. La infección por el virus de la hepatitis B es la primera causa de cirrosis en países subdesarrollados<sup>6</sup>.

Otras etiologías, cuando no se identifican alguno de los factores nombrados, pueden ser la autoinmune, genética o metabólica (como hemocromatosis, déficit de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Wilson, fibrosis quística, galactosemia, glucogenosis tipos III y IV, tirosinemia o la intolerancia hereditaria a la fructosa), toxicidad por fármacos, así como cirrosis de causa biliar o congestiva e, incluso, idiopática o criptogénica.

## 1.3. Diagnóstico.

En la práctica clínica, la técnica de elección para el diagnóstico de la cirrosis hepática es el examen histológico del hígado, con el hallazgo típico de la presencia de nódulos de regeneración<sup>7</sup>. La muestra puede ser obtenida mediante biopsia hepática transcutánea dirigida con ecografía, pero también puede obtenerse por laparoscopia, por vía transyugular o durante una laparotomía. La biopsia hepática posee una sensibilidad del 80-100% para el diagnóstico y, en ocasiones, puede sugerir la causa de la patología, especialmente en los casos de esteatohepatitis no alcohólica y en algunas enfermedades de causa metabólica.

Sin embargo, el diagnóstico se suele realizar en base a datos clínicos (hiperesplenismo), analíticos (hiperbilirrubinemia, coagulopatía, hipergammaglobulinemia) y ecográficos



(hígado de ecoestructura heterogénea, morfología nodular y signos indirectos de hipertensión portal), especialmente si hay claros indicios de una etiología concreta.

También es posible evaluar de forma no invasiva el grado de fibrosis, cirrosis e hipertensión portal mediante elastografía hepática, de modo que la velocidad de propagación de una onda de ultrasonidos aplicada se correlaciona con el estadio de fibrosis hepática.

## 1.4. Curso natural de la cirrosis.

Tal y como se ha nombrado, la cirrosis ha de ser entendida como un proceso dinámico. Este proceso comprende dos periodos. Durante el primero, denominado cirrosis compensada, el enfermo puede permanecer asintomático durante años y la enfermedad permanecer oculta hasta detectarse de manera accidental, al identificar una hepatomegalia de borde duro o hallarse anomalías de laboratorio en una analítica rutinaria. El segundo periodo, conocido como cirrosis descompensada, se caracteriza por una progresión rápida del proceso debido al desarrollo de complicaciones secundarias a la hipertensión portal y a la insuficiencia hepática.

El curso de la enfermedad se clasifica en cuatro estadios diferentes, cada uno de los cuales conlleva un pronóstico y diferentes tasas de letalidad<sup>8</sup>.

**Estadio 1:** Cirrosis compensada con ausencia de varices esofágicas y de ascitis: 1% de letalidad al año.

**Estadio 2:** Cirrosis compensada con varices esofágicas sin antecedente de hemorragia y sin ascitis: 3,4% de letalidad al año.

**Estadio 3:** Cirrosis descompensada con presencia de ascitis con o sin varices esofágicas: 20% de letalidad al año.

**Estadio 4:** Cirrosis descompensada con hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal, con o sin ascitis: 57% de letalidad al año.

Las infecciones asociadas y el fallo renal se han considerado como un quinto estadio, con una mortalidad del 67% al año. La incidencia de hepatocarcinoma celular es del 3% al año, en cualquier grado de la cirrosis, y se asocia a una progresión más rápida de un estadio a otro. Los eventos de descompensación que dan lugar a un fallo hepático tienen una letalidad del 30%<sup>9</sup>. La mortalidad es mayor en pacientes compensados que en aquellos con descompensación previa, lo que sugiere una mayor tolerancia de los efectos de la respuesta inflamatoria en este grupo de sujetos. Los eventos de descompensación se precipitan generalmente por factores como la infección, trombosis portal, cirugías y carcinoma hepatocelular.

En la práctica, la clasificación para el pronóstico de la cirrosis se establece en base a las siguientes escalas:

A) La clasificación modificada de Child-Pugh de severidad de enfermedad hepática: se valora el grado de ascitis, el tiempo de protrombina, la concentración plasmática de albúmina y bilirrubina y el grado de encefalopatía<sup>10, 11</sup>.

	1 punto	2 puntos	3 puntos
<b>Ascitis</b>	Ausente	Leve	Moderada
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	≤ 2	2 - 3	> 3
<b>Albúmina (g/dL)</b>	> 3,5	2.8 – 3.5	< 2,8
<b>Tiempo de protrombina</b> Segundos sobre el control	1 - 3	4 - 6	> 6
<b>INR (International Normalized Ratio)</b>	< 1.8	1.8 - 2.3	> 2,3
<b>Encefalopatía</b>	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Figura 1. Puntuación para la clasificación modificada de Child-Pugh.

Una puntuación total de 5-6 se considera grado A (enfermedad compensada), 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo) y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada). Estos grados tienen una correlación con la supervivencia al año y a los dos años.

Grado	Puntos	Supervivencia al año (%)	Supervivencia a los dos años (%)
A	5 - 6	100	85
B	7 - 9	80	60
C	10 - 15	45	35

Figura 2. Supervivencia de la cirrosis.

B) MELD (*Model for End-stage Liver Disease*): es un índice pronóstico de letalidad en cirrosis avanzada, objetivo y fácilmente reproducible, basado en la bilirrubina, la creatinina sérica y el cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina (INR)<sup>12</sup>.

INDICE MELD
$MELD=9,6x [\text{Ln creatinina (mg/dl)}] + 3,8 [\text{Ln bilirrubina (mg/dl)}] + 11.2 [\text{Ln INR}] + 6.4$

Figura 3. Índice Meld.

*Ln (logaritmo neperiano)*

## 1.5. Manifestaciones clínicas de la cirrosis.

La cirrosis hepática conlleva una serie de complicaciones y manifestaciones clínicas, entre las que destacan: ascitis, hidrotórax, hiponatremia dilucional, síndrome hepatorenal, hipertensión portal, miocardiopatía cirrótica, síndrome hepato-pulmonar, hemorragia digestiva por varices esofágicas, infecciones bacterianas y, principal en el curso de este estudio, la encefalopatía hepática (EH).

## 2. Encefalopatía hepática.

### 2.1. Introducción.

La EH es una complicación neuropsiquiátrica grave de las enfermedades hepáticas. Se caracteriza por un amplio rango de síntomas neurológicos y psiquiátricos, entre los que se incluyen alteraciones psicomotoras, cognitivas y de la psicomotricidad fina. A su vez, pueden darse déficits de la atención, de la percepción visual, del procesamiento visoespacial. La disminución de la velocidad motora y la precisión, así como cambios en la personalidad y los patrones del sueño, son los signos más precoces de la EH, pudiendo progresar a una disminución del nivel de la consciencia grave, como el estupor y el coma<sup>13</sup>. Estos síntomas pueden ser puntuales o persistentes y, en la mayoría de los casos, tienen un factor desencadenante, como una hemorragia intestinal, medicación

sedante, exceso de proteínas en la dieta o desequilibrio electrolítico<sup>14</sup>. Su aparición es un hito clave en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, señalando un empeoramiento de su condición médica con un gran impacto en la calidad de vida, en el manejo clínico, en la prioridad ante un trasplante hepático y en la supervivencia<sup>13</sup>.

La encefalopatía rápidamente progresiva en pacientes con fallo hepático fulminante está asociada a la aparición de edema cerebral, lo cual puede originar un aumento de la presión intracraneal y una herniación cerebral, siendo esta una de las principales causas de mortalidad en el fallo hepático fulminante. La EH severa en pacientes con cirrosis está asociada con una letalidad de más del 50% al año<sup>15</sup>.

## 2.2. Epidemiología.

Con frecuencia, las manifestaciones de la EH no son llamativas clínicamente. No obstante, existen múltiples herramientas para su diagnóstico. Esto hace que exista una disparidad de datos de incidencia y prevalencia en las distintas fuentes<sup>16</sup>. De forma general, la prevalencia de EH clínica en el momento del diagnóstico de la cirrosis es del 10-14%<sup>17</sup>, del 16 al 21% en cirrosis descompensada<sup>18, 19</sup> y del 10 al 50% en pacientes con shunt portosistémico transyugular intrahepático<sup>20</sup>. Es presumible que el 30-40% de los pacientes con cirrosis desarrollarán EH clínica en algún momento del curso de la enfermedad, incluso de forma repetitiva<sup>21</sup>. El 20-80% de los pacientes con cirrosis pueden desarrollar un cuadro subclínico de EH<sup>22</sup>. El riesgo de un primer episodio de EH clínica es del 5 al 25% en los primeros cinco años tras el diagnóstico de cirrosis, dependiendo de la presencia de otros factores de riesgo, como la concomitancia de otras complicaciones de la cirrosis e incluso la coexistencia de diabetes y hepatitis C<sup>23</sup>. Los pacientes con un episodio previo de EH tienen un riesgo acumulado del 40% de presentar una recurrencia en un año<sup>24</sup> y aquellos sujetos con EH recurrente tienen a su vez un riesgo acumulado del 40% de presentar otra recurrencia en los siguientes seis meses a pesar de tratamiento con lactulosa.

## 2.3. Presentación clínica.

La EH puede producir un amplio espectro de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas. Cuando la clínica es leve, la EH produce una alteración de pruebas psicométricas orientadas a la atención, memoria de trabajo, velocidad psicomotora y habilidad visoespacial, así como alteraciones electroencefalográficas y en otros parámetros cerebrales medibles<sup>25, 26</sup>. Al progresar el cuadro pueden aparecer cambios de la personalidad, como irritabilidad, apatía y desinhibición; también alteraciones del estado de consciencia y función motora. Son frecuentes los trastornos del ciclo de vigilia-sueño con excesiva somnolencia diurna, en algunos casos llegando a una reversión completa del ciclo<sup>27</sup>.

Estos sujetos pueden desarrollar de forma progresiva desorientación en las esferas temporal y espacial, comportamientos inapropiados y estados confusionales agudos con agitación y somnolencia, estupor y, finalmente, coma<sup>28</sup>.

En pacientes con estado de consciencia conservado, se pueden observar otros signos neurológicos motores como hipertonía, hiperreflexia y reflejo cutáneo plantar extensor (signo de Babinski). Sin embargo, en pacientes en coma puede encontrarse una disminución de los reflejos tendinosos profundos, aunque los signos piramidales pueden observarse todavía<sup>29</sup>.

Otras manifestaciones menos frecuentes son los déficits motores focales transitorios y las crisis epilépticas. Los signos extrapiramidales, tales como la hipomimia, rigidez muscular, bradicinesia, hipocinesia, enlentecimiento del habla, temblor *Parkinson-like* y discinesias con disminución de los movimientos voluntarios son hallazgos comunes, sin embargo, la presencia de movimientos involuntarios del tipo tics o corea aparecen muy raramente<sup>29, 30</sup>.

La presencia de asterixis o temblor de tipo *flapping* tiene lugar con frecuencia en los estadios leves y moderados de la EH que preceden al estupor o coma. Se trata de un mioclono negativo que consiste en la pérdida del tono postural. Se desencadena fácilmente mediante acciones que requieran tono muscular activo, como la

hiperextensión de las muñecas con los dedos separados o apretar los dedos del examinador de forma rítmica. Sin embargo, la asterixis puede observarse en otras áreas, como en pies, piernas, brazos, lengua y párpados. No es patognomónica de la EH, ya que se puede observar en otras entidades como en la encefalopatía urémica<sup>30</sup>.

Esta sintomatología mental y motora puede no presentarse o puede no progresar en paralelo, lo que dificulta la estadificación de la EH. En la práctica clínica, estas manifestaciones son habitualmente reversibles con estrategias terapéuticas.

Otras entidades neurológicas que pueden darse en el proceso son la presencia de una mielopatía hepática, una paraplejia con espasticidad progresiva y una debilidad de miembros inferiores con hiperreflexia. Se han descrito alteraciones mentales relativamente moderadas o recurrentes y no suelen responder ante la terapia habitual, incluyendo la disminución de los niveles de amonio, aunque pueden revertirse tras un trasplante hepático<sup>16, 31</sup>.

## 2.4. Patogenia de la encefalopatía hepática.

Tras décadas de estudio, los mecanismos responsables del origen de la EH todavía no se conocen completamente, aunque hay un cierto consenso sobre que el exceso de amonio de origen intestinal que no es aclarado de la sangre juega un importante papel en su patogenia.

El manejo clínico clásico de la EH se ha fundamentado en reducir los niveles de amonio en sangre. Sin embargo, estudios actuales sugieren que la inflamación, actuando por sí sola o con el amonio, tiene una influencia importante en la patogenia de las alteraciones neurológicas de la hepatopatía. Más allá, hay una larga lista de toxinas de origen digestivo que se acumulan en el organismo cuando la capacidad de detoxificación del hígado está comprometida, muchas de las cuales pueden actuar a nivel cerebral<sup>14</sup>.

El edema cerebral producido como consecuencia de la acumulación de glutamina, la presencia de mediadores de inflamación y la alteración de ciertos neurotransmisores contribuyen, a su vez, al desarrollo de la enfermedad.

## A) Papel del amonio.

Las bacterias y las enzimas de la mucosa del tracto digestivo metabolizan las proteínas y otros compuestos nitrogenados liberando amonio<sup>15</sup>. El amonio entra a la circulación portal del hígado y, mediante el ciclo de la urea, se origina urea. Esta es posteriormente eliminada por el sistema renal. En un fallo hepático, el amonio no es eliminado de una manera eficiente, por lo que se acumula y es liberado a la circulación sistémica. Ante una elevación de su concentración, el amonio actúa como un agente neurotóxico, que produce disfunción neurológica que desemboca en EH<sup>32</sup>.

Se ha observado también que el amonio parece desencadenar estrés oxidativo y nitrosativo en los astrocitos del sistema nervioso por aumento del calcio intracelular, lo que conduce a una disfunción mitocondrial y fallo del metabolismo celular. Otro mecanismo propuesto es el de la oxidación del ácido ribonucleico (RNA) inducida por amonio o el de la activación de la vía de la proteinquinasa activada por mitógenos y del factor nuclear  $\kappa B$ <sup>33</sup>.

## B) Papel de la inflamación.

El daño neuronal en los pacientes con cirrosis no es solo una consecuencia de la aparición de EH, sino que es a su vez un factor contribuyente al desarrollo de esta. Los pacientes con cirrosis son susceptibles de contraer infecciones intercurrentes, lo que activaría una respuesta inflamatoria sistémica. El tejido hepático dañado por toxinas, especialmente el alcohol, puede exacerbar esta respuesta inflamatoria y desencadenar la muerte neuronal. Bajo estas circunstancias, la astrogliosis de las neuronas libera TNF- $\alpha$ , seguido de una liberación de glutamato que a su vez activa la microglía. La activación de la microglía se sigue de una proliferación y liberación de citocinas proinflamatorias como el TNF-  $\alpha$ , IL18 e IL6<sup>34, 35</sup>.

Se han realizado estudios animales y humanos que muestran que niveles elevados de amonio en sangre periférica inducen EH solo si se presenta un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)<sup>36, 37</sup>.

Así mismo, se acepta que la sepsis es capaz de desencadenar EH en pacientes cirróticos como resultado de una alteración del metabolismo del nitrógeno y por liberación de mediadores proinflamatorios<sup>38</sup>.

### **C) Edema cerebral y metabolismo energético.**

En un fallo hepático agudo, se ha descrito un déficit de metabolismo energético asociado al edema cerebral. Se cree que esta disfunción energética se debe a un compromiso enzimático del ciclo del ácido tricarboxílico, la actividad de la  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa, limitación de las reacciones de anapleosis y la capacidad de los astrocitos para detoxificar amonio mediante síntesis de glutamina, aumentando la síntesis de lactato, así como la permeabilidad mitocondrial inducida por estrés oxidativo<sup>39, 40</sup>.

De forma adicional, la glutamina, producida en el metabolismo del amonio, puede actuar como un osmol intracelular y atraer agua al interior de los astrocitos, conduciendo a un edema cerebral y probablemente provocando una disfunción de los mecanismos oxidativos mitocondriales. La presencia de edema cerebral es una amenaza en la vida de estos sujetos, pudiendo producir herniación cerebral y muerte. La disfunción metabólica y de la membrana celular producida por el amonio sobre los astrocitos puede generar un círculo vicioso de estrés oxidativo-nitrosativo y desbalance osmótico intracelular<sup>41</sup>.

Sin embargo, en vez del edema cerebral severo descrito en el fallo hepático agudo, en el fallo hepático crónico se suele observar un edema moderado que se correlaciona con concentraciones de amonio más bajas y variables<sup>37</sup>.

### **D) Alteraciones de la neurotransmisión.**

La progresión de la EH a través de sus diferentes estadios, desde excitabilidad hasta el coma, es muy notable en un fallo hepático agudo. De forma contraria, en la enfermedad hepática crónica es un proceso mucho más gradual, protagonizado por un aumento de la inhibición neuronal. Este paso de excitabilidad neuronal a inhibición implica principalmente cambios en los sistemas aminoácidos de neurotransmisión: el



excitatorio glutaminérgico y el inhibitorio GABAérgico, con cierta evidencia de implicación del sistema serotoninérgico contribuyendo hacia la inhibición. Sin embargo, otros estudios recientes realizados en modelos animales han demostrado que no hay cambios en las concentraciones de ácido gamma aminobutírico (GABA) pero han observado un descenso del glutamato y aspartato, mientras que las concentraciones de glutamina estaban elevadas<sup>42</sup>.

Más allá, de forma contraria a las posturas tradicionales, estos cambios podrían ser explicados como el resultado de la detoxificación del amonio consecuencia de un aumento de la síntesis de glutamina desde el glutamato en los astrocitos, sin afectar necesariamente a la neurotransmisión en estadios tardíos de la enfermedad. Sin embargo, estas teorías todavía deben ser corroboradas en modelos de fallo hepático crónico moderado.

## 2.5 Clasificación de la encefalopatía hepática.

El área de estudio de la EH ha visto gran número de cambios en los últimos años. La nomenclatura y la clasificación se formalizaron por primera vez en un informe del *Hepatic Encephalopathy Consensus Group* durante el Congreso Mundial de Gastroenterología en Viena en 1998<sup>43</sup>.

En esta reunión se introdujo una definición multiaxial de la EH, caracterizándola según su etiología, severidad, curso temporal y origen precipitado o espontaneo.

Clasificación	Descripción	Categoría	Subcategoría
<b>Tipo A</b>	EH asociada a insuficiencia hepática aguda.	-	-
<b>Tipo B</b>	EH asociada a bypass portosistémico sin enfermedad hepática subyacente.	Episódica Persistente	Espontánea Precipitada Recurrente
<b>Tipo C</b>	EH asociada con cirrosis e hipertensión portal o colaterales portosistémicas.	Episódica Persistente	Leve Grave Dependiente del tratamiento

Figura 4. Clasificación de la EH, de 1998. Adaptada de Ferenci et al.

Como se ha comentado, la presentación clínica de la EH puede ser muy variable, constituyendo un gran número de signos y síntomas, partiendo de alteraciones cognitivas, de la personalidad y del intelecto, hasta alteraciones del estado de consciencia y de la función neuromuscular. Se debe tener en cuenta que estas alteraciones varían no solo entre pacientes, si no en un mismo sujeto a lo largo de la enfermedad. Además, se ha observado que pacientes con cirrosis que parecen clínicamente normales, pueden tener alteraciones tanto en el electroencefalograma (EEG) como en pruebas neuropsicométricas, dando lugar al concepto de encefalopatía hepática mínima (EHM). Por tanto, en los últimos años se ha revisado esta terminología y se han introducido algunos cambios y nuevos sistemas de clasificación.

El consenso de la EASL-AASLD modificó la clasificación clásica en 2014, pero mantuvo los elementos principales de la misma. Los criterios de West Haven establecen la nueva clasificación de la EH en cuatro estadios basados en criterios clínicos, utilizada con frecuencia de forma subjetiva por los clínicos en la práctica habitual. Tiene una buena funcionalidad para distinguir aquellos pacientes en las clasificaciones más bajas y altas de la escala, pero la principal limitación yace en ajustar la identificación y discriminación del grado 1 de aquellos que no tienen EH o aquellos con EHM, debido a una importante variabilidad inter e intraobservador<sup>16</sup>.

<b>West Haven (incluyendo EHM)</b>	<b>Descripción</b>	<b>Criterios operativos sugeridos</b>
<b>Normal</b>	No historia de EH.	Test normales.
<b>Mínima</b>	Test psicométricos o neuropsicológicos alterados, explorando velocidad psicomotora y funciones ejecutivas, o alteraciones neurofisiológicas sin evidencia de alteraciones mentales.	Resultados anormales de los test psicométricos o neurofisiológicos sin manifestaciones clínicas evidentes.
<b>Grado I</b>	Falta de conciencia de enfermedad. Euforia o ansiedad. Capacidad de atención disminuida. Dificultad para realizar sumas y restas. Alteraciones en el ciclo sueño-vigilia.	A pesar de estar orientado en tiempo y espacio, el paciente parece tener cierto empeoramiento cognitivo o conductual respecto a su estándar de exploración clínica o apreciado por los cuidadores.
<b>Grado II</b>	Letargia o apatía. Desorientación temporal. Cambios obvios de la personalidad. Comportamiento inapropiado. Dispraxia. Asterixis.	Desorientados en tiempo (error en al menos tres de los siguientes ítems: día del mes, día de la semana, mes, estación del año) ± los otros síntomas mencionados.
<b>Grado III</b>	Somnolencia o semi-estupor. Respuesta a estímulos. Confusión. Desorientación importante. Comportamiento bizarro.	Desorientados también en espacio (error en al menos tres de los siguientes ítems: país, región, ciudad, lugar) ± los otros síntomas mencionados.
<b>Grado IV</b>	Coma.	Ausencia de respuesta a estímulos auditivos y dolorosos.

Figura 5. Clasificación de la EH según criterios de West Haven, de 2014.

Adaptada de Vilstrup et al.

## 3. Encefalopatía hepática mínima.

### 3.1. Introducción.

Tal y como se ha descrito, en la clasificación de West Haven de 2014 surge la necesidad de categorizar el estadio inicial de la EH, describiendo la EHM, la cual puede afectar hasta al 80% de los enfermos de cirrosis hepática.

El término de EHM, anteriormente conocida como EH subclínica o latente, es, por definición, no clínicamente aparente. De hecho, el término EHM se refiere a cambios sutiles en la función cognitiva en las áreas de la atención, vigilancia y función integrativa, alteraciones en parámetros neurofisiológicos, en la homeostasis neuroquímica y de

neurotransmisores, en la homeostasis de fluidos y en el metabolismo, los cuales pueden ser diagnosticados en pacientes con enfermedad hepática, con o sin shunt portosistémico o en pacientes con shunt portosistémico sin enfermedad hepática<sup>44</sup>.

La EHM produce deterioro funcional y de la calidad de vida del sujeto, siendo una causa notable de letalidad. Para su diagnóstico se utilizan pruebas neuropsicológicas y psicométricas que permiten mostrar alteraciones características. También se utilizan en la actualidad pruebas neurofisiológicas, como el análisis espectral y cuantitativo del EEG en vigilia y durante el sueño, o los potenciales evocados. Así mismo, las pruebas de neuroimagen, en especial la resonancia magnética nuclear funcional, pueden mostrar alteraciones difusas en la actividad cerebral intrínseca, con marcada desorganización de las redes de conectividad funcional<sup>45</sup>.

El tratamiento médico de la EHM se ha centrado en reducir los niveles séricos de amonio y la utilización de disacáridos no absorbibles o la rifaximina<sup>46</sup>.

## 3.2 Epidemiología.

Aunque la prevalencia real de la EHM es desconocida debido a que la sintomatología es sutil o subclínica y no siempre consultada, se estima que puede darse en el 80% de los pacientes con cirrosis, pero también puede ocurrir, tal y como se ha comentado, en pacientes con otro tipo de patologías hepáticas, como la trombosis de la vena porta o el shunt portosistémico<sup>47</sup>. Se recomienda no aplicar la definición de EHM únicamente a pacientes con cirrosis hepática, sino incluirlo a la presencia de otros tipos de hipertensión portal<sup>48</sup>.

## 3.3 Diagnóstico.

### 3.3.1. Test neuropsicológicos.

El método más extendido para el diagnóstico de la EHM es la aplicación de diferentes test neuropsicológicos. La principal limitación de las pruebas neuropsicológicas es que no pueden aplicarse en pacientes con problemas de visión o audición, ni en pacientes con problemas para la lectoescritura. La realización de estas pruebas requiere la

supervisión de un neuropsicólogo. Los resultados obtenidos se deben comparar con valores de la normalidad estratificados por edad, sexo y nivel educativo del sujeto.

Esta evaluación consta de la realización de varias pruebas para explorar diferentes esferas. El perfil característico de alteración neuropsicológica de la EHM es de origen subcortical, por tanto, se encuentran defectos en pruebas de atención, velocidad de procesamiento, función ejecutiva y motora.

Sin embargo, hay estudios que muestran que estas pruebas no siempre son capaces de detectar alteraciones neurológicas tempranas en un número importante de pacientes con cirrosis. Alrededor del 40% de los sujetos clasificados como pacientes sin EHM mediante la prueba *gold standard*, el PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score), fallan al menos en dos de los test psicométricos que lo forman. Además, las manifestaciones neurológicas iniciales no son siempre las mismas para todos los pacientes. En algunos sujetos, las alteraciones de la coordinación aparecen antes de una afectación cognitiva; sin embargo, en otros pacientes los déficits de concentración y atención aparecen antes del deterioro de la coordinación, por lo que fallarán en diferentes pruebas<sup>49</sup>.

### 3.3.2. Pruebas neurofisiológicas.

La fisiopatología alterada de la EH puede mostrar cambios en las pruebas de imagen como en la resonancia magnética cerebral, o en pruebas neurofisiológicas, como los potenciales evocados y el EEG.

El EEG ha sido utilizado para el diagnóstico de la EH desde la década de 1950, cuando Foley et al. describieron por primera vez la presencia de ondas lentas monomorfas sobre áreas anteriores en pacientes con EH clínicamente manifiesta<sup>50</sup>. Posteriormente, se observó en los pacientes con cirrosis un enlentecimiento generalizado del trazado, con una reducción del ritmo alfa a 8-12 Hz sobre áreas posteriores y su sustitución por ondas en rango theta a 5-7 Hz. Esta actividad, según progresa la enfermedad, se va enlenteciendo hasta alcanzar un ritmo en la banda delta a 1-4 Hz. Finalmente, en estadios avanzados, se puede llegar a convertir en un trazado isoelectrico. Las ondas trifásicas, características, aunque no exclusivas de esta enfermedad, pueden aparecer

en el estadio de predominancia de la actividad theta. De igual manera, y aunque existe un sistema de graduación de la encefalopatía basado en el EEG desarrollado por Parsons-Smith et al. que se correlaciona bien con el grado de afectación neuropsiquiátrica, se ha de tener en cuenta que los hallazgos EEG no son exclusivos y pueden encontrarse alteraciones similares en otras encefalopatías metabólicas o inducidas por fármacos.

Otra prueba neurofisiológica que puede tener utilidad son los potenciales evocados visuales (PEV). Los PEV se han utilizado para monitorizar casos de EH moderada y severa e, incluso, para el estudio de pacientes con EHM, aunque su uso para esta entidad no está muy extendido en la práctica clínica habitual.

Los potenciales evocados cognitivos pueden emplearse también para el estudio y seguimiento de estos pacientes. La dinámica variable de las disfunciones cognitivas del cerebro se refleja en los potenciales evocados, presentando una onda P300 alterada relacionada con eventos, incluso con un grado menor de disfunción y con menos sensibilidad al uso de medicamentos que el EEG<sup>51</sup>.

### **3.4 Tratamiento.**

Se ha demostrado que los pacientes que reciben tratamiento para la EHM mejoran sus resultados de las pruebas neuropsicológicas<sup>52, 53</sup>. Sin embargo, no hay estudios suficientes que avalen que una mejoría en la ejecución de estas pruebas se traduzca en una mejoría de la calidad de vida para estos pacientes. A su vez, no existe un protocolo sobre cuándo iniciar tratamiento en un paciente con EHM, dado que el momento debe decidirse tras valorar el riesgo-beneficio de los tratamientos. Algunos autores sugieren que la profilaxis de la EHM en los pacientes con cirrosis tiene una importancia crucial y puede servir para prevenir su transición a una EH clínica<sup>46</sup>.

El tratamiento médico está dirigido a la reducción de las toxinas nitrogenadas derivadas del tracto digestivo. La primera línea terapéutica se basa en la administración de disacáridos no absorbibles: lactulosa y lactitol<sup>54</sup>. Otra línea de tratamiento incluye la modulación de la flora intestinal mediante prebióticos, probióticos y simbióticos.

La administración de lactulosa, probióticos o la combinación de ambos ha demostrado mejorar la función cognitiva, los resultados de los test psicométricos y los valores de la onda P300 en los potenciales evocados cognitivos<sup>55</sup>.

Otros estudios evalúan la eficacia de la administración de rifaximina, demostrando una mejoría en la calidad de vida correlacionada con mejoría de los resultados de los test neuropsicológicos, así como de los marcadores inmunológicos<sup>56, 57</sup>.

Se ha demostrado también que la administración de acetil-L-carnitina puede, en comparación con placebo, disminuir los niveles séricos de productos nitrogenados y mejorar los resultados de los tests<sup>58</sup>.

## 4. Actividad bioeléctrica cerebral: EEG.

### 4.1. Bases físicas del EEG.

La actividad eléctrica cerebral puede ser registrada mediante distintas técnicas, entre las que destaca el EEG. Esta actividad presenta un comportamiento oscilatorio, es decir, está en relación con las fluctuaciones rítmicas de los potenciales postsinápticos de una región de la corteza cerebral. La señal registrada es generada por la suma de la actividad eléctrica de distintas poblaciones neuronales, con una pequeña contribución de las células gliales.

Los primeros estudios en esta técnica fueron publicados por Richard Caton en 1875, pero no fue hasta 1929 cuando Hans Berger realizó la primera medición en seres humanos y estableció el término de EEG<sup>59</sup>. A partir de este momento, se fueron describiendo las ondas cerebrales y se identificaron diferentes patrones, entre ellos la diferenciación electroencefalográfica del estado de vigilia y de sueño.

El EEG se define como el registro funcional, en curvas de voltaje referido a una unidad de tiempo, de la actividad eléctrica generada por la suma temporal y espacial de los

potenciales postsinápticos de las neuronas piramidales orientadas verticalmente en el córtex cerebral, obtenida mediante electrodos colocados sobre la superficie cerebral o el cuero cabelludo<sup>60</sup>.

Estas señales eléctricas vienen determinadas por los campos eléctricos neuronales originados por el movimiento de las corrientes iónicas a través de las membranas celulares.

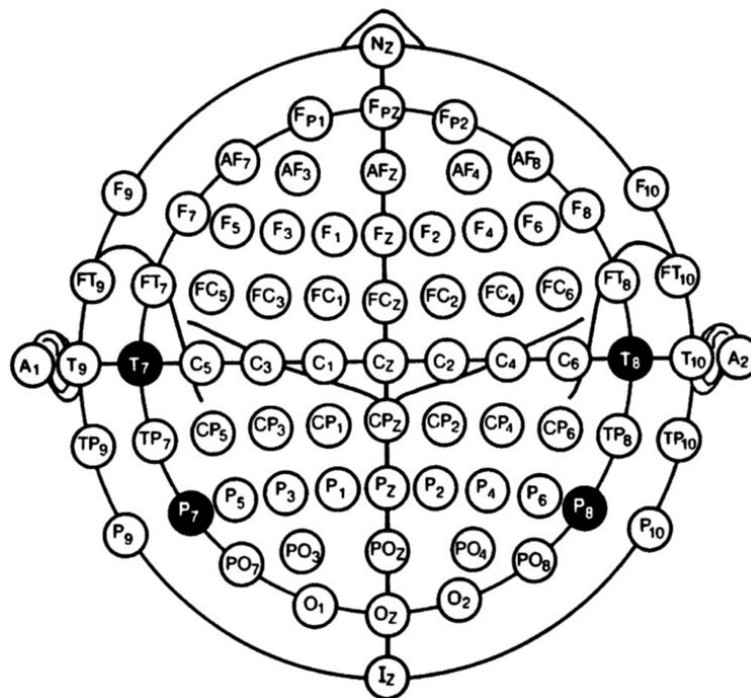
El EEG tiene como indicaciones la evaluación de la actividad cerebral en pacientes con crisis epilépticas, trastornos del nivel de consciencia, evaluación de funciones cerebrales tras un daño cerebral agudo o crónico, evaluación de pacientes con enfermedades cerebrales difusas de origen diverso, el estudio de los trastornos del sueño y la confirmación de muerte cerebral.

Para detectar la actividad bioeléctrica cerebral es necesario un equipo de adquisición. El primer elemento de la cadena de adquisición es un amplificador que permita mostrar la señal registrada en un voltaje suficiente para su visualización. A continuación, es necesario establecer un filtro de baja frecuencia que, para los registros habituales, no debe ser mayor de 1 Hz, para una constante de tiempo de al menos 0,16 segundos. El filtro de alta frecuencia no debe ser inferior a 70 Hz, aunque es posible su modificación para evitar artefactos musculares, teniendo en cuenta que es posible la pérdida de información de electromiografía (EMG) al bajarlo. En ocasiones es necesario sumar un filtro de red de 50 Hz (correspondiente a la corriente alterna de la red eléctrica en Europa). Es necesario un ajuste de la sensibilidad; esta se define como el voltaje necesario para producir una deflexión del trazado de 1 mm. Se expresa en microvoltios por milímetro ( $\mu\text{V}/\text{mm}$ ). La sensibilidad del equipo de EEG para los registros de rutina debe estar en el rango de 5-10  $\mu\text{V}/\text{mm}$ , la más utilizada es de 7  $\mu\text{V}/\text{mm}$ . Esto quiere decir que una señal de calibración de 50  $\mu\text{V}$  da lugar a una deflexión de 7,1 mm<sup>61</sup>.

Existen electrodos diferentes para monitorizar funciones corporales específicas. Para el registro del EEG, los electrodos convencionales se colocan sobre el cuero cabelludo, de forma individual o integrados en gorros. Estos electrodos normalmente son de un material metálico, frecuentemente plata clorurada, oro o platino; presentan un tamaño



de 4 a 10 mm y tienen un cable alámbrico que los conecta al equipo de registro. A estos electrodos se les coloca un gel o pasta conductora en contacto con el cuero cabelludo del sujeto. También existen otros tipos de electrodos utilizados en la práctica habitual, como los electrodos subdérmicos de aguja. Para el registro, se recomienda una impedancia entre el dispositivo y la piel inferior a 5 k $\Omega$ . La colocación de los electrodos responde a unas localizaciones específicas distribuidas en base al Sistema Internacional 10:20, recomendado en 1958 por la Federación Internacional de Sociedades para el EEG y Neurofisiología Clínica<sup>62</sup>. El sistema se basa en porcentajes del tamaño total de la cabeza del sujeto (10% o 20%), a partir de puntos de referencia anatómicos, como el nasion, el inion y los puntos preauriculares. La denominación de los electrodos se hace con una letra, en referencia a la relación que guardan con la estructura anatómica subyacente, y un número par (hemisferio derecho) o impar (hemisferio izquierdo), o la letra Z si es un electrodo de la línea media (Figuras 6 y 7)<sup>63, 64</sup>.



*Figura 6. Nomenclatura de los electrodos del EEG. De American Clinical Neurophysiology Society, 2006.*

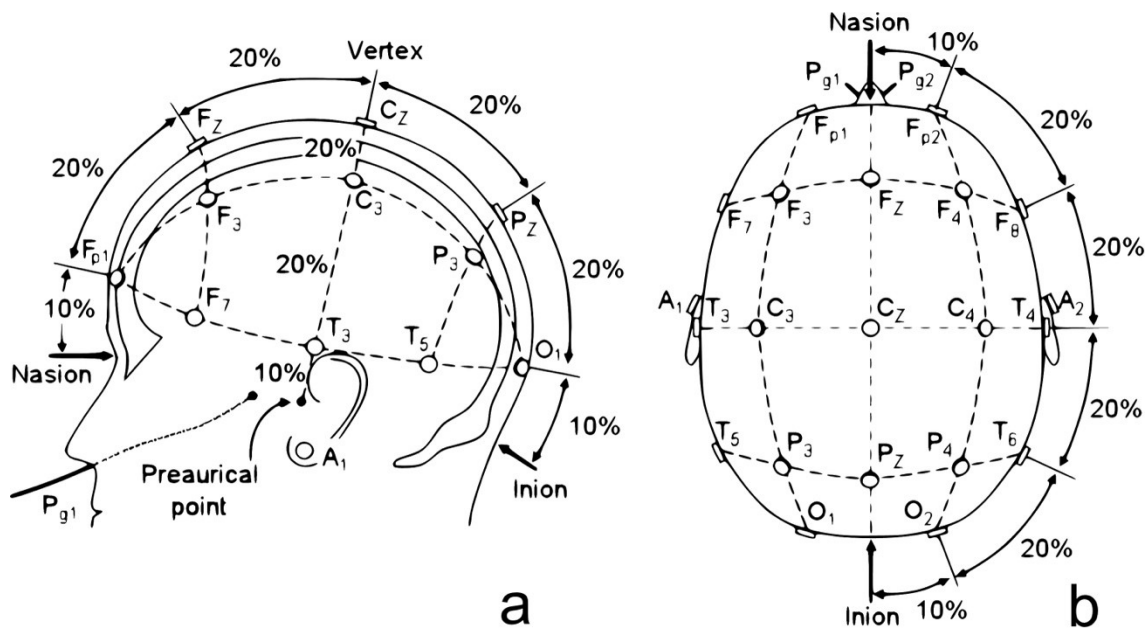


Figura 7. Posición de los electrodos del EEG según el sistema Internacional 10:20.  
De Sharbrough et al., 1991.

Para obtener una señal electroencefalográfica, hacen falta dos electrodos y un electrodo referencial (generalmente, de tierra). La salida de un amplificador diferencial refleja la diferencia de voltaje entre los dos electrodos. Si la diferencia de potencial tiene un valor negativo, la deflexión de la actividad del EEG registrada se orienta hacia arriba. Si la diferencia tiene un valor positivo, la deflexión se orienta hacia abajo. Si no existe diferencia de potencial, no se forma deflexión. Por tanto, es necesario referenciar un electrodo con otro y generar montajes. Los montajes son combinaciones sistemáticas de pares de electrodos que permiten un registro simultáneo de la actividad del EEG. Estos pueden ser referenciados a un electrodo común o *referencial*; pueden ser referenciados a un promedio de la actividad de todos los electrodos o a otro electrodo (*montaje bipolar*). En los montajes bipolares, se conectan pares seriados de electrodos en líneas longitudinales, transversales o circunferenciales. Se muestra a continuación un ejemplo de montaje longitudinal ampliamente utilizado en los Servicios de Neurofisiología Clínica (Figura 8), conocido como *doble banana*<sup>65</sup>.

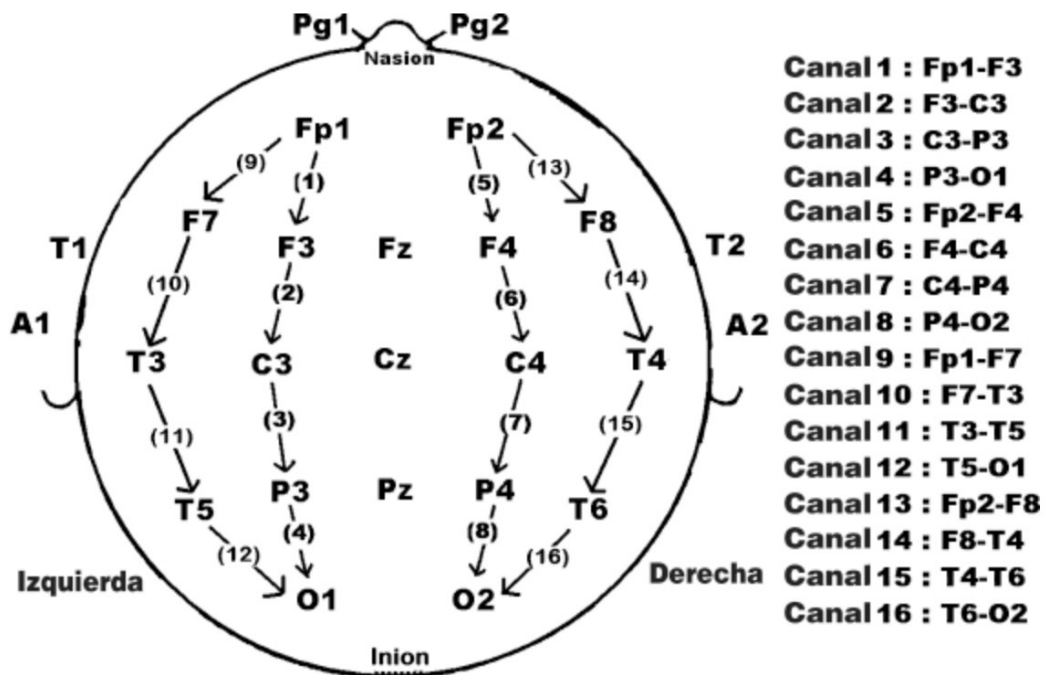


Figura 8. Modelo esquemático de montaje longitudinal (doble banana).  
 De Yamada et al., 2020.

Estos montajes pueden adaptarse a las condiciones del sujeto o a los intereses del registro para el estudio de un caso concreto, añadiendo o prescindiendo de electrodos concretos, pero siempre intentando respetar las localizaciones y nomenclaturas de estos.

Las ondas del EEG se pueden clasificar atendiendo a su frecuencia: alfa (8 a 13,9 Hz), beta (14 a 30 Hz), theta (4 a 7,9 Hz), delta (0,5 a 3,9 Hz) y gamma (>30 Hz).

## 4.2. Análisis de señales neurofisiológicas.

Una de las principales limitaciones del EEG empleado en la práctica clínica habitual es que está sujeto al análisis visual por parte del facultativo. Este será capaz de analizar si el registro presenta una adecuada distribución topográfica, es decir, que en cada área cerebral estudiada se muestran las ondas con la morfología, amplitud y frecuencia esperada para la edad del paciente; o si existen áreas que presentan lentificación, grafoelementos especiales o patrones que orienten a una patología concreta. Sin

embargo, existen múltiples técnicas de análisis que permiten extraer todavía más información de las señales electrofisiológicas.

La actividad eléctrica cerebral presenta un comportamiento oscilatorio, es decir, presenta fluctuaciones rítmicas de los potenciales postsinápticos de un grupo neuronal, de una región cortical o a los patrones de descarga rítmicos en los potenciales de acción de un conjunto de neuronas. Para estudiar las oscilaciones y sus interacciones existen aproximaciones muy diversas.

La actividad oscilatoria del EEG es muy frecuentemente analizada utilizando elementos de análisis armónico, principalmente la transformada de Fourier (FT). Se trata de una fórmula matemática que permite pasar una señal al dominio de la frecuencia y obtener información que no es evidente en el dominio temporal. Cualquier señal periódica puede ser descompuesta en un conjunto de ondas seno y coseno, cuya amplitud, fase y frecuencia ponderadas conforman la señal original.

Esto va a permitir obtener la densidad espectral, la cual es una función matemática que informa sobre cómo se distribuye la potencia o energía de una señal sobre las distintas frecuencias que la forman. Los métodos de espectrometría de frecuencias estiman la potencia de las bandas de frecuencia seleccionadas en un EEG y los resultados son evaluados según su localización cerebral (distribución topográfica).

Tal y como se ha descrito, las ondas del EEG se pueden clasificar atendiendo a su frecuencia y de esta manera agrupar en bandas alfa, beta, theta, delta y gamma.

La densidad de potencia del qEEG es inversamente proporcional a la frecuencia, es decir, la potencia de una banda es mayor para frecuencias bajas (delta y theta) que para las altas (alfa y beta). Este hecho se debe a que las relaciones sinápticas entre grupos neuronales son muy lentas debido al retraso sináptico y a la velocidad de conducción axonal, por tanto, las frecuencias rápidas se manifiestan en grupos neuronales pequeños, mientras que las oscilaciones lentas implican a grupos neuronales más amplios<sup>66</sup>.

### 4.3. El EEG normal en vigilia.

La vigilia es un estado de la consciencia en el que el sujeto está alerta y en relación con el ambiente. El sistema reticular activador ascendente (SRAA) es el encargado de generar y mantener el estado de vigilia. Las neuronas que originan este sistema se encuentran en varias estructuras de la formación reticular del troncoencéfalo y del diencefalo, conectadas con el prosencéfalo basal (núcleo basal magnocelular de Meynert, núcleos de la banda diagonal y núcleos septales) por una vía ventral que corre a través del subtálamo, hipotálamo y tálamo ventral. A su vez, la proyección desde el prosencéfalo basal hacia la corteza genera una activación de las neuronas corticales. La mayoría de las neuronas del SRAA utilizan como neurotransmisor el glutamato<sup>67</sup>.

Existe también una contribución colinérgica importante, proveniente de grupos neuronales del tegmento pontino dorsal<sup>68</sup>.

En el adulto, el rango de normalidad de la actividad electroencefalográfica en vigilia puede llegar a ser muy amplio. A pesar de ser muy variable, se han establecido patrones bien definidos de actividad normal en base a la frecuencia y morfología de las ondas que conforman el registro, su distribución espacial y el momento en el que aparecen.

En vigilia y reposo, con ojos cerrados, encontramos una actividad rítmica de morfología sinusoidal sobre áreas occipitales llamado ritmo alfa, a una frecuencia de 8-12 Hz y amplitud de 15 a 45 mV, habitualmente mayor en el hemisferio derecho en individuos diestros. Es característica su desaparición al abrir los ojos. La frecuencia de este ritmo puede disminuir con la edad, llegando a considerarse normal a 7 Hz en sujetos de edad avanzada.

En el resto de las localizaciones corticales, la actividad en condiciones normales con ojos cerrados es de bajo voltaje, compuesta por una mezcla de frecuencias en rangos beta, pudiéndose encontrar ondas theta sobre áreas centrales.

#### 4.4. El EEG y qEEG en la encefalopatía hepática.

La electrogénesis neuronal depende de la homeostasis metabólica. Cambios en el metabolismo neuronal pueden desembocar en cambios clínicos y en el EEG pronunciados. Hoy en día, el estudio electroencefalográfico de los pacientes con EH es de gran utilidad para valorar su evolución, así como para evaluar la necesidad de un trasplante hepático.

La patología hepática puede producir distintos grados de anomalías en el EEG, desde una lentificación moderada hasta presentar una actividad cerebral isoeléctrica<sup>69</sup>.

La presencia o ausencia de cambios notables es dependiente de los mecanismos fisiopatológicos involucrados. Se debe distinguir entre el concepto de EH y fallo hepático agudo. Las EH portosistémicas se basan en una anastomosis porto-cava, en donde las proteínas procedentes de la absorción gastrointestinal obvian el metabolismo hepático y son transportadas al sistema venoso; esta condición se encuentra en la cirrosis hepática crónica con *shunts* venosos portosistémicos. En contraste, el fallo hepático agudo resulta en una disfunción súbita hepatocelular. En ambas situaciones, las sustancias tóxicas (principalmente nitrogenadas) alcanzan el cerebro y contribuyen a los síntomas y patologías cerebrales.

En estadios avanzados, los cambios fisiopatológicos y del EEG de un coma hepático independientemente de su origen se vuelven indistinguibles.

Los cambios electroencefalográficos de la EH se conocen desde los estudios de Foley et al. y Bickford y Butt en la década de 1950<sup>50, 70</sup>. La encefalopatía se caracteriza principalmente por un enlentecimiento de la actividad cerebral basal. El grado de enlentecimiento es frecuentemente paralelo al nivel de amonio en sangre<sup>71</sup> y, a su vez, se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática<sup>21</sup>. Los cambios en el EEG comienzan cuando aparece un ritmo alfa de baja frecuencia con ondas theta superpuestas en área temporal, frontal o difusas, de forma intermitente y aleatoria. Cuando avanza el proceso, puede predominar la actividad de fondo en rango theta lenta y, posteriormente, una desorganización con ondas theta y delta de presentación difusa.

Ante un coma por EH, la actividad del EEG puede disminuir en amplitud hasta volverse isoeléctrico<sup>72, 73</sup>.

Butt y Bickford hablaron por primera vez de las ondas trifásicas. Son unas ondas a 1.3 - 3 Hz, de amplitud moderada, con morfología que presenta un pico positivo seguida de un componente negativo más pequeño. Estas ondas no son específicas de la EH, aunque pueden orientar a su diagnóstico; también pueden observarse en otras entidades como la encefalopatía hipertensiva, hiper o hiponatremia, hipoglucemia, hipercalcemia, encefalitis, abscesos cerebrales, tumores, shock séptico, demencia, toxicidad por litio, estado postcrítico, infarto cerebral y encefalopatía postanóxica<sup>74</sup>. En la EH, se observan en vigilia y pueden estar correlacionadas con un empeoramiento del estado cognitivo; sin embargo, no suelen observarse durante el sueño. En general, la incidencia de ondas trifásicas en la EH es alrededor del 25%<sup>75, 76</sup>. Sin embargo, la presencia de ondas trifásicas no parece ser un buen indicador pronóstico de mortalidad en estos pacientes.

No solo el EEG convencional tiene utilidad en el estudio de la EH y la EHM, sino que también se ha estudiado la aplicación del qEEG. Algunos estudios muestran que en los pacientes con EHM presentan un aumento de la potencia theta en áreas posteriores y, menos frecuentemente, una disminución de la frecuencia media dominante y un aumento de la potencia delta<sup>72</sup>. Por lo tanto, el análisis espectral puede servir como herramienta para identificar los primeros síntomas asociados con la EHM, así como ayuda para el pronóstico y respuesta al tratamiento o al trasplante hepático.

No obstante, aunque los cambios en el qEEG parecen mejorar tras un trasplante hepático, las alteraciones neuropsiquiátricas pueden persistir en algunos casos. Las alteraciones cerebrales tras un trasplante no son infrecuentes, derivadas de múltiples factores como la anestesia, malfuncionamiento hepático, sepsis o hipoxia, por lo que el EEG y el qEEG pueden ser útiles para el abordaje de la disfunción cerebral<sup>77</sup>.

Además, se ha descrito que los pacientes post-trasplante con peor índice de supervivencia presentaban una gran incidencia de anomalías epileptiformes en el trazado<sup>78</sup>.

## 5. El sueño.

### 5.1. Características del sueño normal.

El sueño es un estado fisiológico y transitorio de la conciencia de desconexión parcial y temporal del entorno, reversible y que sigue un ritmo cronobiológico de tipo ultradiano. Es un proceso activo y necesario, complementario a la vigilia, que produce una serie de procesos fisiológicos imprescindibles para la vida. Conocer los mecanismos cerebrales que controlan el sueño y la vigilia ha sido un avance importante en la medicina, ya que los trastornos del sueño están asociados a un gran número de patologías. A su vez, un sueño adecuado es esencial para una función cognitiva óptima<sup>79</sup>.

El sueño surge como un conjunto de cambios fisiológicos en los que se implican varios sistemas del organismo, regulados por el sistema nervioso central. En 1949, Moruzzi y Magoun demostraron el papel del sistema reticular activador ascendente (SRAA) en el mantenimiento de la vigilia, ya que su lesión produce sueño<sup>80</sup>. No se trata de un proceso pasivo, sino que a lo largo de un ciclo de sueño hay estructuras inhibidas o activadas en función de la acción de diferentes neurotransmisores.

A nivel general, el sueño está constituido por dos estados diferenciados: el sueño de ondas lentas o NREM, que a su vez se subdivide en varias fases; y el sueño REM, llamado así por los movimientos oculares rápidos característicos de este estado (*rapid eye movements*). Estos dos estados, en circunstancias normales, se alternan a lo largo de un periodo de sueño, constituyendo diferentes ciclos.

Aunque en la mayoría de las especies se pueden reconocer estados de actividad y de reposo, el sueño, entendido como tal y con sus características fisiológicas, es propio de los vertebrados homeotermos. En el ser humano es posible diferenciar los estados de sueño y vigilia desde las 28 semanas de edad gestacional. A su vez, a partir de la semana 32 se distingue el sueño activo (precursor del sueño REM) del sueño no-activo. En este momento del desarrollo, un gran porcentaje del sueño es activo. Con la maduración cerebral, disminuye tanto la proporción de sueño REM respecto al global como su duración total. El gran porcentaje de sueño REM durante la maduración cerebral sirvió



como base para postular que la actividad neuronal controlada por los mecanismos del sueño REM pueden contribuir a expandir la maduración estructural y funcional del sistema nervioso durante la etapa intrauterina y postnatal<sup>81</sup>.

Respecto a la ontogenia del ciclo vigilia-sueño en el ser humano, al nacer se trata de un ritmo ultradiano; con el crecimiento va aumentando el tiempo de vigilia a expensas de la disminución del tiempo de sueño. Un ser humano recién nacido duerme una media de 16-18 horas diarias; se trata de un sueño polifásico, constituido por sucesivos ciclos de vigilia y sueño. A los 4-5 años, el sueño global suele distribuirse en dos fases a lo largo de un día, y en la mayoría de los adultos es monofásico (vigilia de día y sueño de noche), con una duración normal de 5 a 10 horas y una media de 7,5. En el anciano disminuye a 5-6 horas, siendo además más fragmentado (cabe destacar que en los ancianos el sueño REM dura aproximadamente una hora).

El EEG de un sujeto normal presenta variaciones según su nivel de consciencia. En función de las ondas cerebrales generadas en cada momento, se pueden diferenciar las distintas fases que van a configurar la macro y microestructura del sueño<sup>65</sup>.

La clasificación actual de las fases del sueño es una modificación de la establecida por Rechtschaffen y Kales en 1968, en la cual se diferenciaban las fases del sueño NREM (1, 2, 3 y 4) y REM. Actualmente, las fases del sueño se conocen como N1, N2, N3 y R o REM<sup>82</sup>.

### ***Fase N1:***

Durante la transición del estado de vigilia a sueño ligero o somnolencia, el ritmo alfa posterior comienza a atenuarse, la frecuencia disminuye hasta ocupar menos del 50% de una época de sueño (30 segundos) y es sustituido por un ritmo de baja amplitud y frecuencias entremezcladas para finalmente convertirse en un ritmo theta. En regiones centrales, aparece una actividad theta semirrítmica.

Se caracteriza por la aparición de otros cambios fisiológicos, como disminución del parpadeo, presencia de movimientos oculares lentos y disminución del tono muscular y los movimientos corporales. Se pueden presentar microdespertares intermitentes que

en el EEG se traducen en ondas delta-theta breves seguidas por ondas alfa, con un predominio más anterior que el ritmo alfa de vigilia. En niños, se pueden observar brotes paroxísticos de actividad theta-delta llamados hipersincronía hipnagógica. Durante esta fase de sueño se observan grafoelementos característicos, como las ondas POSTS (*positive occipital sharp transients of sleep*: ondas agudas positivas transitorias occipitales del sueño) y las ondas agudas de vértex. Las POSTS son ondas agudas que aparecen aisladas o en trenes de 4-5 Hz, presentando sincronía bilateral, aunque pueden presentar una amplitud asimétrica; aparecen a partir de los 5 años. Las ondas agudas de vértex aparecen en fase N1, pero son también visibles durante la fase N2. Son ondas bifásicas negativas de aproximadamente un segundo de duración, que alcanzan su mayor amplitud en electrodos próximos al vértex craneal: Cz, C3 y C4. Tienen una presentación simétrica y sincrónica y son más observables de forma más frecuente en niños<sup>65, 83</sup>.

### **Fase N2:**

Al alcanzar la fase N2 del sueño disminuye el umbral de respuesta neuronal, con un descenso notorio del nivel de alerta y de respuesta a estímulos externos. En esta fase de sueño es característica la presencia de complejos K y husos de sueño. Se produce un incremento progresivo de las ondas theta hasta convertirse en el ritmo dominante, así como un aumento de las ondas agudas de vértex y POSTS.

Los husos de sueño son complejos de ondas fusiformes rítmicas, presentan una frecuencia de 12-16 Hz, duración de 1 a 2 segundos y amplitud menor de 50  $\mu$ V, tienen una aparición de predominio en áreas fronto-centrales y se generan en los núcleos intratalámicos. Son simétricos y sincrónicos a partir del año de edad. La depresión o el enlentecimiento de los husos de sueño de forma unilateral puede ser un marcador de patología focal subyacente. Pueden aumentar de frecuencia y ser más abundantes en pacientes bajo tratamiento con barbitúricos o benzodiazepinas. Los complejos K fueron descritos en primer lugar por Loomis et al. en 1938<sup>84</sup>. Están formados por una onda bifásica aguda en rango theta-delta seguida o no por un huso de sueño. La onda bifásica se correlaciona con cambios en el potencial de membrana de las neuronas piramidales; este cambio del potencial activa las neuronas del núcleo reticular del tálamo y se produce

una descarga de potenciales de acción a la frecuencia del huso del sueño. Comienzan a aparecer en fase N2 y persisten hasta la fase N3, su morfología varía incluso en una misma fase de sueño. Pueden ser espontáneos o inducirse por estímulos externos que produzcan microdespertares; se han descrito contracciones mioclónicas breves asociadas a ellos, conocidas como contracciones hípnicas (*sleep starts*).

### **Fase N3:**

El sueño de fase N3 se caracteriza por la presencia de ondas de alto voltaje y baja frecuencia (en rango delta), pudiendo persistir husos de sueño y complejos K. Durante esta fase, la actividad delta ocupa un porcentaje de una época de sueño (equivalente a 30 segundos) mayor del 20%, teniendo una amplitud superior a los 75  $\mu$ V. La actividad de ondas lentas está generada por las neuronas talámicas y corticales. Durante esta fase, no se registran movimientos oculares, el registro de EMG sobre mentón muestra una menor amplitud del registro que en fases más superficiales y pueden aparecer algunos complejos K inducidos por un estímulo externo, al igual que ocurría en fase N2<sup>65, 83</sup>.

### **Fase REM:**

Esta fase de sueño fue descrita por Aserinsky y Kleitman en 1953<sup>85</sup>. Aparece por primera vez aproximadamente a los 90 minutos del inicio del sueño; su aparición de forma precoz en el sueño se encuentra en algunas patologías como la narcolepsia, en la abstinencia de fármacos supresores del sueño REM o alcohol, trastornos de los ritmos circadianos y en situaciones de privación de sueño, lo que se conoce como *efecto de rebote REM*. El sueño REM aparece cada 60-90 minutos y cierra un ciclo de sueño. La fase REM tiene una mayor duración durante los últimos ciclos de la noche.

Se caracteriza por movimientos oculares rápidos y atonía muscular en el canal de EMG, la actividad del EEG es de bajo voltaje y similar a las frecuencias de la fase N1 o incluso a las de vigilia. En esta fase no se observan husos de sueño, complejos K ni actividad delta, pero es característica la aparición de ondas en dientes de sierra. Puede haber un incremento de contracciones musculares rápidas esporádicas, detectables en la PSG con electrodos de EMG situados en mentón<sup>65, 83</sup>.

Aunque el registro del EEG sea similar al encontrado en vigilia, la actividad de los distintos centros implicados es diferente. Durante la vigilia, las neuronas del SRAA presentan gran actividad, pero su tasa de descarga decrece durante el sueño de ondas lentas llegando a estar silentes durante el sueño REM. Sin embargo, las neuronas de la formación reticular pontina gigantocelular aumentan su tasa de descarga hasta el máximo nivel durante el sueño REM<sup>86</sup>.

## 5.2. Hipnograma y ciclos de sueño.

En sujetos normales, el sueño del adulto se constituye por una sucesión de 3-4 ciclos, cada uno de los cuales tiene una duración de alrededor de 100 minutos y consta de una parte de sueño NREM seguida de sueño REM<sup>87</sup>.

En 1957, William Dement estudió la actividad cerebral a lo largo del sueño nocturno y describió una organización siguiendo un patrón al que denominó arquitectura del sueño. La representación gráfica de esta estructura se denomina hipnograma<sup>88</sup>.

La eficiencia del sueño se define como el porcentaje de tiempo que un sujeto se encuentra dormido respecto al tiempo total que pasa en la cama. En un adulto joven sano, esta proporción se encuentra entre el 90 y 95%<sup>65, 83</sup>.

Si este índice se encuentra por debajo del 80%, se considera que la eficiencia de sueño es baja, aunque cabe destacar que el mejor indicador de calidad del sueño es la percepción del individuo al día siguiente. Por tanto, la calidad de sueño corresponde a una valoración subjetiva que un individuo hace sobre su descanso nocturno.

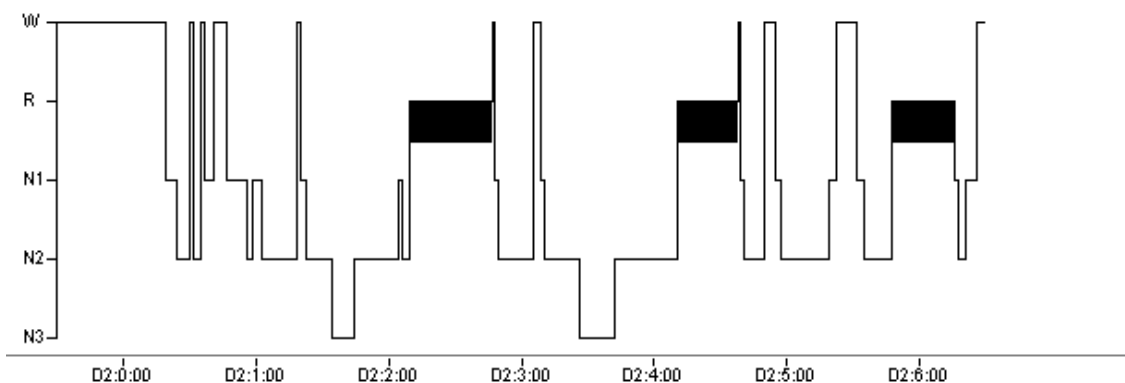


Figura 9. Ejemplo de hipnograma de sujeto sano.

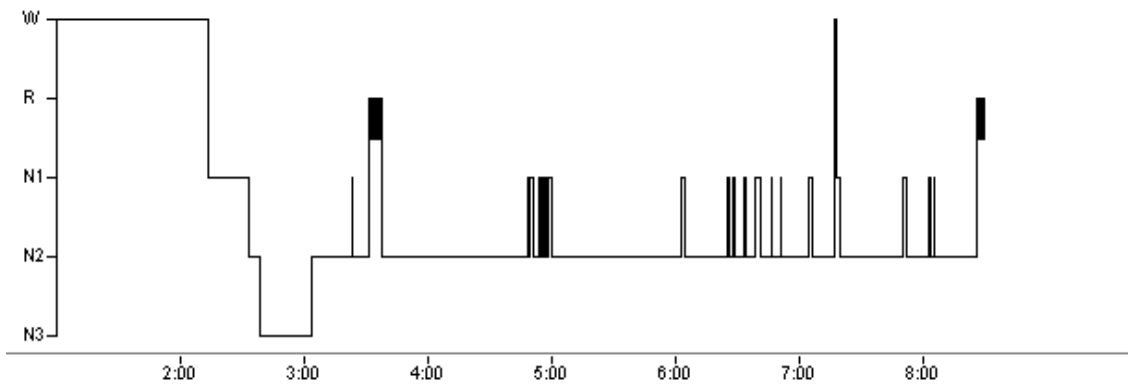


Figura 10. Ejemplo de hipnograma de sujeto con EHM.

### 5.3. Polisomnografía y estudio del sueño.

La polisomnografía (PSG) es una prueba consistente en el registro de variables fisiológicas durante el sueño. Estas variables habitualmente son el EEG, la EMG, el electrooculograma (EOG), electrocardiograma (ECG) y puede incluir análisis respiratorio con saturación de oxígeno, flujo nasal-oral, bandas respiratorias torácicas y abdominales.

Estos registros se efectúan normalmente por la noche. Pueden realizarse en ámbito hospitalario e incluir registro de vídeo sincronizado con el EEG, o realizarse de forma ambulatoria en el domicilio de paciente mediante dispositivos portátiles tipo *holter*.

El registro EEG se realiza con electrodos de superficie, preferentemente electrodos de tipo cazoleta con pasta conductora adheridos al cuero cabelludo con colodión. Los electrodos se sitúan en determinados puntos del cuero cabelludo siguiendo la distribución de la clasificación internacional 10:20 para registro de EEG. El registro de EOG y ECG es habitual realizarlo con electrodos de pegatina sobre la piel y el registro de EMG puede registrarse mediante electrodos adhesivos o sensores de movimiento, habitualmente sobre mentón y tibial anterior.

Los equipos de PSG constan de una estación de lectura que permite leer el registro y dividirlo en épocas, habitualmente de 30 segundos, para identificar la fase de sueño en la que se encuentra el sujeto y analizar eventos respiratorios o electroencefalográficos.

## 5.4. Alteraciones del sueño en la encefalopatía hepática.

En la práctica clínica, el estudio neurofisiológico de la EH se basa en el EEG y el análisis de la actividad bioeléctrica cerebral. Como ya se ha descrito, la EH se caracteriza por una lentificación del trazado y pérdida del ritmo alfa, junto a una superposición de ondas en frecuencias theta y delta distribuidas de forma difusa. En fases más avanzadas, pueden observarse ondas trifásicas e incluso alcanzar un trazado isoelectrico.

Sin embargo, estudios recientes han descrito alteraciones del EEG durante el sueño en pacientes con cirrosis sin EH manifiesta<sup>89</sup>. Se ha observado un aumento de la potencia de la banda delta durante todas las fases del sueño, así como alteraciones en la macroestructura de este. Esto podría reflejar la presencia de una afectación cerebral subclínica o EHM no diagnosticada previamente, por lo que un estudio de PSG podría ser una herramienta adecuada para estos pacientes.

## 6. Biomarcadores y qEEG.

Un biomarcador es una característica biológica que puede ser medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, patológicos o de respuesta a una exposición o intervención terapéutica. Pueden ser medidos de forma precisa y ser reproducibles entre diferentes exploradores<sup>90</sup>.

Un signo clínico es un indicador objetivo del estado fisiopatológico observado desde fuera del paciente, a diferencia de un síntoma que es cualquier indicador de salud o enfermedad percibido por el propio sujeto.

Por tanto, la diferencia entre un signo clínico y un biomarcador es importante de cara al paciente, ya que un biomarcador puede ser un indicador predictivo antes de que un signo clínico sea evaluable.

Un biomarcador debe ser objetivo y cuantificable. No es necesario que se correlacionen con la experiencia del paciente y en muchas ocasiones son variaciones indetectables y sin efecto sobre la salud. Por ello, muchas veces no tienen utilidad fiable como predictores de enfermedad o ausencia de esta. Sin embargo, una variable clínica es toda característica medida en un sujeto que intenta reflejar un evento de interés y que permita a un investigador diferenciar a los sujetos en grupos o evaluar la respuesta a una intervención para poder plantear un contraste de hipótesis. Por tanto, la clave es determinar la relación entre un biomarcador medible y una variable clínica relevante.

Aplicado al EEG hay gran cantidad de estudios actualmente que intentan, tras procesar la señal de un EEG y convertirlo en un qEEG, relacionarlo con distintas enfermedades y procesos e intentar extraer un patrón común a cada entidad que sirva de apoyo diagnóstico o de respuesta a un tratamiento.





II.

# OBJETIVOS



## II. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo de investigación es analizar los patrones de sueño y la actividad electroencefalográfica de los pacientes con cirrosis con EHM, comparándolos con pacientes con cirrosis sin EHM y con un grupo de individuos sin patología hepática.

La pregunta de investigación es averiguar si existe algún biomarcador que permita diferenciar los tres grupos de individuos mediante la realización de una PSG nocturna y el posterior análisis del qEEG en un servicio de Neurofisiología Clínica.

Los objetivos concretos son:

- El análisis del sueño de los sujetos sin patología, con cirrosis sin EHM y con cirrosis con EHM mediante PSG.
- El procesamiento del EEG de los sujetos durante el sueño para obtener datos de qEEG en ambos hemisferios cerebrales y su posterior análisis.
- Identificar diferencias entre los tres grupos de sujetos mediante el análisis cualitativo y cuantitativo de los registros de la PSG y el qEEG.
- Obtener un biomarcador mediante PSG y qEEG para diferenciar de forma objetiva a pacientes con cirrosis sin EHM y con EHM.
- Obtener un biomarcador mediante PSG y qEEG de progresión de deterioro neurológico en pacientes con EHM.
- Analizar la relación entre los hallazgos de la PSG y el qEEG con los marcadores bioquímicos de inflamación obtenidos en análisis sanguíneos.
- Analizar la relación entre los hallazgos de la PSG y qEEG con los resultados del test PHES.



III.

# MATERIAL Y MÉTODOS



# III. MATERIAL Y MÉTODOS

## 1. Diseño.

Se ha realizado un estudio analítico observacional de cohortes retrospectivo con datos del registro del grupo de Deterioro Neurológico del Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA.

## 2. Población.

Para este estudio, se ha obtenido una muestra de 40 sujetos entre voluntarios sanos y pacientes provenientes de las consultas del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia entre los años 2012 y 2018.

Los voluntarios accedieron, tras firmar un consentimiento informado, a participar en un estudio del grupo de investigación en Deterioro Neurológico del INCLIVA (Valencia). El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de los hospitales y todo el proyecto se desarrolló de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki de 1975 de la Asociación Médica Mundial.

Fueron categorizados como sujetos sanos y pacientes con cirrosis diagnosticada mediante ecografía. De los pacientes con cirrosis, se identificaron aquellos sin deterioro neurológico y aquellos que presentaban EHM mediante la batería de pruebas psicométricas PHES. Dichos sujetos, al participar en el proyecto de investigación, fueron sometidos a diferentes pruebas, entre las que se incluyen test psicométricos, análisis sanguíneos para marcadores bioquímicos, EEG, qEEG, EMG, PEV y PSG.

Para el proyecto de esta tesis doctoral, fueron de utilidad y objeto de estudio los resultados de los test psicométricos, del análisis sanguíneo, de la PSG y el qEEG durante el sueño.

## 3. Obtención de datos.

### 3.1. Test psicométricos.

Los test fueron realizados en el departamento del grupo de Deterioro Neurológico situado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia. Se realizaron el test PHES, el test de Stroop de colores y palabras, el test d2 y el test de coordinación bimanual y visomotora<sup>91</sup>.

#### A) Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES).

Es la prueba *gold standard* para el diagnóstico de la EHM. Se trata de una batería de cinco tests psicométricos realizables por escrito en 15-20 minutos. La puntuación global se calcula a partir de las cinco pruebas, teniendo en cuenta edad y nivel de estudios y según la desviación de los patrones de normalidad. Se obtiene la puntuación individual de cada una de las pruebas por las que está formado y su suma es la puntuación global, corregida en función de la edad y nivel de estudios del paciente. Actualmente se dispone de una aplicación informática para su cálculo, según los valores de normalidad de la población española, en la Red de Encefalopatía Hepática, consultable en [www.redeh.org](http://www.redeh.org), de la que el Hospital Clínico Universitario de Valencia es miembro<sup>92</sup>. Una desviación importante respecto a los valores de la normalidad establece el diagnóstico de EHM; se considera que el resultado es de EHM cuando este es menor o igual a -4.

Presentan la ventaja de que son aplicables por personal entrenado y permiten homogenizar los resultados entre distintos centros. Como inconvenientes, los resultados pueden ser arbitrarios, existe cierto efecto de aprendizaje por parte del paciente al repetir las pruebas y poseen escasos estudios de validación<sup>93</sup>.

La batería de test del PHES es la siguiente:

- **Digit Symbol Test (DST):** Mide atención y velocidad de procesamiento; se registra el número de aciertos.



- **Number Connection Test A (NCTA):** Prueba de conexión de números y atención; se registra el tiempo en segundos que tarda en realizarlo.
- **Number Connection Test B (NCTB):** Prueba de atención con mayor dificultad que el NCTA, se basa en la conexión de números y letras alternados. Igualmente, se registra el tiempo en segundos que tarda en completarlo.
- **Serial Dotting Test (SD):** Test de coordinación visomotora consistente en la colocación de un punto al centro de unos círculos; se registra el tiempo de realización en segundos.
- **Line Tracing Test (LT):** Test de coordinación visomotora, se debe dibujar una línea dentro de trazado sin salirse de los límites. Se registra el tiempo en segundos que tarda en hacerlo, sumando los errores.



Figura 11. Batería de test psicométricos PHES: DST, NCT A, NCT B, SD, LT.

## B) Test Stroop.

Es una prueba de atención selectiva y flexibilidad mental. Consta de tres tareas:

- **Tarea congruente (palabras, P):** Se muestra una lámina con nombres de colores (amarillo, rojo, azul y verde) impresos con tinta negra. Consiste en leer el mayor número de palabras posible en 45 segundos.
- **Tarea neutra (colores, C):** El sujeto debe indicar el color de unos círculos amarillos, rojos, azules y verdes, tantos como pueda en 45 segundos.
- **Tarea incongruente (palabras/colores, PC):** En esta tarea, las palabras nombran colores, pero están escritas en una tinta de diferente color al que nombran. El sujeto debe inhibir la respuesta de leer la palabra y tiene que decir el color en el que están escritas. Se registra el número de ítems alcanzados en 45 segundos.

Tras obtener la puntuación en los tres supuestos, se calcula la interferencia, teniendo en cuenta las pruebas *congruente* (P) y *neutra* (C), y se compara con el *incongruente* (PC). Se calcula así:  $PC - PC'$ , siendo  $PC' = (P \times C) / (P + C)$ .

Los sujetos con puntuación superior a 0 tienen una alta resistencia a la interferencia.

### C) Tests de coordinación.

- **Coordinación bimanual:** La tarea consiste en la colocación de clavijas en un tablero perforado coordinando las dos manos. Se realiza dos veces en cada dirección y se registra el tiempo en minutos en que el sujeto realiza la tarea con las dos manos (figura 10).
- **Coordinación visomotora:** consiste en la colocación de bloques con una mano en un tablero con huecos dispuestos en diferentes orientaciones espaciales. Se realiza dos veces y registra el tiempo en minutos en que el sujeto realiza la tarea (figura 11).



Figuras 12 y 13. Test de coordinación.

### D) Test D2.

Se trata de una prueba que ofrece una medición de la atención selectiva y sostenida, así como de la concentración mental. El test consta de una hoja formada por 14 líneas con 47 caracteres (658 elementos); estos caracteres son las letras "d" o "p" minúsculas, que pueden acompañarse de una o dos rayas en la parte superior o inferior de cada letra o en ambas posiciones (figura 12). Se trata de revisar atentamente el contenido de cada línea y marcar toda letra "d" que tenga dos rayas (dos arriba, dos debajo o una arriba y una debajo), durante un tiempo de 20 segundos por línea. Se contabiliza el total de respuestas, total de aciertos, las omisiones y se calcula el índice de concentración.

Parámetros del test D2:

- **Total realizado (TR):** Determina la posición de la última marca realizada (es la suma del total realizado). Es una medida de la velocidad de procesamiento y cantidad de trabajo realizado.
- **Total de aciertos (TA):** Medida de precisión del procesamiento.
- **Omisión (O):** Número de errores por omisión.
- **Comisión (C):** Número de errores por comisión.
- **Omisión + Comisión (O+C):** Suma total de errores.
- **Efectividad total de la prueba (TOT):** Se calcula mediante  $TOT=TR-(O+C)$ .
- **Índice de concentración (CON):** Se calcula mediante  $CON= TA-C$ .
- **Índice de variación (VAR):** Índice de variación o fluctuación en el modo de trabajar el sujeto.

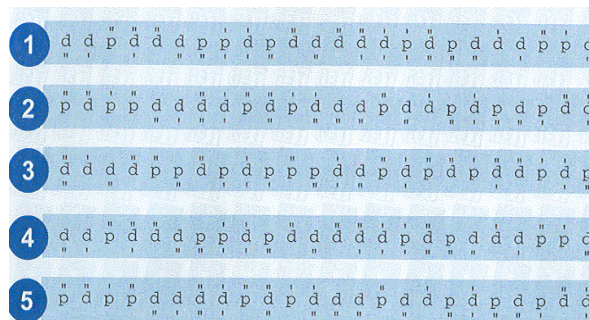


Figura 14. Test D2.

## 3.2. Marcadores bioquímicos.

Los individuos de la muestra fueron citados en el Hospital Clínico Universitario de Valencia el mismo día para la realización de los test y para la extracción sanguínea. Las muestras de plasma sanguíneo se extrajeron en tubos *BD Vacutainer* con anticoagulante EDTA. El procesamiento de las muestras se llevó a cabo por personal investigador del departamento de Deterioro Neurológico del INCLIVA. Se centrifugaron a 3000 revoluciones por minuto durante diez minutos a temperatura ambiente y, posteriormente, se recogió el sobrenadante de suero y plasma. Se realizaron una serie de alícuotas de distintos volúmenes en función de la finalidad y se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Para este estudio, fueron de interés los niveles de IL6 e IL18 en suero, así como los niveles de amonio en sangre.

#### A) Determinación de IL en suero.

Las IL se midieron en suero mediante ELISA, siguiendo el protocolo de cada kit comercial.

La IL18 se midió mediante un kit ELISA de la marca *Bender MedSystems*, con límite de detección 9 pg/mL, utilizando 50 µL de suero no diluido.

La medición de IL6 en suero se realizó mediante un kit ELISA de la marca *Thermo Scientific* cuyo límite de detección es 1 pg/ml, empleando 50 µL de suero no diluido.

#### B) Determinación de amonio en sangre periférica.

La determinación del amonio en sangre se realizó mediante el equipo de lectura y kit de las marcas *Ammonia Test Kit II* o *PocketChem BA device*, los cuales miden los niveles de amonio en sangre mediante el método de micro-difusión. La concentración de amonio en la muestra extraída aumenta con el transcurso del tiempo, por lo que es necesario medirlo rápidamente. Se aplicaron 20 µL de sangre total en el centro de la tira reactiva y tras 180 segundos se puso en el dispositivo de medida. El nivel de amonio se muestra en la unidad de medida µmol/L. Los niveles de normalidad en individuos sanos oscilan entre 11 y 32 µmol/L, con pequeñas variaciones entre laboratorios<sup>28</sup>.

### 3.3. Polisomnografía.

Las PSG se realizaron en el Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, en el Servicio de Neurofisiología Clínica. Se realizaron con un dispositivo portátil tipo *holter* modelo *Trackit™ Ambulatory EEG and Sleep*.

Los pacientes eran citados a las 21:30 en el hospital, donde eran recibidos por personal de enfermería y facultativos colaboradores del estudio. Se procedió al montaje de los electrodos en el servicio; para el registro de EEG se utilizaron electrodos de superficie en cuero cabelludo de tipo cazoleta con superficie de registro bañada en plata de la marca *Caesar*, con pasta conductora y adheridos a la piel con colodión; para el registro

del EOG y ECG simultáneo se utilizaron electrodos de registro de la marca *Ambu* modelo *Neuroline 720*. Se realizó registro respiratorio simultáneo con electrodo de flujo aéreo buconasal, pulsioxímetro y banda de presión torácica; y registro de EMG con electrodo de superficie de tipo cazoleta en tibial anterior.

A continuación, el paciente acudía a su domicilio para pasar la noche en su dormitorio habitual y minimizar así el efecto laboratorio que presentan muchos pacientes al realizarse esta prueba fuera de su entorno y observados por el personal sanitario, lo que puede provocar resultados anómalos en la PSG. El equipo *holter* estaba programado para activarse automáticamente a las 0:00 de la noche y detener el registro a las 8:00, por lo que se le dio instrucciones a los pacientes de que debían permanecer en la cama únicamente entre esas horas.

Una vez realizada la PSG y transferida al equipo de lectura, se procedió a la lectura manual, marcando las épocas de 30 segundos según la fase del sueño a la que correspondían. Las fases del sueño se designaron según los grafoelementos específicos de cada una de ellas y siguiendo las recomendaciones de marcaje de la *American Association of Sleep Medicine (AASM)* en su actualización de 2017<sup>94</sup>.

Se marcaron como WAKE aquellas épocas en las que se observaba ritmo alfa sobre áreas posteriores, así como la predominancia de movimientos oculares y tono muscular del paciente. A su vez, se marcaron como WAKE las épocas en las que aparecieron microdespertares. Se marcaron como fase N1 aquellas fases en las que, o bien se observaba ritmo alfa de forma no predominante, o se identificaban puntas centrales de sueño. Se marcaron como N2 aquellas épocas que presentaban husos de sueño o *spindles*, así como complejos K. Se marcaron como N3 las épocas con una actividad de ondas lentas superior al 30% del tiempo, y como REM aquellas épocas con dientes de sierra, movimientos oculares rápidos o atonía en electrodos de mentón. Para pasar de una fase a otra de mayor profundidad, esta tenía que mantenerse durante al menos dos épocas; para pasar a una fase superficial, era suficiente una época.

### 3.4 Análisis de señales neurofisiológicas.

Se realizó un análisis cuantificado de las ondas del EEG durante el sueño obtenidas durante la PSG. Se exportaron los datos del registro del *holter* en archivos con formato *.ASCII* y *.csv*, así como los datos de la macroestructura de la PSG. Se exportaron al programa *Matlab*, versión 2015. Se realizó una estimación de las potencias basada en la transformada rápida de Fourier (FFT) en ambos hemisferios por separado, con las derivaciones P3C3 y P4C4. Se analizó en épocas de 30 segundos, con unas frecuencias de muestreo de 200 Hz / 128 Hz.

Se calcularon las estadísticas de las fases del sueño en épocas de 30 segundos, con el programa se extrajeron el tiempo que permanecía en cada fase de sueño y las transiciones entre fases. A continuación, se realizó un preprocesado, eliminando la frecuencia continua 0, estableciendo unos filtros de banda de 0,05-63,6 Hz y un filtro de frecuencia alterna a 50 Hz. A continuación, se analizó el contenido del EEG en frecuencias, dividiendo la señal en periodos y realizando un espectrograma para obtener las potencias de cada banda de frecuencia, gracias al método de Welch, por el cual se analizó cada frecuencia y se promedió en épocas de 30 segundos. Se utilizó una ventana de Hanning de 4 segundos, con solapado del 50% y se estableció el número de puntos de corte de la FTT en 2048. Se procedió al promedio de todas las ventanas y se obtuvo, para cada 2048 puntos de frecuencia, de cada uno de esos puntos, la frecuencia espectral.

Se obtuvieron las potencias de las ondas en rango alfa (8 a 139 Hz), beta (14 a 30 Hz), theta (4 a 7,9 Hz) y delta (0.5 a 3,9 Hz) en las diferentes fases del sueño. Se establecieron relaciones entre bandas de frecuencias para calcular las potencias relativas.

## 4. Metodología.

De cada sujeto se obtuvieron diferentes variables de carácter general, como la *edad* y el *sexo*. Las variables cualitativas de carácter específico corresponden a la *patología* que presentaban, con las categorías de *controles*, *sin EHM* y *con EHM*.

En primer lugar, se seleccionaron las variables cuantitativas correspondientes a las fases del sueño como el tiempo total de registro, tiempo dormido y despierto (WAKE), así como el tiempo en N1, N2, N3, REM y sus respectivos porcentajes sobre el tiempo dormido. Se obtuvieron también los datos sobre el número de transiciones entre las diferentes fases del sueño.

A continuación, se seleccionaron las variables cuantitativas referentes al análisis cuantificado del EEG, obteniendo como datos las potencias en referencia al hemisferio derecho y al izquierdo, con las derivaciones P3C3 y P4C4 según el sistema internacional 10:20.

Se obtuvieron las variables cuantitativas correspondientes a los test psicométricos y a los marcadores bioquímicos (amonio, IL6 e IL8).

Se planteó un estudio analítico observacional de cohortes retrospectivo, al efecto de relacionar la variable de la *patología*, en sus tres categorías indicadas, con el resto de los grupos de variables cuantitativas referidos. A su vez se ha analizado la correlación entre las variables referentes a los test psicométricos y marcadores bioquímicos con las variables correspondientes a los resultados de las pruebas de sueño y las potencias.

### ***Métodos estadísticos.***

Los métodos estadísticos utilizados corresponden inicialmente a una descripción univariante con base en las medidas de tendencia central y de dispersión, así como en la determinación de la normalidad de las variables cuantitativas y la búsqueda de *outliers*. Posteriormente, un análisis bivariante en el que se realiza la búsqueda de normalidad y *outliers* para cada una de las categorías de las variables.

En este análisis, para comparación de medias de las variables cuantitativas con la variable de la patología con sus tres categorías, se realizaron las pruebas paramétricas de ANOVA (incluyendo Levene, Welch, Games-Howell, test de ANOVA, Tukey), y la no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Una vez recodificada la variable de la patología a su forma dicotómica de *controles* frente a *sin EHM - con EHM*, la prueba paramétrica realizada fue el test de t de Student y como no paramétrica fue el test de U de Mann-Whitney.

Una vez recodificadas las variables cuantitativas en su forma dicotómica con valores superiores o inferiores a la media, se realizó la medición de riesgos a través del cálculo del Riesgo Relativo (RR) y del Odds Ratio (OR), con sus respectivos intervalos de confianza (IC) y la prueba de Chi<sup>2</sup> de Pearson, o en su caso el test exacto de Fisher, para calcular la significación estadística.

Por último, se realizaron diferentes test de correlación entre las todas las variables cuantitativas entre sí, incluyendo el test de Pearson y en su caso el de Spearman.

El nivel de significación estadística establecido es de  $p < 0,05$ .

El análisis se ha realizado por medio del programa de hoja de cálculo *Microsoft Excel* versión 16.48 y, posteriormente, los test estadísticos con el programa *SPSS*, versión 25.



**IV.**

**RESULTADOS**



# IV. RESULTADOS

## 1. Descripción de la muestra.

Se trata de una muestra de 40 individuos (Tabla 1), de los que 26 (65%) son hombres y 14 (35%) son mujeres. El promedio de la edad de los individuos es de 60,2 años (IC95% 57,8-62,7), mediana 60 y moda 58, con un rango de 33/77 y una distribución no normal (test de Shapiro Wilk 0,003).

Los 40 individuos se agrupan por la variable *PATOLOGÍA* en las categorías de *CONTROL* con 9 individuos (22,5%), *SIN EHM* con 16 (40%) y *CON EHM* con 15 (37,5%).

Tabla 1. Características generales de la muestra.

	Total muestra	Control	Pacientes	
			Sin EHM	Con EHM
<b>Total de individuos</b>	40 (100%)	9 (22,5%)	16 (40%)	15 (37,5%)
<b>Sexo (Hombres/Mujeres)</b>	26/14	2/7	13/3	11/4
<b>Edad (Media)</b>	60,2 (IC95% 57,8-62,75)	58,3 (IC95% 49,3-67,3)	59,9 (IC95% 55,6-63,2)	61,8 (IC95% 58,1-65,4)

## 2. Análisis de las fases del sueño en diferentes estados de patología hepática.

### 2.1. Descripción univariante.

Se realizó en primer lugar una descripción univariante de las variables que se consideraron de mayor interés para este estudio a partir de la totalidad de las variables obtenidas.

El tiempo total de registro (Tabla 2.1.1.) presentó una media de 436,78 minutos (IC95% 419,69-453,88) y el tiempo de sueño un promedio de 330,11 minutos (IC95% 304,91-355,31), lo que representa un porcentaje del 75,62% (IC95% 70,54-80,70) de tiempo de sueño respecto al tiempo total de registro. El tiempo REM presentó una media de 46,75 minutos (IC95% 37,39-56,10), el tiempo N1 57,71 minutos (IC95% 48,27-67,15), el tiempo N2 172,02 (IC95% 152,93-191,11) y el tiempo N3 53,62 (IC95% 48,18-62,06). Los respectivos porcentajes promedio de las fases del sueño sobre el tiempo total de sueño fueron para REM del 13,47% (IC95% 11,22-15,71), en N1 un 18,31% (IC95% 15,39-21,23), en N2 un 51,75% (IC95% 48,13-55,36) y para N3 de un 16,46 (IC95% 13,86-19,06). Se muestra en la gráfica la media estadística con el error estándar de la media (SEM).

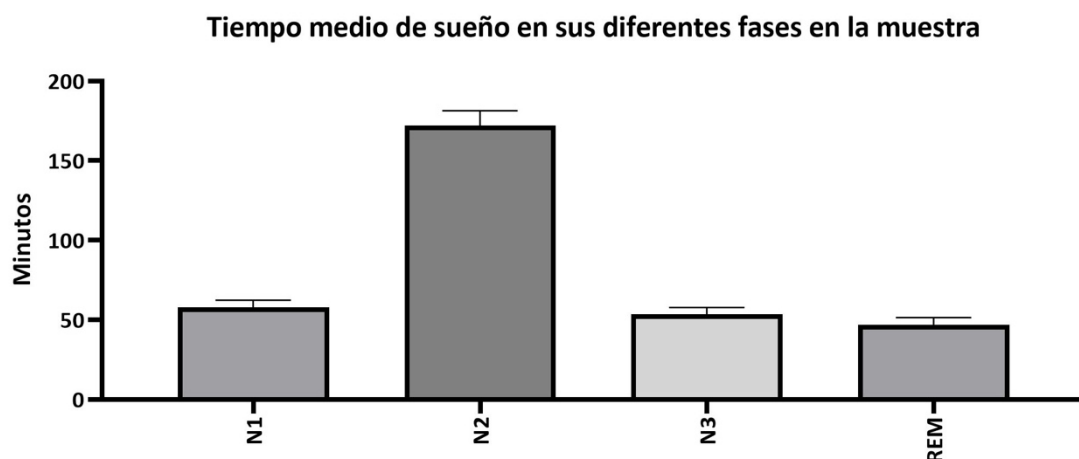


Figura 15. Tiempo medio de sueño en sus diferentes fases en la muestra (media  $\pm$  SEM).

Tabla 2.1.1. Estudio univariante. Tiempos de las fases del sueño.

	Media	IC95% Media INF	IC95% Media SUP	Mediana	Rango INF	Rango SUP
Tiempo total (min)	436,78	419,69	453,88	440	262	546
Tiempo dormido (min)	330,11	304,91	355,31	338,5	104,5	467,5
Tiempo dormido (min) % del tiempo total	75,62	70,54	80,7	79,11	24,85	94,44
Tiempo REM (min)	46,75	37,39	56,1	37,5	2	122,5
Tiempo N1 (min)	57,71	48,27	67,15	48,75	7	132
Tiempo N2 (min)	172,02	152,93	191,11	174,25	59,5	301,5
Tiempo N3 (min)	53,62	45,18	62,06	50,5	0	107
Porcentaje REM (%) respecto al tiempo dormido	13,47	11,22	15,71	12,17	1,91	30,73
Porcentaje N1 (%) respecto al tiempo dormido	18,31	15,39	21,23	16,72	2,13	40,22
Porcentaje N2 (%) respecto al tiempo dormido	51,75	48,13	55,36	50,38	26,21	80,19
Porcentaje N3 (%) respecto al tiempo dormido	16,46	13,86	19,06	15,46	0	34,63

A continuación, en cuanto a las transiciones entre fases del sueño (Tabla 2.1.2.), se seleccionaron aquellas variables que se traducían en un paso a vigilia (WAKE) o a sueño superficial (N1). El promedio del número de transiciones N1-WAKE fue de 4,9 (IC95% 3,59 a 6,21), N2-WAKE 6,18 (IC95% 4,8-7,55), N3-WAKE 1,33 (IC95% 0,74-1,91), REM-WAKE de 1,6 (IC95% 1,13-2,07). El promedio de transiciones N2-N1 fue de 5,9 (IC95% 4,06-7,44), N3-N1 0,58 (IC95% 0,33-0,82) y REM-N1 1,38 (IC95% 0,87-1,88).

Tabla 2.1.2. Estudio univariante. Transiciones entre las fases del sueño.

	Media	IC95% Media INF	IC95% Media SUP	Mediana	Rango INF	Rango SUP
Número transiciones N1-WAKE	4,9	3,59	6,21	4	0	15
Número transiciones N2-WAKE	6,18	4,8	7,55	5	0	17
Número transiciones N3-WAKE	1,33	0,74	1,91	1	0,7	0,7
Número transiciones REM-WAKE	1,6	1,13	2,07	1	0	7
Número transiciones N2-N1	5,9	4,06	7,74	4	0	20
Número transiciones N3-N1	0,58	0,33	0,82	0	0,3	0,3
Número transiciones REM-N1	1,38	0,87	1,88	1	0	5

Mientras que la mayoría de las variables correspondientes a los tiempos de sueño en sus diferentes fases siguieron una distribución normal, todas las variables de las transiciones entre fases siguieron una distribución no normal.

En la búsqueda de *outliers*, se encontraron escasos y no extremos.

## 2.2. Análisis bivariante.

Se realizó un análisis bivariante de la relación entre la variable cualitativa *patología*, en sus tres categorías (*control*, *sin EHM*, *con EHM*), con cada una de las variables cuantitativas nombradas en el apartado anterior, describiendo aquí los valores que alcanzaron niveles de significación estadística.

La mayoría de las variables seleccionadas presentaron una distribución normal para cada una de las categorías de la variable *patología* y el número de *outliers* extremos fue muy bajo.

Se realizó en primer lugar un análisis mediante test paramétrico de ANOVA de comparación de medias (Tabla 2.2.1.). Se encontraron valores más altos, en el límite de la significación estadística, para el tiempo de sueño N3 en minutos, en la categoría de *control* frente a la de *con EHM*.

En el porcentaje de sueño N1 respecto al total de sueño, se encontraron valores significativamente más bajos en la categoría *control* (10,63%, IC95% 5,93-15,34) en comparación con la categoría *sin EHM* (19,72%, IC95% 14,89-24,56),  $p=0,03$  (Tuckey); así como en la categoría *control* en comparación con la categoría *con EHM* (21,40%, IC95% 16,69-26,11),  $p=0,01$  (Tuckey).

Tabla 2.2.1. Resumen de diferencias entre los promedios del tiempo de sueño en cada una de las fases, en función de la variable patología.

Test de ANOVA	CONTROL			SIN EHM			CON EHM		
	Media	IC95% INF	IC95% SUP	Media	IC95% INF	IC95% SUP	Media	IC95% INF	IC95% SUP
Tiempo total (min)	451,7	426,3	477	430,9	404,6	457	434	396,7	471,3
Tiempo dormido (min)	368,4	328,4	408,4	330,4	289,8	371,7	306,3	257,2	355,4
Tiempo dormido (min) % del tiempo total	81,53	75,54	88,52	79,92	68,24	85,61	70,69	60,78	80,6
Tiempo REM (min)	57,4	38,3	76,51	52,87	37,86	67,88	33,8	17,32	50,27
Tiempo N1 (min)	38,5	22,65	54,35	65,34	46,81	83,87	61,1	47,85	74,34
Tiempo N2 (min)	201,4	154,2	249,6	159,2	130,1	188,2	167,7	133,7	201,6
Tiempo N3 (min)	<b>**70,55</b>	50,01	91,09	53,3	40,6	66,1	<b>**43,7</b>	29,8	57,6
Porcentaje REM (%) respecto al tiempo dormido	15,62	10,49	20,75	15,54	11,93	19,14	9,97	6,39	13,55
Porcentaje N1 (%) respecto al tiempo dormido	<b>*10,63</b>	5,93	15,34	<b>*19,72</b>	14,89	24,56	<b>*21,40</b>	16,69	26,11
Porcentaje N2 (%) respecto al tiempo dormido	54,21	44,4	64,03	47,68	53,43	26,21	54,6	48,91	60,3
Porcentaje N3 (%) respecto al tiempo dormido	19,51	12,92	26,11	17,04	12,79	21,29	14,01	9,69	18,32

(\*Valores con significación estadística. \*\*Valores en el límite de la significación.)

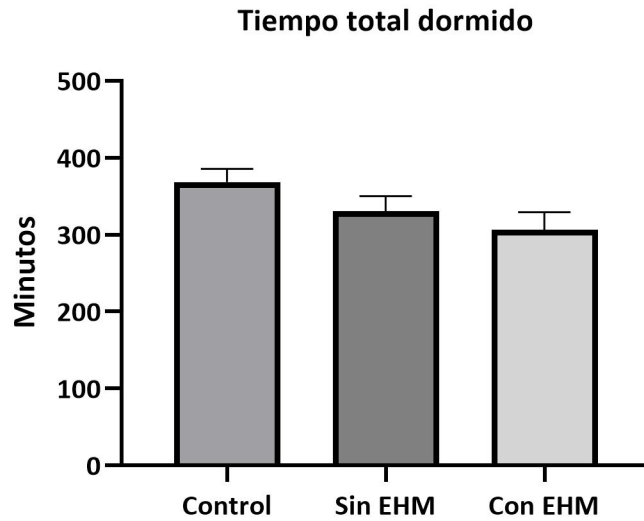


Figura 16. Media del tiempo total de sueño en los grupos de la muestra (media  $\pm$  SEM).

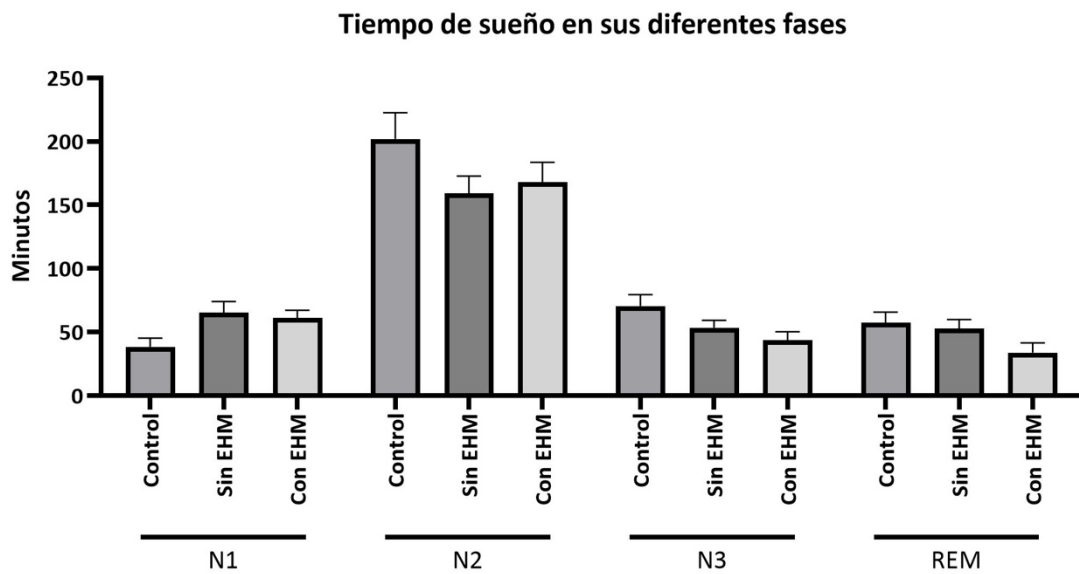


Figura 17. Tiempo medio de sueño en sus diferentes fases en los grupos de la muestra (media  $\pm$  SEM).



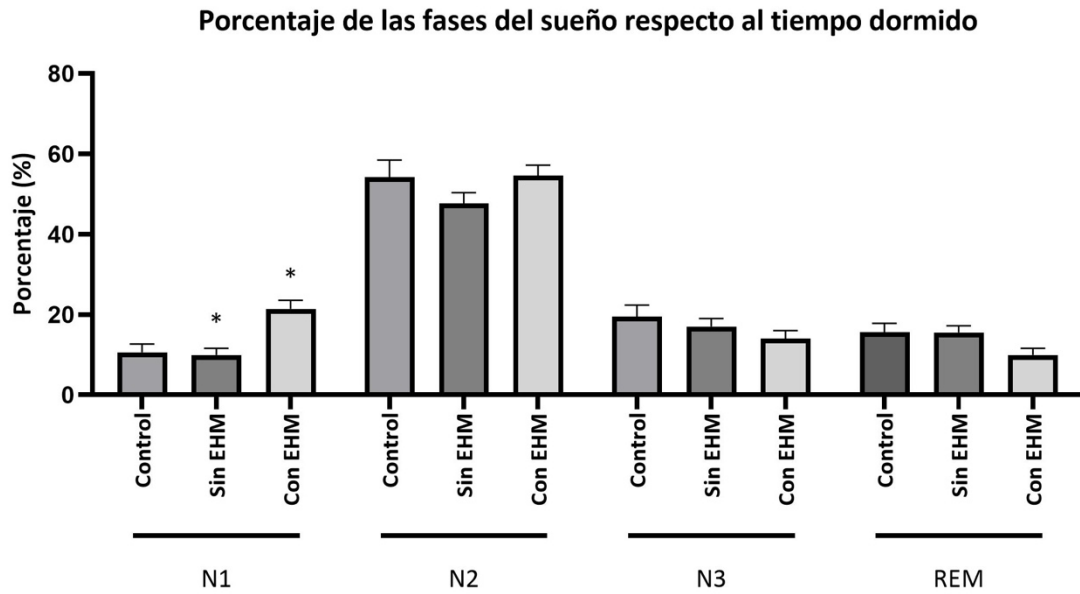


Figura 18. Tiempo medio de sueño en sus diferentes fases en los grupos de la muestra (media  $\pm$  SEM).  
 (\* Significación estadística frente a control,  $p < 0,05$ ).

Con la misma metodología, en la variable del número de transiciones entre N2-WAKE (Tabla 2.2.2.), se encontraron valores significativamente más bajos en la categoría de *sin EHM* (4 transiciones, IC95% 2,52-5,48) frente a la de *con EHM* (7,6 transiciones, IC95% 4,81-10,39),  $p = 0,04$  (Tukey).

Tabla 2.2.2. Resumen de diferencias en el promedio de transiciones entre las diferentes fases de sueño a sueño N1 y a WAKE, en función de la variable patología.

Test de ANOVA	CONTROL			SIN EHM			CON EHM		
	Media	IC95% INF	IC95% SUP	Media	IC95% INF	IC95% SUP	Media	IC95% INF	IC95% SUP
Número transiciones N1-WAKE	3,33	0,54	6,13	5,25	3,32	7,18	5,47	2,81	8,12
Número transiciones N2-WAKE	7,67	4,64	10,69	<b>*4</b>	2,52	5,48	<b>*7,6</b>	4,81	10,39
Número transiciones N3-WAKE	1,89	0,48	3,3	1,31	0,41	2,22	1	-0,09	2,09
Número transiciones REM-WAKE	2,22	0,74	3,7	1,56	1,01	2,11	1,27	0,42	2,12
Número transiciones N2-N1	0,51	1,73	8,49	6,13	2,68	9,57	6,13	2,81	9,46
Número transiciones N3-N1	0,67	-0,1	1,4	0,38	0,05	0,7	0,73	0,29	1,18
Número transiciones REM-N1	0,78	0,14	1,42	1,63	0,78	2,47	1,47	0,44	2,49

(\*Valores con significación estadística.)

A continuación, la variable *patología* con sus tres categorías, fue transformada a dicotómica con las dos categorías de *control* frente a cirrosis *sin EHM - con EHM* y se realizó el análisis de comparación de medias mediante el test t de Student (Tabla 2.2.3.). En el tiempo de sueño se encontraron valores significativamente más altos en la categoría *control* (368,44 minutos, IC95% 328,47-408,42) que en la de *sin EHM - con EHM* (318,98 minutos, IC95% 288,78-349,19),  $p=0,042$  (t de Student); en el tiempo N1 se encontraron valores significativamente más bajos en la categoría *control* (38,5 minutos, IC95% 22,65-54,35), que en la de *sin EHM - con EHM* (63,29 minutos, IC95% 52,44-74,15),  $p=0,024$  (t de Student); y en el tiempo N3 se observaron valores significativamente más altos en la categoría *control* (70,56 minutos, IC95% 50,02-91,09) frente a la de *sin EHM - con EHM* (48,71 minutos, IC95% 39,69-57,73),  $p=0,027$  (t de Student).

Igualmente se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de sueño N1 respecto al total de sueño, con valores menores en la categoría *control* (10,64%, IC95% 5,94-15,34) frente a la de *sin EHM - con EHM* (20,54%, IC95% 17,35-23,73),  $p=0,003$  (t de Student).

Tabla 2.2.3. Resumen de diferencias entre los promedios del tiempo de sueño en cada una de las fases, en función de la variable patología. Variable patología recodificada a dicotómica, control frente a sin EHM - con EHM.

Test de t de Student	CONTROL			SIN EHM - CON EHM		
	Media	IC95% INF	IC95% SUP	Media	IC95% INF	IC95% SUP
Tiempo total (min)	451,72	426,36	477,08	432,45	411,26	453,65
Tiempo dormido (min)	<b>*368,44</b>	328,47	408,42	<b>*318,98</b>	288,78	349,19
Tiempo dormido (%) del total	81,53	74,54	88,52	73,91	67,32	80,18
Tiempo REM (min)	57,44	38,37	76,52	43,65	32,62	54,67
Tiempo N1 (min)	<b>*38,5</b>	22,65	54,35	<b>*63,29</b>	52,44	74,15
Tiempo N2 (min)	201,94	154,22	249,67	163,34	142,40	184,27
Tiempo N3 (min)	<b>*70,56</b>	50,02	91,09	<b>*48,71</b>	39,69	57,73
Porcentaje REM (%) respecto al tiempo dormido	15,63	10,49	20,76	12,85	10,25	15,45
Porcentaje N1 (%) respecto al tiempo dormido	<b>*10,64</b>	5,94	15,34	<b>*20,54</b>	17,35	23,73
Porcentaje N2 (%) respecto al tiempo dormido	54,22	44,40	64,04	51,03	47,01	55,05
Porcentaje N3 (%) respecto al tiempo dormido	19,52	12,92	26,11	15,58	12,68	18,48

(\*Valores con significación estadística.)

Con la misma metodología, se realizó el análisis de comparación de la media de transiciones entre fases (Tabla 2.2.4.), no encontrando diferencias significativas entre las dos categorías.

Tabla 2.2.4. Resumen de diferencias en el promedio de transiciones entre las diferentes fases de sueño a sueño N1 y a WAKE, en función de la variable patología. Variable patología recodificada a dicotómica, control frente a sin EHM - con EHM.

Test de t de Student	CONTROL			SIN EHM - CON EHM		
	Media	IC95% INF	IC95% SUP	Media	IC95% INF	IC95% SUP
Número transiciones N1-WAKE	3,33	0,54	6,13	5,35	3,83	6,88
Número transiciones N2-WAKE	7,67	4,64	10,69	5,74	4,14	7,34
Número transiciones N3-WAKE	1,89	0,48	3,30	1,16	0,50	1,82
Número transiciones REM-WAKE	2,22	0,74	3,70	1,42	0,95	1,89
Número transiciones N2-N1	5,11	1,73	8,49	6,13	3,88	8,38
Número transiciones N3-N1	0,67	-0,10	1,44	0,55	0,28	0,81
Número transiciones REM-N1	0,78	0,14	1,42	1,55	0,93	2,17

Además, se realizó una recodificación doble, de la variable de *patología* en sus categorías *control* frente a *sin EHM - con EHM*, y de las variables cuantitativas en las categorías de *superior* o *inferior* a la media. Con esta nueva recodificación se realizó el análisis de riesgos (Tabla 2.2.5), encontrando una menor probabilidad de presentar tiempos largos de sueño N3 en los individuos de las categorías *sin EHM - con EHM* (RR 0,498; IC95% 0,283-0,875; p=0,039) respecto a los de la categoría *control*.

Tabla 2.2.5. Resumen de diferencias entre los tiempos de cada una de las fases de sueño, en función de la variable *patología*. Variable *patología* recodificada a dicotómica, *control* frente a *sin EHM - con EHM*.

Análisis de riesgos	Chi2	RR	RR IC95% INF	RR IC95% SUP
Tiempo total (min)	0,705	0,871	0,438	1,733
Tiempo dormido (min)	0,162	0,664	0,407	1,081
Tiempo dormido (min) % del tiempo total	0,424	0,774	0,436	1,375
Tiempo REM (min)	0,138	0,581	0,306	1,101
Tiempo N1 (min)	0,040	4,355	0,662	28,634
Tiempo N2 (min)	0,424	0,774	0,436	1,375
Tiempo N3 (min)	<b>*0,039</b>	<b>*0,498</b>	<b>0,283</b>	<b>0,875</b>
Porcentaje REM (%) respecto al tiempo dormido	0,138	0,581	0,306	1,101
Porcentaje N1 (%) respecto al tiempo dormido	0,020	4,935	0,757	32,192
Porcentaje N2 (%) respecto al tiempo dormido	0,583	0,813	0,403	1,639
Porcentaje N3 (%) respecto al tiempo dormido	0,583	0,813	0,403	1,639

RR: Riesgo relativo.

(\*Valores con significación estadística.)

En cuanto a las transiciones entre fases del sueño (Tabla 2.2.6.), se encontró una menor probabilidad de presentar alto número de transiciones N3-WAKE en los individuos *sin EHM - con EHM* (RR 0,348; IC95% 0,138-0,88; p=0,032) respecto a los de la categoría *control*.

Tabla 2.2.6. Resumen de diferencias entre el número de transiciones entre las fases de sueño, en función de la variable patología. Variable patología recodificada a dicotómica, control frente a sin EHM - con EHM.

Análisis de riesgos.	Chi2	RR	RR IC95% INF	RR IC95% SUP
Número transiciones N1-WAKE	0,643	1,258	0,457	3,463
Número transiciones N2-WAKE	0,204	0,581	0,267	1,261
Número transiciones N3-WAKE	<b>*0,032</b>	<b>*0,348</b>	<b>0,138</b>	<b>0,880</b>
Número transiciones REM-WAKE	0,470	0,755	0,369	1,545
Número transiciones N2-N1	0,455	1,597	0,430	5,925
Número transiciones N3-N1	0,893	0,944	0,407	2,185
Número transiciones REM-N1	0,282	1,887	0,519	6,859

RR: Riesgo relativo.

(\*Valores con significación estadística.)

A continuación, se expone un resumen de los resultados más relevantes con nivel de significación estadística, descritos en los anteriores apartados (Tabla 2.2.7).

Tabla 2.2.7. Resumen de resultados encontrados con nivel de significación estadística, relativos a las fases de sueño en función de la variable patología.

Test de ANOVA	CONTROL	SIN EHM	CON EHM
Tiempo N3 (min)	+ **		- **
Porcentaje N1 (%) respecto al tiempo dormido	-	+	+

Número transiciones N2-WAKE		-	+
-----------------------------	--	---	---

Test de t de Student	CONTROL	SIN EHM – CON EHM
Tiempo dormido (min)	+	-
Tiempo N1 (min)	-	+
Tiempo N3 (min)	+	-
Porcentaje N1 (%) respecto al tiempo dormido	-	+

Análisis del Riesgo relativo.	CONTROL	SIN EHM – CON EHM
Tiempo N3 (min)	+	-

Número transiciones N3-WAKE	+	-
-----------------------------	---	---

(+ y - : Valores superiores e inferiores respectivamente.)

(\*\*Valores próximos a la significación estadística.)

### 3. Análisis de las potencias del EEG en diferentes estados de patología hepática.

#### 3.1. Descripción univariante.

Se realizó en primer lugar una descripción univariante de todas las variables obtenidas correspondientes a las potencias del EEG (alfa, beta, theta y delta) en las diferentes fases del sueño (N1, N2, N3 Y REM) en los hemisferios izquierdo (derivación P3C3) y derecho (derivación P4C4).

En general, las variables siguieron una distribución no normal y no se encontraron *outliers* significativos.

##### A) Hemisferio izquierdo: potencias P3C3.

En todas las fases, N1, N2, N3 y REM, la potencia delta mostró los valores superiores, seguidas en orden por theta, alfa y beta (Tabla 3.1.1.).

En todas las fases se encontraron valores superiores de la relación delta/beta (con rango de media 179,3 - 76,6, y de mediana entre 40 - 8,7) en comparación con la relación delta/alfa (rango de media 110,7 - 33,5 y de mediana 19,9 - 6,6).

Tabla 3.1.1. Resumen de las potencias P3C3 en las fases del sueño. Análisis univariante.

	Media	IC95% INF Media	IC95% SUP Media	Mediana	Rango INF	Rango SUP
P3C3 EEG N1 Delta	167,3	91,2	243,4	62,5	12,1	1037,6
P3C3 EEG N1 Theta	14,6	5,9	23,3	7,4	1,7	172,1
P3C3 EEG N1 Alfa	8,2	4,0	12,4	5,3	0,5	85,3
P3C3 EEG N1 Beta	5,3	3,7	6,8	4,3	0,0	29,3
P3C3 EEG N1 Delta/Alfa	42,9	18,5	67,4	10,5	1,8	372,8
P3C3 EEG N1 Delta/Beta	133,8	-26,3	293,9	17,2	1,9	3161,3
P3C3 EEG N2 Delta	125,4	69,1	181,7	60,6	18,3	1007,3
P3C3 EEG N2 Theta	13,3	8,2	18,5	7,7	2,9	99,9
P3C3 EEG N2 Alfa	7,2	4,0	10,4	4,0	0,4	57,1
P3C3 EEG N2 Beta	4,5	2,8	6,1	2,9	0,0	26,1
P3C3 EEG N2 Delta/Alfa	34,5	17,2	51,9	12,7	3,3	272,6
P3C3 EEG N2 Delta/Beta	139,5	-49,6	328,7	19,2	3,7	3764,3
P3C3 EEG N3 Delta	132,9	80,0	185,8	72,7	0,0	811,7
P3C3 EEG N3 Theta	13,3	8,2	18,4	7,8	0,0	95,2
P3C3 EEG N3 Alfa	5,5	3,0	8,0	3,6	0,0	49,8
P3C3 EEG N3 Beta	2,8	1,8	3,9	2,1	0,0	20,2
P3C3 EEG N3 Delta/Alfa	49,2	18,0	80,4	19,9	0,0	548,2
P3C3 EEG N3 Delta/Beta	179,3	-59,2	417,9	41,0	0,0	4751,6
P3C3 EEG REM Delta	136,4	31,0	241,8	27,9	5,0	1839,4
P3C3 EEG REM Theta	13,8	5,1	22,5	6,1	1,7	149,0
P3C3 EEG REM Alfa	6,9	3,3	10,4	3,9	0,4	63,6
P3C3 EEG REM Beta	4,2	3,0	5,5	3,5	0,0	22,2
P3C3 EEG REM Delta/Alfa	33,5	7,5	59,5	6,6	1,0	491,1
P3C3 EEG REM Delta/Beta	76,6	-1,8	155,0	8,7	1,8	1519,1

#### B) Hemisferio derecho: potencias P4C4.

En todas las fases del sueño, N1, N2, N3 y REM, la potencia delta mostró los valores superiores, seguidas en orden por theta, alfa y beta (Tabla 3.1.2.).

En todas las fases se observaron valores superiores de la relación delta/beta (con rango de media 118,3 - 52,4, y de mediana entre 40 - 19,6) en comparación con la relación delta/alfa (rango de media 80,8 - 21,7 y de mediana 32,7 - 12,6).

No se encontraron, por tanto, grandes diferencias entre hemisferios.

Tabla 3.1.2. Resumen de las potencias P4C4 en las fases del sueño. Análisis univariante.

	Media	IC95% INF Media	IC95% SUP Media	Mediana	Rango INF	Rango SUP
P4C4 EEG N1 Delta	219,3	115,6	323,1	75,9	12,6	1523,2
P4C4 EEG N1 Theta	17,0	8,8	25,3	7,2	1,5	127,0
P4C4 EEG N1 Alfa	9,0	5,2	12,7	5,0	0,4	61,5
P4C4 EEG N1 Beta	6,6	4,1	9,1	4,9	0,0	44,5
P4C4 EEG N1 Delta/Alfa	44,3	16,4	72,2	14,8	1,7	509,9
P4C4 EEG N1 Delta/Beta	105,4	12,3	198,5	20,4	2,5	1787,0
P4C4 EEG N2 Delta	227,4	86,5	368,2	86,5	15,3	2456,6
P4C4 EEG N2 Theta	16,6	10,4	22,8	9,7	3,2	100,5
P4C4 EEG N2 Alfa	7,9	4,7	11,0	4,5	0,4	48,0
P4C4 EEG N2 Beta	5,1	3,1	7,1	3,2	0,0	30,5
P4C4 EEG N2 Delta/Alfa	42,6	19,2	65,9	15,9	3,5	341,0
P4C4 EEG N2 Delta/Beta	118,3	-4,1	240,7	26,9	6,1	2422,5
P4C4 EEG N3 Delta	189,4	69,4	309,5	84,0	0,0	2301,8
P4C4 EEG N3 Theta	16,6	10,8	22,3	10,0	0,0	81,8
P4C4 EEG N3 Alfa	5,9	3,5	8,3	3,5	0,0	46,3
P4C4 EEG N3 Beta	3,0	2,0	4,1	2,0	0,0	17,3
P4C4 EEG N3 Delta/Alfa	35,9	22,6	49,3	23,2	0,0	224,0
P4C4 EEG N3 Delta/Beta	139,9	1,1	278,7	40,0	0,0	2733,7
P4C4 EEG REM Delta	100,4	40,7	160,2	37,9	6,4	1091,6
P4C4 EEG REM Theta	13,4	6,2	20,5	6,4	2,3	127,7
P4C4 EEG REM Alfa	6,5	3,6	9,3	3,8	0,3	46,0
P4C4 EEG REM Beta	4,9	2,9	6,9	3,2	0,0	37,5
P4C4 EEG REM Delta/Alfa	21,7	10,9	32,6	12,6	1,1	184,9
P4C4 EEG REM Delta/Beta	52,4	2,2	102,6	19,6	2,1	996,7

## 3.2. Análisis Bivariante.

Se realizó un análisis bivariante de la relación entre la variable cualitativa *patología*, en sus tres categorías (*control*, *sin EHM*, *con EHM*), con cada una de las variables cuantitativas nombradas en el apartado anterior. Se describen a continuación los valores que alcanzaron niveles de significación estadística.

De forma general, la mayoría de las variables seleccionadas presentaron una distribución no normal para el conjunto y para cada una de las categorías de la variable *patología*, si bien en los pacientes sin *patología* hepática fue donde el número de variables con distribución normal fue mayor. Por ello, se adoptaron las pruebas no



paramétricas de Kruskal-Wallis y de U de Mann-Witney para la comparación de distribuciones o de medianas, contrastando en ocasiones con los de comparación de medias de ANOVA y t de Student si las características de la variable lo permitían. El número de *outliers* extremos no es alto y se asumieron en el análisis.

A continuación, se describen los resultados obtenidos de P3C3 y P4C4 en las diferentes fases del sueño, así como correlaciones entre ambos.

#### A) Hemisferio izquierdo: potencias P3C3.

##### En fase N1:

En los pacientes *con EHM* frente a los *sin EHM* y frente a los del grupo *control* (Tabla 3.2.1.), la potencia delta fue similar o ligeramente inferior, mientras que el resto de las potencias theta, alfa y beta mostraron valores superiores.

Se ha observado una diferencia de medias destacable en la banda theta entre los grupos *con EHM* (23,2), *sin EHM* (9,1) y *control* (10,4); encontrando que la diferencia de distribución de valores de las tres categorías fue estadísticamente significativa (Kruskal-Wallis 0,019).

En pacientes *con EHM*, la relación delta/alfa (56,4) fue superior que en los *sin EHM* (37,8), y la relación delta/beta (268,1) fue muy superior que en los *sin EHM* (55,8).

En pacientes *con EHM*, la relación delta/alfa (56,4) fue superior que en el grupo *control* (32,9), y la relación delta/beta (268,1) fue muy superior que en el grupo *control* (53,9).

En los *sin EHM*, la relación delta/alfa (37,8) fue ligeramente superior que en el grupo *control* (32,9), y la relación delta/beta (55,8) fue también similar al *control* (53,9).

Estos valores no alcanzaron el nivel de significación estadística (Kruskal-Wallis >0,05).

La variable *patología* con sus tres categorías, fue transformada a dicotómica comparando las dos categorías de *control* frente a *sin EHM - con EHM*, con los resultados que se describen a continuación (Tabla 3.2.2.).

En los pacientes que padecen patología hepática (*sin EHM - con EHM*) frente al grupo *control*, la potencia delta fue algo inferior, mientras que el resto de las potencias theta, alfa y beta mostraron valores algo superiores o similares.

En el conjunto *sin EHM - con EHM*, la relación delta/alfa (47,1) fue superior que en el grupo *control* (32,9), y la relación delta/beta (161,9) fue muy superior que en el grupo *control* (53,9). Estos valores no alcanzaron el nivel de significación estadística (U de Mann-Whitney >0,05).

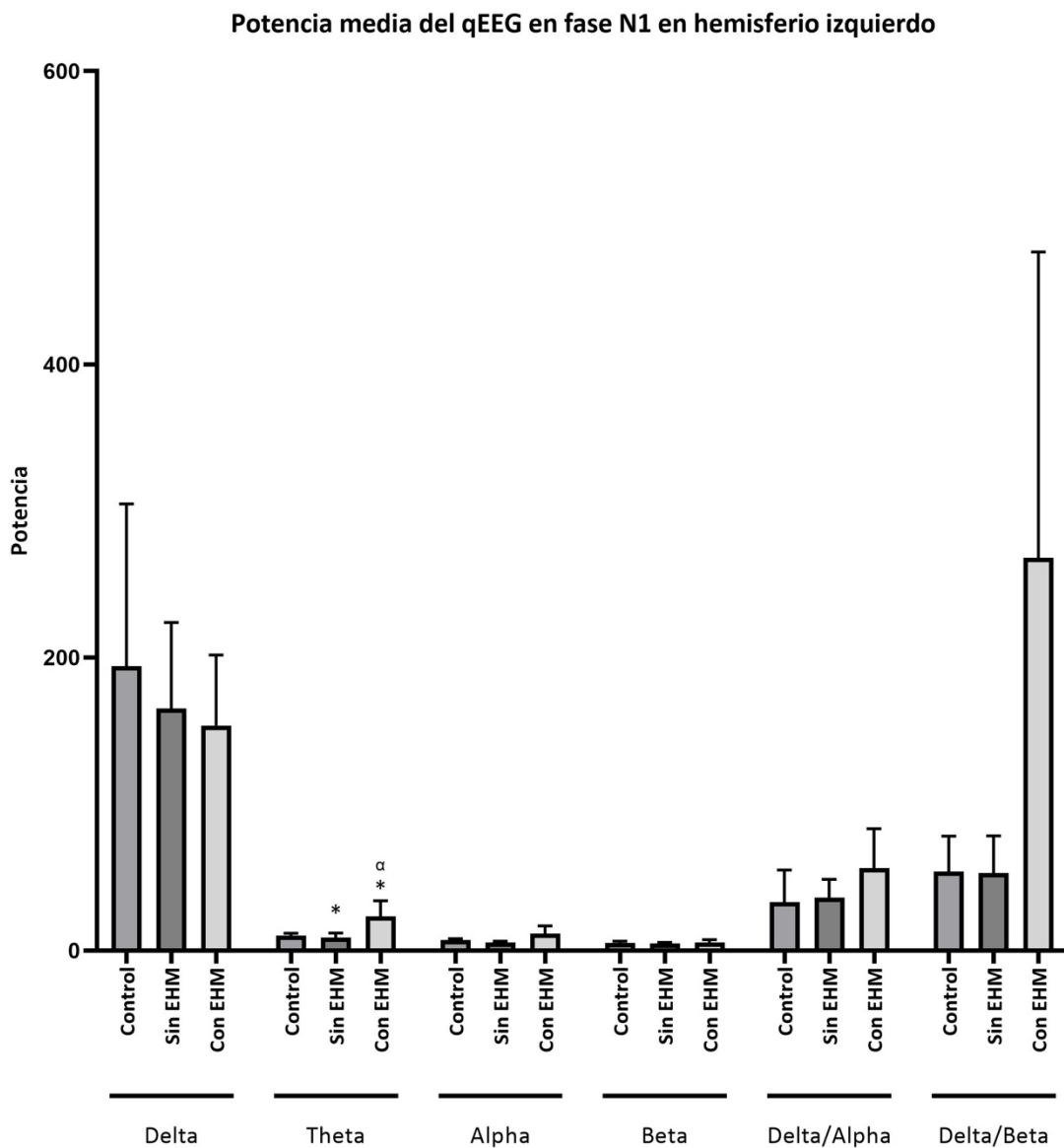


Figura 19. Potencia media del qEEG en fase N1 en el hemisferio izquierdo (media  $\pm$  SEM).  
 (\* Significación estadística frente a control,  $p < 0,05$ .  $\alpha$  Significación estadística frente a sin EHM,  $p < 0,05$ .)

## En fase N2:

En los pacientes *con EHM* frente a los *sin EHM* (Tabla 3.2.1.), la banda delta presentó una potencia similar o ligeramente inferior, mientras que el resto de las bandas theta, alfa y beta mostraron valores superiores.

En los pacientes *con EHM* frente al grupo *control*, todas las bandas delta, theta, alfa y beta mostraron valores de potencia superiores. La mayor diferencia se mostró en las bandas delta (133,4 en *con EHM* y de 79,3 en *control*).

En los pacientes *sin EHM* frente a *control*, la potencia delta fue superior y el resto de las potencias theta, alfa y beta fueron ligeramente inferiores.

En los *con EHM*, la relación delta/alfa (52,2) fue superior que en los individuos *sin EHM* (31,5), y la relación delta/beta (309,5) fue muy superior que en los *con EHM* (45,6).

En los *con EHM*, la relación delta/alfa (52,2) fue superior que en el grupo *control* (13,3), y la relación delta/beta (309,5) fue muy superior que en el *control* (27,5).

En los *sin EHM*, la relación delta/alfa (31,5) fue superior que en el grupo *control* (13,3), y la relación delta/beta (45,6) fue superior que en *control* (27,5).

Los valores no alcanzaron el nivel de significación estadística (Kruskal-Wallis  $>0,05$ ).

La variable *patología* con sus tres categorías, fue transformada a dicotómica comparando las dos categorías de *control* frente a *sin EHM - con EHM*, con los resultados que se describen a continuación (Tabla 3.2.2.).

En los pacientes *sin EHM - con EHM* frente al grupo *control*, la potencia delta fue superior (136,6 frente a 79,3) y los valores de la banda theta fueron similares (12,6 frente a 13,8, significativo por U de Mann-Whitney 0,04), mientras que las potencias alfa y beta mostraron valores similares o algo inferiores.

En *sin EHM - con EHM*, la relación delta/alfa (41,9) fue superior que en el grupo *control* (13,3), y la relación delta/beta (177,6) fue muy superior que en el *control* (27,5).

Salvo en el caso señalado de las potencias theta, el resto valores no alcanzaron el nivel de significación estadística (U de Mann-Whitney  $>0,05$ ).

En los cálculos de índices de riesgo (Tabla 3.2.3.), en la potencia beta se observó una menor incidencia y probabilidad de valores superiores a la media en los pacientes que padecen patología hepática (RR 0,387, IC95%:0,182-0,823;  $p=0,024$ ) frente a los controles.

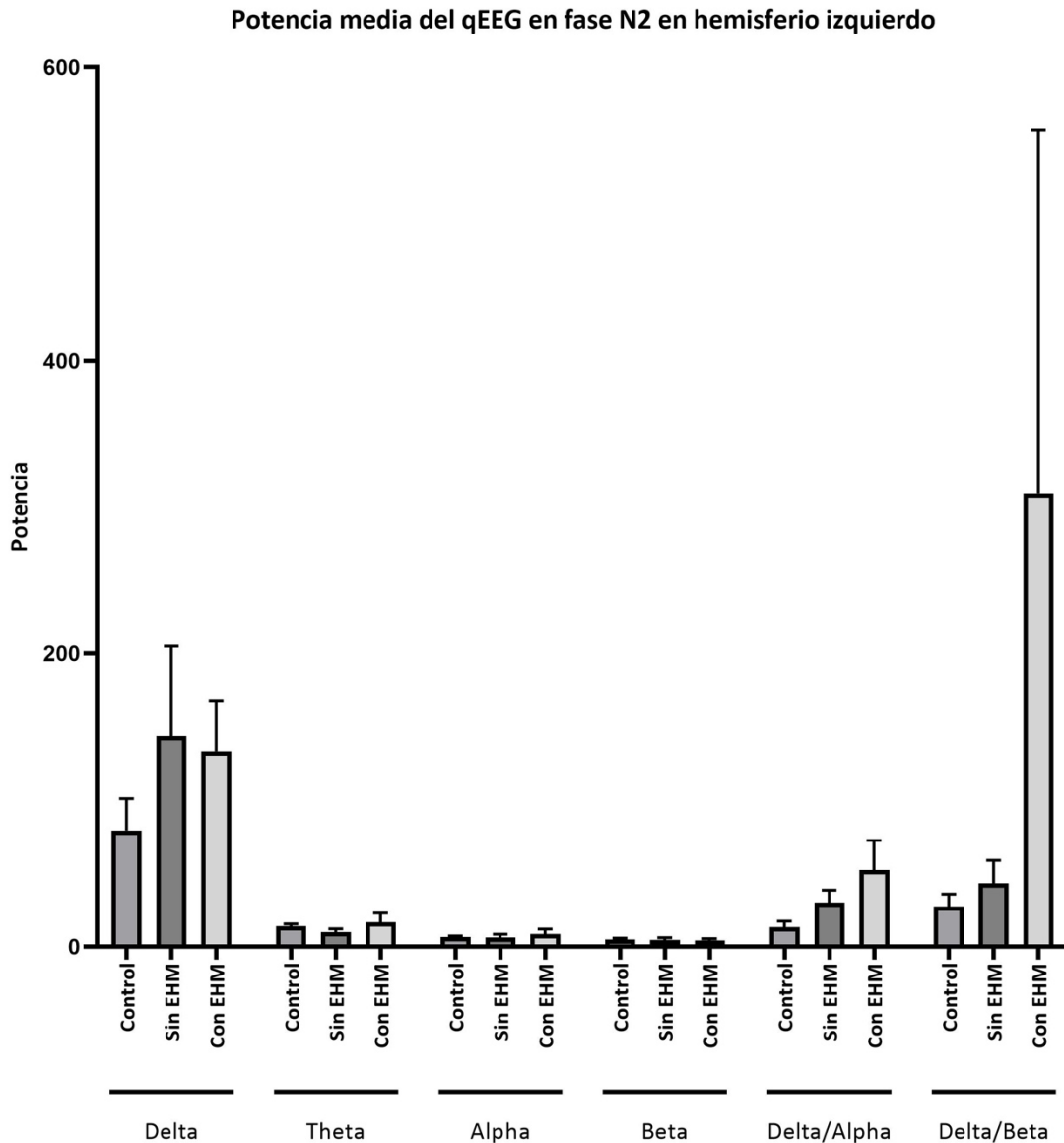


Figura 20. Potencia media del qEEG en fase N2 en el hemisferio izquierdo (media  $\pm$  SEM).

### En fase N3:

En los pacientes *con EHM* frente a los *sin EHM* (Tabla 3.2.1.), todas las potencias delta, theta, alfa y beta mostraron valores superiores. En los pacientes *con EHM* frente a los del grupo *control*, los valores de las potencias fueron cercanos en general.

En los pacientes *sin EHM* frente a los del grupo *control*, la potencia de la banda delta presentó valores similares, mientras que los valores de las bandas theta, alfa y beta fueron inferiores. La diferencia en theta entre *sin EHM* (8,6) y *control* (17,1) fue estadísticamente significativa (Games-Howell 0,017).

La diferencia de distribución de valores de las tres categorías fue estadísticamente significativa en la potencia theta y alfa (Kruskal-Wallis 0,011 y 0,044 respectivamente).

En los sujetos *con EHM*, la relación delta/alfa (77,0) fue superior que en *sin EHM* (41,1), y la relación delta/beta (378,8) fue muy superior que en *sin EHM* (64,6).

En los *con EHM*, la relación delta/alfa (77,0) fue superior que en el grupo *control* (20,7), y la relación delta/beta (378,8) fue muy superior que en *control* (56,9).

En los *sin EHM*, la relación delta/alfa (41,1) fue superior que en el grupo *control* (20,7), y la relación delta/beta (64,6) fue superior que en el *control* (56,9).

La variable *patología* con sus tres categorías, fue transformada a dicotómica comparando las dos categorías de sin patología (*control*) frente a cirrosis (*sin EHM - con EHM*) con los resultados que se describen a continuación (Tabla 3.2.2.).

En los pacientes *sin EHM - con EHM* frente a los del grupo *control*, la potencia de la banda delta fue similar o ligeramente superior (136,7 frente a 128,6), mientras que fue inferior la potencia de la banda theta (12,4 frente a 17,1, significativo por U de Mann-Whitney 0,003), la alfa (5,2 frente a 6,2, significativo por U de Mann-Whitney 0,016) y beta (2,7 frente a 3,1).

En los sujetos *sin EHM - con EHM*, la relación delta/alfa (59,1) fue superior que en los controles (20,7), y la relación delta/beta (221,7) fue muy superior que en los controles (56,9).

Salvo en los casos señalados de las potencias theta y alfa, el resto valores no alcanzaron el nivel de significación estadística (U de Mann-Whitney  $>0,05$ ).

En los cálculos de los índices de riesgo (Tabla 3.2.3.), en la potencia theta se observó una menor incidencia y probabilidad de valores superiores a la media en los *sin EHM - con EHM* (RR 0,290, IC95%:0,124-0,682;  $p=0,006$ ) frente al grupo *control* (Tabla 16).

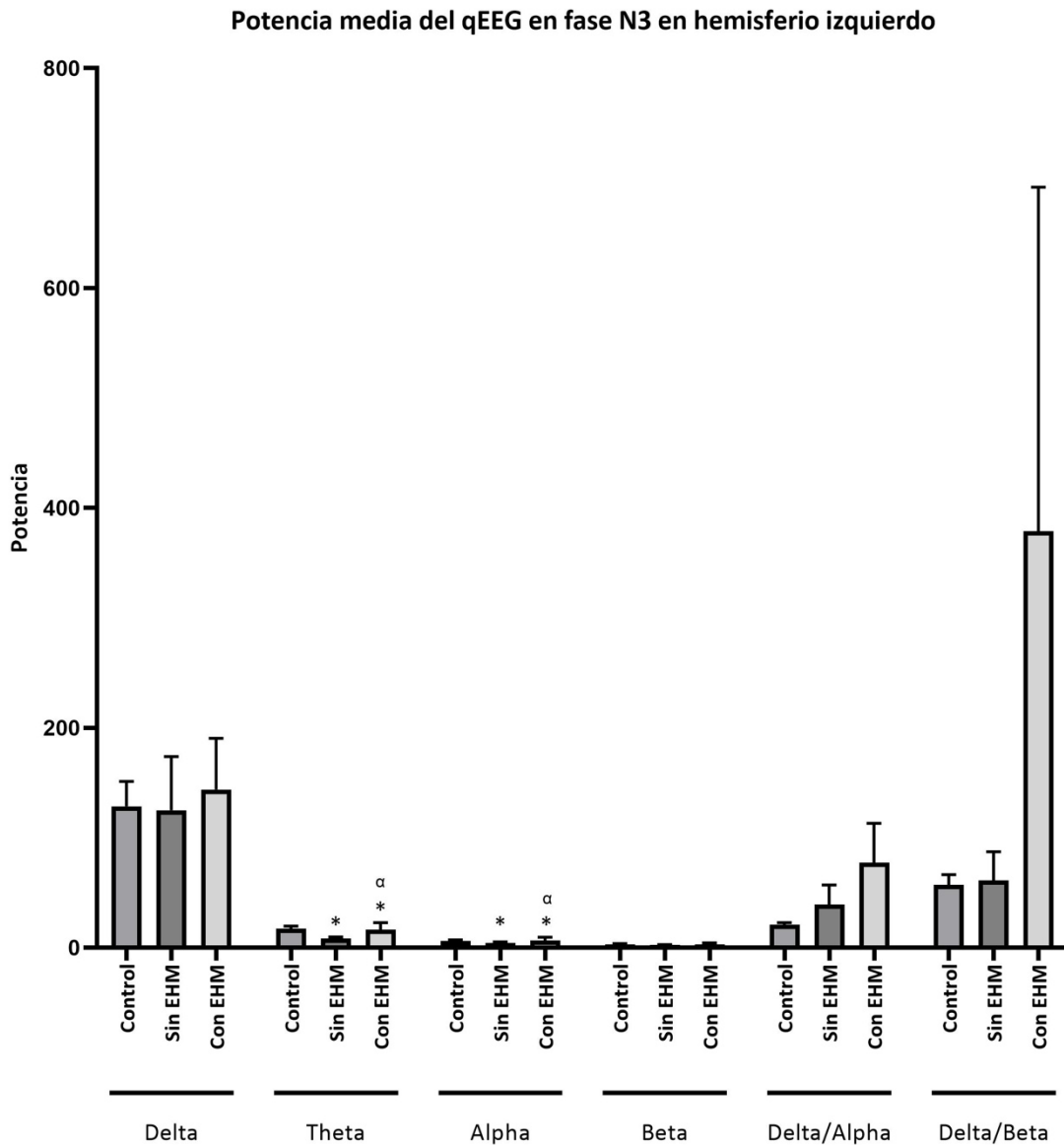


Figura 21. Potencia media del qEEG en fase N3 en el hemisferio izquierdo (media  $\pm$  SEM).  
 (\* Significación estadística frente a control,  $p<0,05$ .  $\alpha$  Significación estadística frente a sin EHM,  $p<0,05$ .)

## En fase REM:

En los pacientes *con EHM* frente a los *sin EHM* (Tabla 3.2.1.), todas las potencias delta, theta, alfa y beta mostraron valores superiores. La mayor diferencia también apareció en la potencia theta (23,6 en *con EHM* y de 7 en *sin EHM*). En los pacientes *con EHM* frente a los controles, todas las potencias delta, theta, alfa y beta mostraron valores superiores de la media. Las mayores diferencias se observaron en la potencia delta (197,3 en *con EHM* y de 49,9 en el grupo *control*) y en la theta (media de 23,6 en *con EHM* y de 9,7 en el grupo *control*). En los pacientes *sin EHM* frente a la categoría *control*, la potencia delta fue superior y las potencias theta, alfa y beta fueron ligeramente inferiores.

En los individuos *con EHM*, la relación delta/alfa (50,8) fue superior que en *sin EHM* (32,3), y la relación delta/beta (153,9) fue muy superior que en *sin EHM* (37,6). En los *con EHM*, la relación delta/alfa (50,8) fue superior que en el grupo *control* (9,9), y la relación delta/beta (153,9) resultó muy superior que en el grupo *control* (21,1). En el grupo *sin EHM*, la relación delta/alfa (32,3) fue superior que en el *control* (9,9), y la relación delta/beta (37,6) fue superior que en el *control* (21,1).

Los valores no alcanzaron el nivel de significación estadística (Kruskal-Wallis  $>0,05$ ).

La variable *patología* con sus tres categorías, fue transformada a dicotómica comparando las dos categorías de sin patología (*control*) frente a cirrosis (*sin EHM - con EHM*) con los resultados que se describen a continuación (Tabla 3.2.2.).

En los pacientes *sin EHM - con EHM* frente a los del grupo *control*, las potencias delta fueron notablemente superiores (165,9 frente a 49,9), siendo solo ligeramente superiores las potencias de las bandas theta, alfa y beta. En los *sin EHM - con EHM* la relación delta/alfa (41,5) fue notablemente superior que en el grupo *control* (9,9), y la relación delta/beta (95,7) también fue superior que en *control* (21,1).

Los valores no alcanzaron el nivel de significación estadística (U de Mann-Whitney  $>0,05$ ).

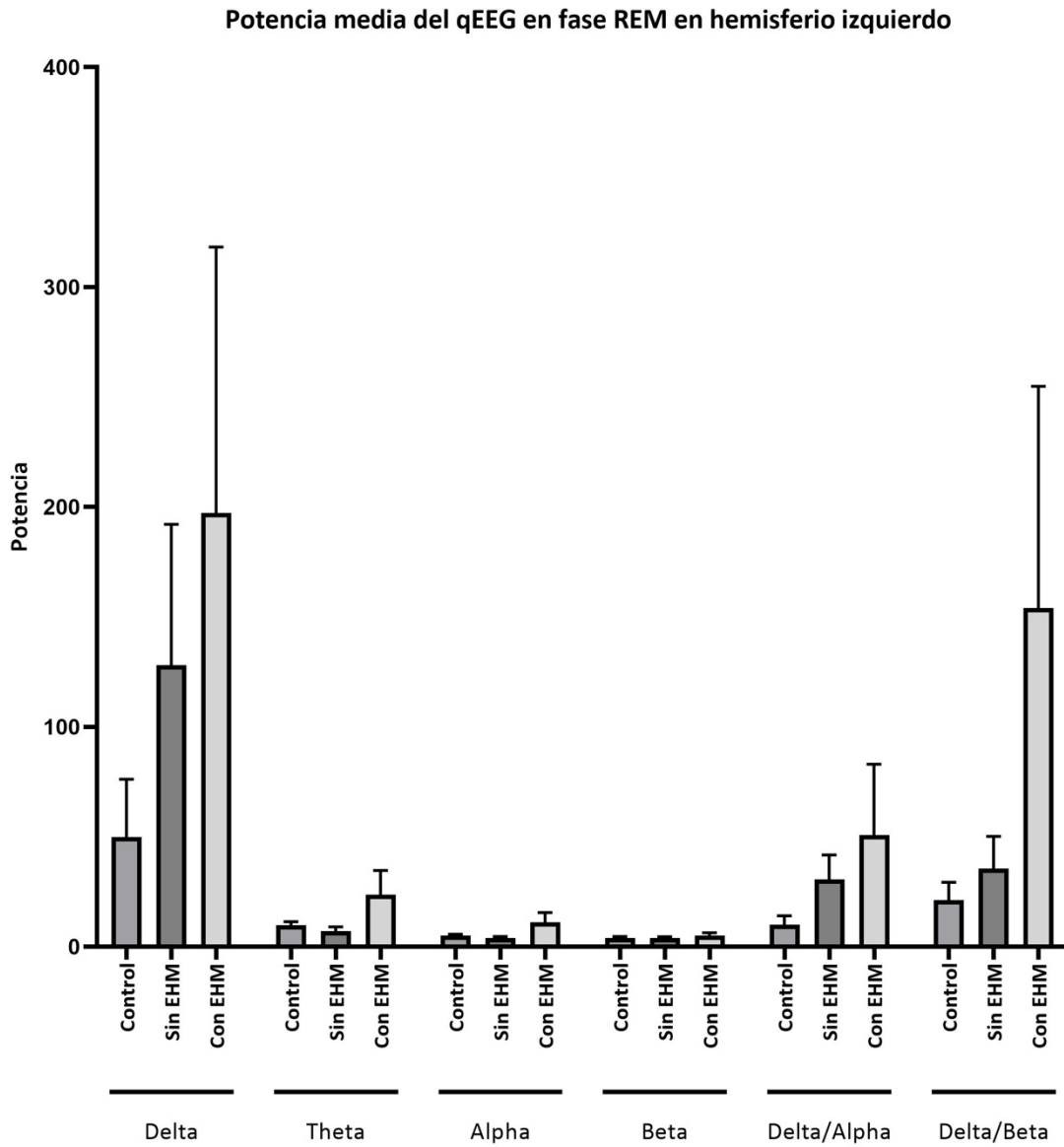


Figura 22. Potencia media del qEEG en fase REM en el hemisferio izquierdo (media  $\pm$  SEM).



Tabla 3.2.1. Resumen entre los promedios de las potencias P3C3 en cada una de las fases, en función de la variable patología.

	Media Control	IC95% INF	IC95% SUP	Media sinEHM	IC95% INF	IC95% SUP	Media conEHM	IC95% INF	IC95% SUP
P3C3 EEG N1 Delta	194,1	-61,2	449,4	170,2	36,1	304,3	153,5	49,9	257,0
P3C3 EEG N1 Theta	<b>*10,4</b>	<b>7,0</b>	<b>13,7</b>	<b>*9,1</b>	<b>2,0</b>	<b>16,3</b>	<b>*23,2</b>	<b>-0,1</b>	<b>46,4</b>
P3C3 EEG N1 Alfa	7,2	4,9	9,4	5,3	3,5	7,0	11,5	-0,1	23,1
P3C3 EEG N1 Beta	5,2	2,6	7,9	4,6	3,1	6,1	5,7	1,8	9,6
P3C3 EEG N1 Delta/Alfa	32,9	-17,7	83,6	37,8	9,1	66,6	56,4	-0,9	113,7
P3C3 EEG N1 Delta/Beta	53,9	-2,0	109,9	55,8	-2,4	113,9	268,1	-179,4	715,5
P3C3 EEG N2 Delta	79,3	29,4	129,3	139,7	-0,3	279,6	133,4	59,3	207,6
P3C3 EEG N2 Theta	13,8	9,8	17,9	8,4	4,2	12,6	16,8	3,4	30,1
P3C3 EEG N2 Alfa	6,6	5,1	8,2	4,4	2,6	6,2	8,4	0,6	16,2
P3C3 EEG N2 Beta	4,7	2,2	7,2	3,2	2,3	4,0	4,8	1,3	7,0
P3C3 EEG N2 Delta/Alfa	13,3	4,1	22,6	31,5	12,1	50,9	52,2	8,6	95,8
P3C3 EEG N2 Delta/Beta	27,5	8,3	46,6	45,6	10,4	80,9	309,5	-221,7	840,6
P3C3 EEG N3 Delta	128,6	76,6	180,7	129,5	17,8	241,3	143,9	44,3	243,5
P3C3 EEG N3 Theta	<b>*17,1</b>	<b>11,7</b>	<b>22,6</b>	<b>*8,6</b>	<b>5,7</b>	<b>11,5</b>	<b>*16,2</b>	<b>2,5</b>	<b>29,9</b>
P3C3 EEG N3 Alfa	<b>*6,2</b>	<b>4,1</b>	<b>8,4</b>	<b>*4,2</b>	<b>2,1</b>	<b>6,2</b>	<b>*6,3</b>	<b>-0,5</b>	<b>13,2</b>
P3C3 EEG N3 Beta	3,1	1,4	4,7	2,3	1,7	2,9	3,1	0,4	5,7
P3C3 EEG N3 Delta/Alfa	20,7	16,1	25,3	41,1	0,6	81,6	77,0	-0,6	154,6
P3C3 EEG N3 Delta/Beta	56,9	34,9	78,9	64,6	5,8	123,5	378,8	-292,5	1.050,1
P3C3 EEG REM Delta	49,9	-10,7	110,5	134,6	-11,7	280,9	197,3	-62,2	456,8
P3C3 EEG REM Theta	9,7	5,8	13,6	7,0	2,2	11,7	23,6	0,1	47,2
P3C3 EEG REM Alfa	5,1	3,7	6,4	3,8	2,3	5,3	11,0	1,3	20,7
P3C3 EEG REM Beta	3,8	1,9	5,7	3,3	2,3	4,4	5,0	2,0	8,0
P3C3 EEG REM Delta/Alfa	9,9	0,5	19,3	32,3	7,0	57,5	50,8	-18,2	119,8
P3C3 EEG REM Delta/Beta	21,1	2,1	40,1	37,6	4,1	71,0	153,9	-62,8	370,6

(\*Valores con significación estadística.)

Tabla 3.2.2. Resumen entre los promedios de las potencias P3C3 en cada una de las fases, en función de la variable patología. Variable patología recodificada a dicotómica, control frente a sin EHM - con EHM.

	Media Control	IC95% INF	IC95% SUP	Media sin EHM - con EHM	IC95% INF	IC95% SUP
P3C3 EEG N1 Delta	194,1	-61,2	449,4	161,9	82,4	241,3
P3C3 EEG N1 Theta	10,4	7,0	13,7	16,2	4,5	27,9
P3C3 EEG N1 Alfa	7,2	4,9	9,4	8,4	2,8	14,0
P3C3 EEG N1 Beta	5,1	2,6	7,9	5,1	3,2	7,1
P3C3 EEG N1 Delta/Alfa	32,9	-17,7	83,6	47,1	16,9	77,3
P3C3 EEG N1 Delta/Beta	53,9	-2,0	109,9	161,9	-53,3	377,1
P3C3 EEG N2 Delta	79,3	29,4	129,3	136,6	62,3	210,8
P3C3 EEG N2 Theta	<b>*13,8</b>	<b>9,8</b>	<b>17,9</b>	<b>*12,6</b>	<b>5,8</b>	<b>19,4</b>
P3C3 EEG N2 Alfa	6,6	5,1	8,2	6,4	2,6	10,2
P3C3 EEG N2 Beta	4,7	2,2	7,2	3,6	2,2	5,1
P3C3 EEG N2 Delta/Alfa	13,3	4,1	22,6	41,9	19,2	64,6
P3C3 EEG N2 Delta/Beta	27,5	8,3	46,6	177,6	-76,8	431,9
P3C3 EEG N3 Delta	128,6	76,6	180,7	136,7	66,5	206,9
P3C3 EEG N3 Theta	<b>*17,1</b>	<b>11,7</b>	<b>22,6</b>	<b>*12,4</b>	<b>5,7</b>	<b>19,1</b>
P3C3 EEG N3 Alfa	<b>*6,2</b>	<b>4,1</b>	<b>8,4</b>	<b>*5,2</b>	<b>1,9</b>	<b>8,6</b>
P3C3 EEG N3 Beta	3,1	1,4	4,7	2,7	1,4	4,0
P3C3 EEG N3 Delta/Alfa	20,7	16,1	25,3	59,1	17,5	100,7
P3C3 EEG N3 Delta/Beta	56,9	34,9	78,9	221,7	-99,6	543,0
P3C3 EEG REM Delta	49,9	-10,7	110,5	165,9	25,9	306,0
P3C3 EEG REM Theta	9,7	5,8	13,6	15,3	3,6	27,0
P3C3 EEG REM Alfa	5,1	3,7	6,4	7,4	2,6	12,2
P3C3 EEG REM Beta	3,8	1,9	5,7	4,1	2,6	5,7
P3C3 EEG REM Delta/Alfa	9,9	0,5	19,3	41,5	6,9	76,1
P3C3 EEG REM Delta/Beta	21,1	2,1	40,1	95,7	-9,3	200,8

(\*Valores con significación estadística.)

Tabla 3.2.3. Índices de riesgo de las potencias P3C3 en cada una de las fases, en función de la variable patología. Variable patología recodificada a dicotómica, control frente a sin EHM - con EHM.

	Chi2	RR	RR ICP5% INF	RR IC95% SUP
P3C3 EEG N1 Delta	0,827	1,161	0,298	4,526
P3C3 EEG N1 Theta	0,982	1,016	0,254	4,060
P3C3 EEG N1 Alfa	0,827	1,161	0,298	4,526
P3C3 EEG N1 Beta	0,279	0,639	0,301	1,356
P3C3 EEG N1 Delta/Alfa	0,353	2,323	0,333	16,193
P3C3 EEG N1 Delta/Beta	0,711	1,452	0,194	10,885
P3C3 EEG N2 Delta	0,687	1,306	0,342	4,992
P3C3 EEG N2 Theta	0,093	0,465	0,201	1,071
P3C3 EEG N2 Alfa	0,093	0,465	0,201	1,071
P3C3 EEG N2 Beta	<b>*0,024</b>	<b>*0,387</b>	<b>0,182</b>	<b>0,823</b>
P3C3 EEG N2 Delta/Alfa	0,211	2,903	0,427	19,743
P3C3 EEG N2 Delta/Beta	0,198	**0,839	0,719	0,979
P3C3 EEG N3 Delta	0,385	0,653	0,262	1,630
P3C3 EEG N3 Theta	<b>*0,006</b>	<b>*0,290</b>	<b>0,124</b>	<b>0,682</b>
P3C3 EEG N3 Alfa	0,057	0,406	0,169	0,975
P3C3 EEG N3 Beta	0,256	0,677	0,371	1,238
P3C3 EEG N3 Delta/Alfa	0,117	**0,774	0,640	0,936
P3C3 EEG N3 Delta/Beta	0,256	**0,870	0,761	0,997
P3C3 EEG REM Delta	0,449	2,032	0,286	14,420
P3C3 EEG REM Theta	0,850	0,871	0,211	3,595
P3C3 EEG REM Alfa	0,283	0,581	0,226	1,491
P3C3 EEG REM Beta	0,470	0,755	0,369	1,545
P3C3 EEG REM Delta/Alfa	0,274	2,613	0,380	17,967
P3C3 EEG REM Delta/Beta	0,152	**0,806	0,679	0,958

RR: riesgo relativo.

(\*Valores con significación estadística.)

\*\*Valores con RR solo calculable para la cohorte del grupo control.)

## B) Hemisferio derecho: potencias P4C4.

### En fase N1:

En los pacientes *con EHM* frente a los *sin EHM* (Tabla 3.2.4.), la potencia de la banda delta tuvo un valor de la media inferior, mientras que en el resto de las potencias theta, alfa y beta, los valores fueron muy similares. En los pacientes *con EHM* frente al grupo *control*, las potencias delta mostraron valores algo inferiores, mientras que theta, alfa y beta mostraron valores algo superiores. En los pacientes *sin EHM* frente a los del grupo *control*, las potencias delta tuvieron valores superiores en la media, mientras que el resto de theta, alfa y beta fueron muy similares.

En los individuos *con EHM*, la relación delta/alfa (40,3) fue inferior que en el grupo *sin EHM* (59,3), pero la relación delta/beta (174,2) fue superior que en el *sin EHM* (58,0).

En el grupo *con EHM*, la relación delta/alfa (43,0) fue algo superior que en el grupo *control* (30,1), y la relación delta/beta (174,2) fue claramente superior que en *control* (80,5).

En el grupo *sin EHM*, la relación delta/alfa (59,3) fue superior que en el *control* (30,1), y la relación delta/beta (58,0) fue inferior que en el *control* (80,5).

Los valores reseñados no alcanzan el nivel de significación estadística (Kruskal-Wallis >0,05).

La variable *patología* con sus tres categorías, fue transformada a dicotómica comparando las dos categorías de sin patología (*control*) frente a cirrosis (*sin EHM - con EHM*), con los resultados que se describen a continuación (Tabla 3.2.5.).

En los pacientes que padecen patología hepática (*sin EHM - con EHM*) frente a los sujetos del grupo *control*, la potencia delta fue algo superior (232,5 frente a 190,8), al igual que las theta, alfa y beta.

En los *sin EHM - con EHM*, la potencia relativa delta/alfa (49,8) fue superior que en el grupo *control* (30,1), al igual que la relación delta/beta (116,1) frente a los del *control* (80,5).

Los valores no alcanzaron el nivel de significación estadística (U de Mann-Whitney >0,05).

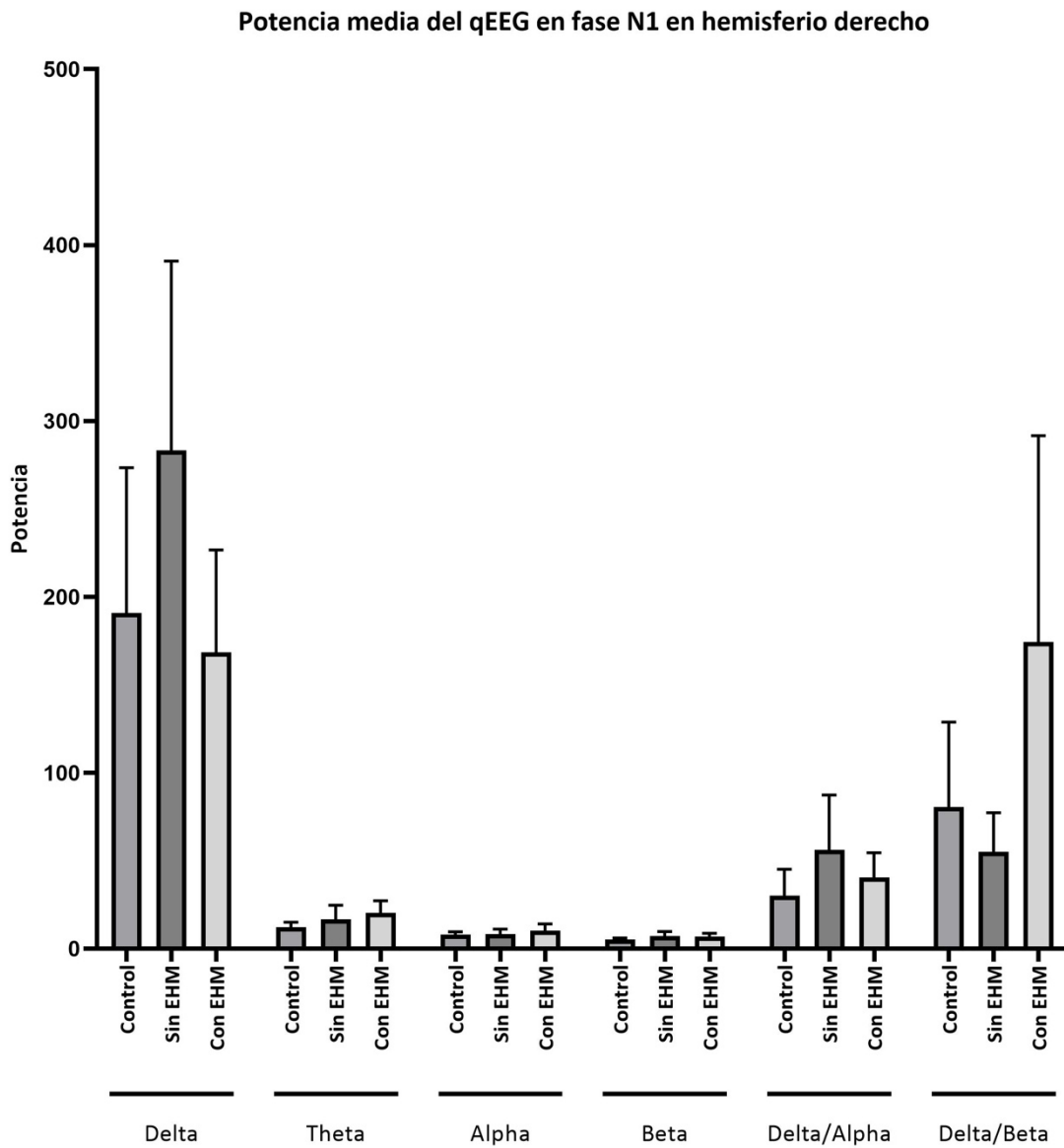


Figura 23. Potencia media del qEEG en fase N1 en el hemisferio derecho (media  $\pm$  SEM).

### En fase N2:

En los pacientes *con EHM* frente a los *sin EHM* (Tabla 3.2.4.), todas las potencias delta, theta, alfa y beta tuvieron valores muy similares. En los pacientes *con EHM* frente a los controles, todas las potencias delta, theta, alfa y beta mostraron valores superiores. La mayor diferencia se da en la potencia delta (265,2 en *con EHM* y 77,4 en el grupo

*control*). En los pacientes *sin EHM* frente a los controles, la potencia delta tuvo valores superiores en la media, mientras que las potencias theta, alfa y beta fueron muy similares.

En los pacientes *con EHM*, la relación delta/alfa (52,5) fue muy similar que en *sin EHM* (52,4), pero la relación delta/beta (232,7) fue superior que en los *sin EHM* (67,1).

En los *con EHM*, la relación delta/alfa (52,5) fue superior que en los controles (13,1), y la relación delta/beta (232,7) fue claramente superior que en los controles (24,5).

En los *sin EHM*, la relación delta/alfa (52,4) fue superior que en los controles (13,1), y la relación delta/beta (67,1) también fue superior que en los controles (24,5). Los valores reseñados no alcanzaron el nivel de significación estadística (Kruskal-Wallis  $>0,05$ ).

La variable *patología* con sus tres categorías, fue transformada a dicotómica comparando las dos categorías de pacientes sin patología (*control*) frente a *sin EHM - con EHM* con los resultados que se describen a continuación (Tabla 3.2.5.).

En los pacientes *sin EHM - con EHM* frente a los controles, la potencia delta fue notablemente superior (267,2 frente a 77,4), y las potencias theta, alfa y beta fueron muy similares.

En *sin EHM - con EHM*, la relación delta/alfa (52,5) fue superior que en el grupo *control* (13,1), siendo las diferencias estadísticamente significativas (U de Mann-Whitney 0,016), y la relación delta/beta (149,9) fue notablemente superior a la del grupo *control* (24,5).

Salvo lo señalado para la relación delta/alfa, el resto de los valores no alcanzaron el nivel de significación estadística (U de Mann-Whitney  $>0,05$ ).

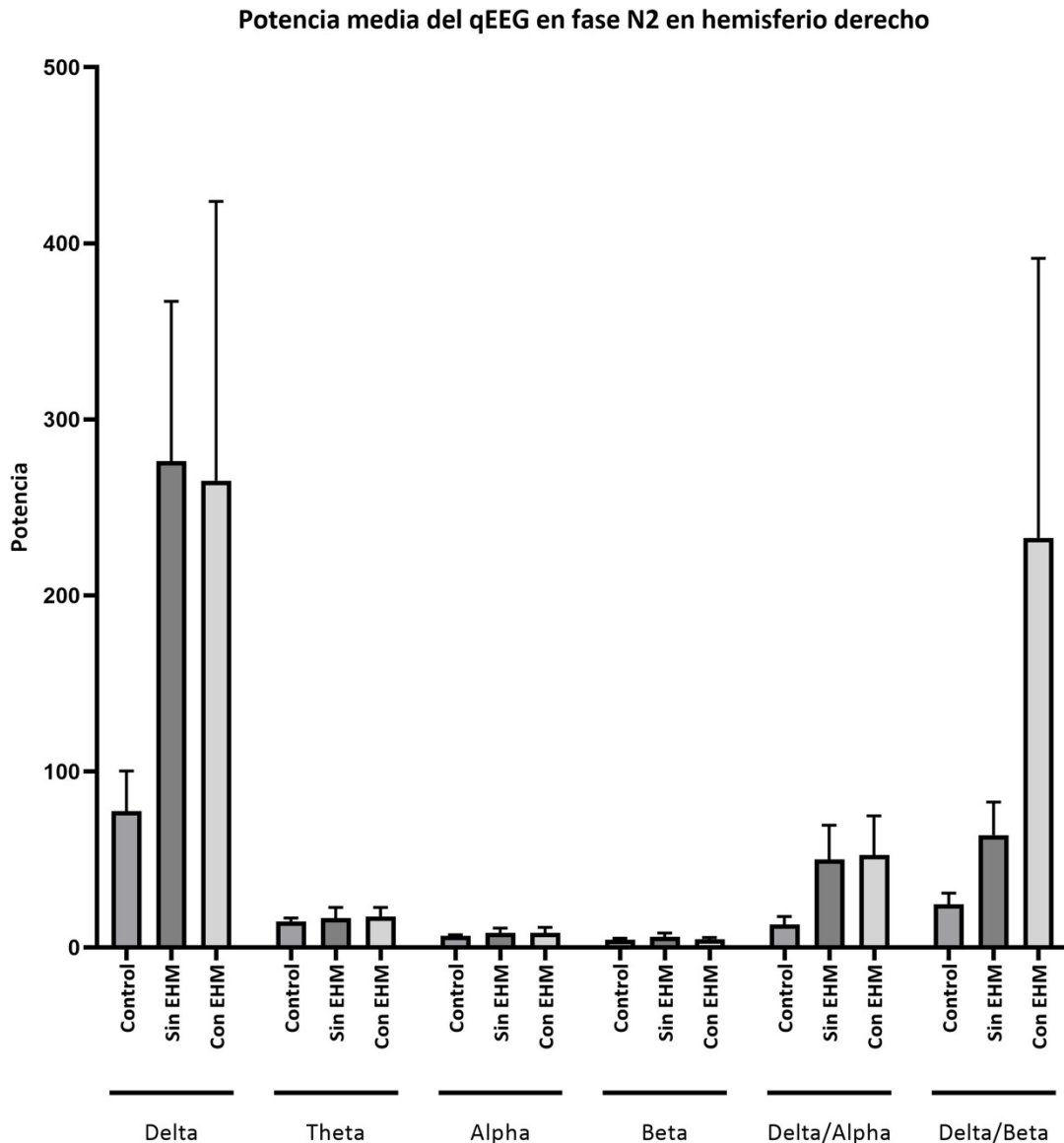


Figura 24. Potencia media del qEEG en fase N2 en el hemisferio derecho (media  $\pm$  SEM).

### En fase N3:

En los pacientes *con EHM* frente a los *sin EHM* (Tabla 3.2.4.), la potencia delta fue inferior, mientras que las potencias theta, alfa y beta tuvieron valores muy similares. En los pacientes *con EHM* frente al grupo *control*, la potencia delta fue inferior, mientras que las potencias theta, alfa y beta tuvieron valores muy similares. En los pacientes *sin EHM* frente a los controles, la potencia delta tuvo valores superiores en la media, mientras que el resto de theta, alfa y beta fueron muy similares.

En el grupo *con EHM*, la relación delta/alfa (38,7) fue muy similar que en los *sin EHM* (35,1), pero la relación delta/beta (246,2) fue superior que en los *sin EHM* (75,1).

En los *con EHM*, la relación delta/alfa (38,7) fue similar o algo superior que en los sujetos del grupo *control* (35,6), pero la relación delta/beta (246,2) fue claramente superior que en los controles (85,0).

En el grupo *sin EHM*, la relación delta/alfa (35,1) fue similar que en el grupo *control* (35,6), y la relación delta/beta (75,1) fue similar, aunque algo inferior que en el *control* (85,0).

Los valores reseñados no alcanzaron el nivel de significación estadística (Kruskal-Wallis  $>0,05$ ).

La variable *patología* con sus tres categorías, fue transformada a dicotómica comparando las dos categorías de pacientes sin patología (*control*) frente a *sin EHM - con EHM*, con los resultados que se describen a continuación (Tabla 3.2.5.).

En los pacientes *sin EHM - con EHM* frente al grupo *control*, la potencia delta fue similar (193,1 frente a 192,2) siendo las diferencias estadísticamente significativas (U de Mann-Whitney 0,043), aspecto que se repitió con la potencia theta (16,6 frente a 17,9), alcanzando la significación estadística (U de Mann-Whitney 0,031). También mostraron resultados similares las potencias alfa y beta.

En los *sin EHM - con EHM*, la relación delta/alfa (36,9) fue similar que en los controles (35,6), mientras que la relación delta/beta (160,7) fue superior a la de los controles (85,0).

Salvo lo señalado para las potencias delta y theta, el resto de los valores no alcanzaron el nivel de significación estadística (U de Mann-Whitney  $>0,05$ ).



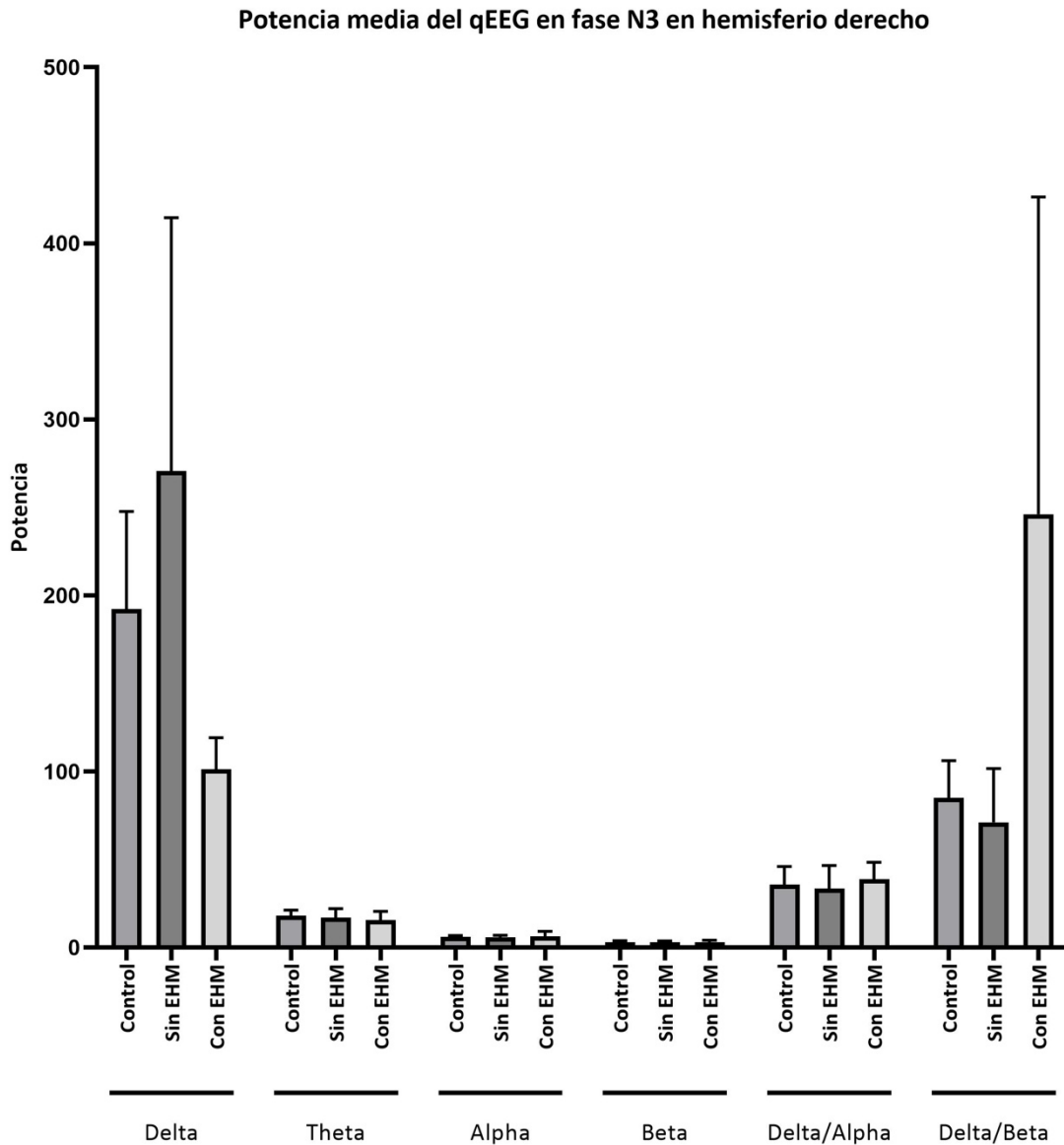


Figura 25. Potencia media del qEEG en fase N3 en el hemisferio derecho (media  $\pm$  SEM).

### En fase REM:

En los pacientes *con EHM* frente a los *sin EHM* (Tabla 3.2.4.), la potencia delta fue inferior, mientras que las potencias theta, alfa y beta tuvieron valores muy similares. En los pacientes *con EHM* frente al grupo *control*, las potencias delta, theta, alfa y beta tuvieron valores algo superiores pero cercanos. En los pacientes *sin EHM* frente a los controles, la potencia delta tuvo valores superiores en la media, mientras que en el resto de las potencias theta, alfa y beta los valores fueron muy similares.

En los pacientes *con EHM*, la relación delta/alfa (16,1) fue inferior que en los *sin EHM* (35,7), pero la relación delta/beta (92,3) fue superior que en *sin EHM* (31,0).

En los *con EHM* la relación delta/alfa (16,1) fue similar a la de los controles (9,7), pero la relación delta/beta (92,3) fue claramente superior que en los controles (26,9).

En los sujetos *sin EHM*, la relación delta/alfa (35,7) fue superior que en los controles (9,7), y la relación delta/beta (31,0) fue algo superior pero similar que en los controles (26,9). Los valores reseñados no alcanzaron el nivel de significación estadística (Kruskal-Wallis >0,05).

La variable *patología* con sus tres categorías, fue transformada a dicotómica comparando las dos categorías de pacientes sin patología (*control*) frente a cirrosis (*sin EHM - con EHM*) con los resultados que se describen a continuación (Tabla 3.2.5.).

En los pacientes *sin EHM - con EHM* frente a los controles, la potencia delta se observó notablemente superior (118,6 frente a 46,4), y también superior en las bandas theta, alfa y beta.

En *sin EHM - con EHM*, la relación delta/alfa (25,9) fue superior que en el grupo *control* (9,7), y la relación delta/beta (61,6) también fue superior a la del grupo *control* (26,9).

Los valores no alcanzaron el nivel de significación estadística (U de Mann-Whitney >0,05).

Potencia media del qEEG en fase REM en hemisferio derecho

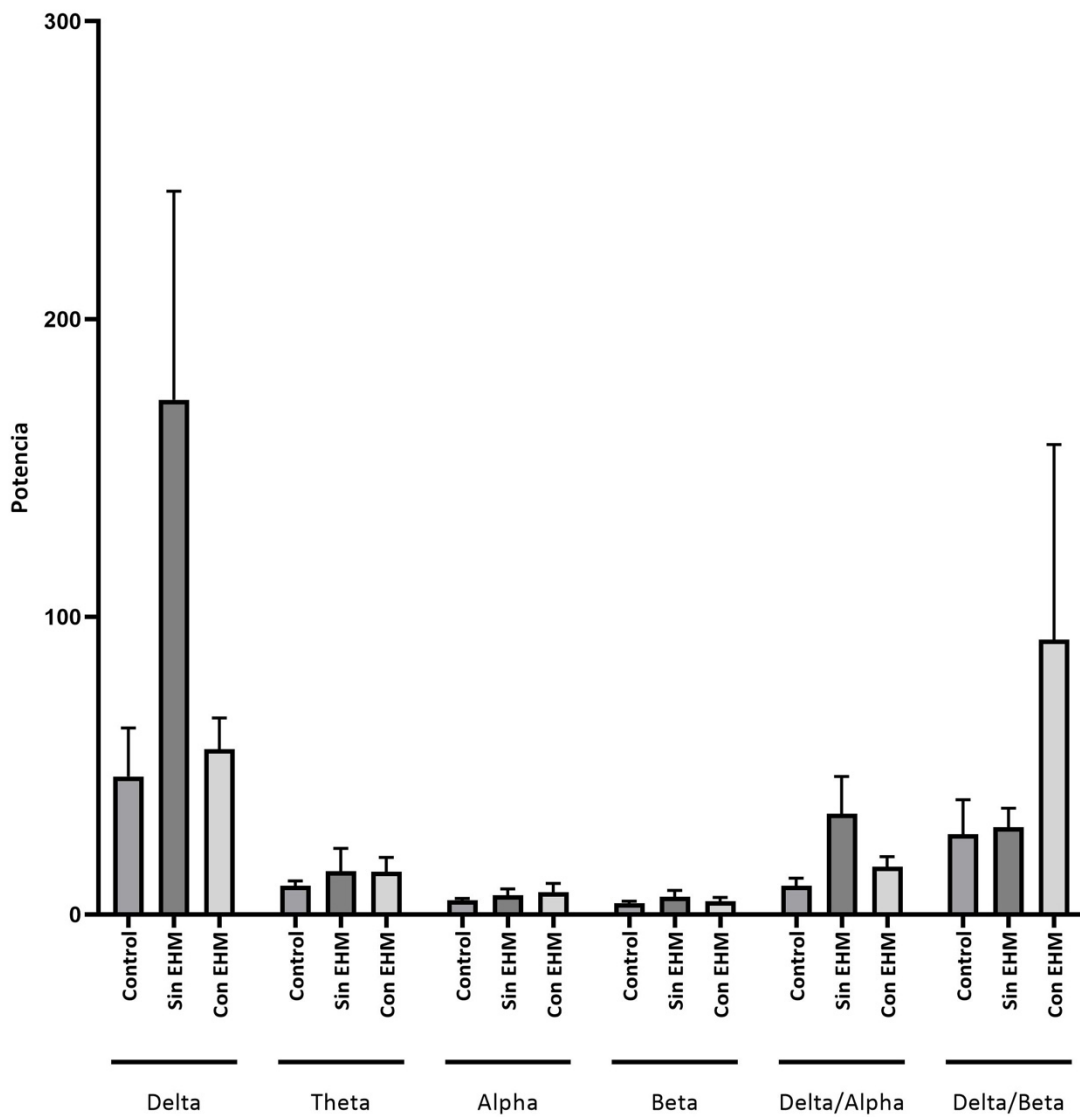


Figura 26. Potencia media del qEEG en fase REM en el hemisferio derecho (media  $\pm$  SEM).

Tabla 3.2.4. Resumen entre los promedios de las potencias P4C4 en cada una de las fases, en función de la variable patología.

	Media Control	IC95% INF	IC95% SUP	Media sinEHM	IC95% INF	IC95% SUP	Media conEHM	IC95% INF	IC95% SUP
P4C4 EEG N1 Delta	190,8	0,3	381,3	296,7	51,5	541,9	168,3	43,2	293,4
P4C4 EEG N1 Theta	12,2	5,5	18,9	17,4	-0,7	35,6	20,3	5,6	35,1
P4C4 EEG N1 Alfa	8,0	4,5	11,5	8,1	1,6	14,6	10,2	1,8	18,6
P4C4 EEG N1 Beta	5,2	3,2	7,3	7,0	1,1	12,9	7,0	3,1	10,9
P4C4 EEG N1 Delta/Alfa	30,1	-4,7	64,8	59,3	-12,0	130,6	40,3	9,9	70,8
P4C4 EEG N1 Delta/Beta	80,5	-30,6	191,7	58,0	7,0	109,0	174,2	-77,7	426,1
P4C4 EEG N2 Delta	77,4	24,8	130,0	269,3	61,8	476,8	265,2	-75,0	605,4
P4C4 EEG N2 Theta	14,6	9,7	19,6	15,7	2,0	29,4	17,6	6,6	28,6
P4C4 EEG N2 Alfa	6,5	4,9	8,2	6,5	2,2	10,8	8,2	1,5	14,9
P4C4 EEG N2 Beta	4,4	2,3	6,4	4,7	0,7	8,7	4,5	1,9	7,1
P4C4 EEG N2 Delta/Alfa	13,1	2,7	23,4	52,4	7,9	97,0	52,5	4,7	100,3
P4C4 EEG N2 Delta/Beta	24,5	9,9	39,0	67,1	24,6	109,5	232,7	-108,0	573,4
P4C4 EEG N3 Delta	192,2	64,5	320,0	285,0	-43,7	613,7	101,2	62,8	139,6
P4C4 EEG N3 Theta	17,9	10,4	25,5	17,7	6,0	29,4	15,4	4,5	26,4
P4C4 EEG N3 Alfa	5,9	3,7	8,0	5,7	2,8	8,6	6,2	-0,1	12,5
P4C4 EEG N3 Beta	3,0	1,3	4,8	3,0	1,4	4,6	3,0	0,7	5,3
P4C4 EEG N3 Delta/Alfa	35,6	11,8	59,4	35,1	5,3	64,8	38,7	18,3	59,2
P4C4 EEG N3 Delta/Beta	85,0	36,2	133,8	75,1	5,8	144,5	246,2	-140,2	632,7
P4C4 EEG REM Delta	46,4	8,8	83,9	181,7	22,3	341,1	55,5	33,0	78,1
P4C4 EEG REM Theta	9,7	6,0	13,4	15,0	-2,7	32,7	14,4	4,1	24,7
P4C4 EEG REM Alfa	4,8	3,4	6,2	6,3	1,2	11,4	7,5	1,3	13,8
P4C4 EEG REM Beta	3,7	1,9	5,5	5,6	0,6	10,6	4,5	1,8	7,2
P4C4 EEG REM Delta/Alfa	9,7	4,0	15,5	35,7	7,2	64,2	16,1	8,9	23,2
P4C4 EEG REM Delta/Beta	26,9	-0,2	53,9	31,0	16,7	45,3	92,3	-48,4	232,9

Tabla 3.2.5. Resumen entre los promedios de las potencias P4C4 en cada una de las fases, en función de la variable patología. Variable patología recodificada a dicotómica, control frente a sin EHM - con EHM.

	Media Control	IC95% INF	IC95% SUP	Media sin EHM - con EHM	IC95% INF	IC95% SUP
P4C4 EEG N1 Delta	190,8	0,3	381,3	232,5	101,3	363,7
P4C4 EEG N1 Theta	12,2	5,5	18,9	18,9	7,9	29,9
P4C4 EEG N1 Alfa	8,0	4,5	11,5	9,2	4,2	14,1
P4C4 EEG N1 Beta	5,2	3,2	7,3	7,0	3,7	10,3
P4C4 EEG N1 Delta/Alfa	30,1	-4,7	64,8	49,8	13,3	86,3
P4C4 EEG N1 Delta/Beta	80,5	-30,6	191,7	116,1	-6,3	238,5
P4C4 EEG N2 Delta	77,4	24,8	130,0	267,2	80,5	453,9
P4C4 EEG N2 Theta	14,6	9,7	19,6	16,7	8,4	24,9
P4C4 EEG N2 Alfa	6,5	4,9	8,2	7,4	3,6	11,1
P4C4 EEG N2 Beta	4,4	2,3	6,4	4,6	2,4	6,8
P4C4 EEG N2 Delta/Alfa	<b>*13,1</b>	<b>2,7</b>	<b>23,4</b>	<b>*52,5</b>	<b>21,8</b>	<b>83,1</b>
P4C4 EEG N2 Delta/Beta	24,5	9,9	39,0	149,9	-14,0	313,8
P4C4 EEG N3 Delta	<b>*192,2</b>	<b>64,5</b>	<b>320,0</b>	<b>*193,1</b>	<b>34,2</b>	<b>352,0</b>
P4C4 EEG N3 Theta	<b>*17,9</b>	<b>10,4</b>	<b>25,5</b>	<b>*16,6</b>	<b>9,1</b>	<b>24,1</b>
P4C4 EEG N3 Alfa	5,9	3,7	8,0	5,9	2,7	9,2
P4C4 EEG N3 Beta	3,0	1,3	4,8	3,0	1,7	4,3
P4C4 EEG N3 Delta/Alfa	35,6	11,8	59,4	36,9	20,0	53,8
P4C4 EEG N3 Delta/Beta	85,0	36,2	133,8	160,7	-26,1	347,5
P4C4 EEG REM Delta	46,4	8,8	83,9	118,6	39,5	197,8
P4C4 EEG REM Theta	9,7	6,0	13,4	14,7	5,1	24,3
P4C4 EEG REM Alfa	4,8	3,4	6,2	6,9	3,1	10,7
P4C4 EEG REM Beta	3,7	1,9	5,5	5,0	2,4	7,7
P4C4 EEG REM Delta/Alfa	9,7	4,0	15,5	25,9	11,6	40,2
P4C4 EEG REM Delta/Beta	26,9	-0,2	53,9	61,6	-5,6	128,9

(\*Valores con significación estadística).

Tabla 3.2.6. Índices de riesgo de las potencias P4C4 en cada una de las fases, en función de la variable patología. Variable patología recodificada a dicotómica, control frente a sin EHM - con EHM.

	Chi2	RR	RR ICP5% INF	RR IC95% SUP
P4C4 EEG N1 Delta	0,656	0,774	0,258	2,326
P4C4 EEG N1 Theta	0,449	2,032	0,286	14,420
P4C4 EEG N1 Alfa	0,656	0,774	0,258	2,326
P4C4 EEG N1 Beta	0,952	0,968	0,337	2,780
P4C4 EEG N1 Delta/Alfa	0,827	1,161	0,298	4,526
P4C4 EEG N1 Delta/Beta	0,850	0,871	0,211	3,595
P4C4 EEG N2 Delta	0,066	**0,709	0,567	0,889
P4C4 EEG N2 Theta	0,656	0,774	0,258	2,326
P4C4 EEG N2 Alfa	0,093	0,465	0,201	1,071
P4C4 EEG N2 Beta	0,093	0,465	0,201	1,071
P4C4 EEG N2 Delta/Alfa	0,274	2,613	0,380	17,967
P4C4 EEG N2 Delta/Beta	0,117	**0,774	0,640	0,936
P4C4 EEG N3 Delta	0,156	0,387	0,105	1,420
P4C4 EEG N3 Theta	0,512	0,677	0,219	2,099
P4C4 EEG N3 Alfa	0,204	0,581	0,267	1,261
P4C4 EEG N3 Beta	0,500	0,726	0,298	1,769
P4C4 EEG N3 Delta/Alfa	0,982	1,016	0,254	4,060
P4C4 EEG N3 Delta/Beta	0,886	1,161	0,148	9,128
P4C4 EEG REM Delta	0,850	0,871	0,211	3,595
P4C4 EEG REM Theta	0,512	0,677	0,219	2,099
P4C4 EEG REM Alfa	0,952	0,968	0,337	2,780
P4C4 EEG REM Beta	0,470	0,755	0,369	1,545
P4C4 EEG REM Delta/Alfa	0,120	3,484	0,521	23,298
P4C4 EEG REM Delta/Beta	0,672	0,726	0,168	3,132

(RR: riesgo relativo.)

(\*Valores con significación estadística.)

(\*\*Valores con RR solo calculable para la cohorte de control.)

De forma general, en los cálculos de índices de riesgo en las potencias del hemisferio derecho (Tabla 3.2.6.) no se observó una probabilidad estadísticamente significativa de valores superiores a la media entre grupos.

A continuación, se muestra un resumen (Tabla 3.2.7.) de los resultados ya comentados sobre las comparaciones de las potencias entre los grupos *con EHM* y *sin EHM*, *con EHM* y *control* y entre *sin EHM* y *control*, así como entre los pacientes *sin EHM - con EHM* y los del grupo *control*.

Tabla 3.2.7. Resumen de comparaciones de las potencias entre los diferentes grupos.

	CON EHM en comparación con SIN EHM		CON EHM en comparación con CONTROL		SIN EHM en comparación con CONTROL		SIN EHM - CON EHM en comparación con CONTROL	
	P3C3	P4C4	P3C3	P4C4	P3C3	P4C4	P3C3	P4C4
N1 Delta	-	-	= / -	=	= / -	+	-	+
N1 Theta	+*	=	+*	= / +	= / -	=	= / +	+
N1 Alfa	+	=	+	= / +	= / -	=	= / +	+
N1 Beta	+	=	+	= / +	= / -	=	= / +	+
N1 Delta/Alfa	+	-	+	= / +	= / +	+	+	+
N1 Delta/Beta	++	+	++	+	=	-	++	+
N2 Delta	-	=	+*	+*	+	+	+	+
N2 Theta	+	=	+	+	= / -	=	=	= / +
N2 Alfa	+	=	+	+	= / -	=	=	= / +
N2 Beta	+	=	+	+	= / -	=	=	= / +
N2 Delta/Alfa	+	=	+	+	+	+	+	+
N2 Delta/Beta	++	+	++	++	+	+	++	++
N3 Delta	+	-	=	-	=	+	=	=
N3 Theta	+	=	=	=	-	=	-	=
N3 Alfa	+	=	=	=	-	=	-	=
N3 Beta	+	=	=	=	-	=	-	=
N3 Delta/Alfa	+	=	+	= / +	+	=	+	=
N3 Delta/Beta	++	+	++	+	+	= / -	++	+
REM Delta	+	-	+*	= / +	+	+	+	+
REM Theta	+*	=	+*	= / +	= / -	=	= / +	+
REM Alfa	+	=	+	= / +	= / -	=	= / +	+
REM Beta	+	=	+	= / +	= / -	=	= / +	+
REM Delta/Alfa	+	-	+	+	+	+	+	+
REM Delta/Beta	++	+	++	+	+	=	+	+

(+ / - / = : valores superiores, inferiores o similares aproximadamente en comparación con el grupo de referencia indicado.)

### C) Correlaciones de las potencias entre hemisferios: P3C3 y P4C4

Se realizó un análisis de la correlación de los pares de las variables homólogas de P3C3 y P4C4, para cada una de las categorías de la variable *patología* (*control*, *sin EHM* y *con EHM*), mediante el índice r de Pearson, obteniendo los siguientes resultados (Tabla 3.2.8.).

La gran mayoría de los pares de variables homólogas presentaron una correlación de signo positivo, es decir que los valores de una variable aumentan o disminuyen cuando así experimenta la otra. Ninguna de las correlaciones de signo negativo alcanzó el nivel de significación estadística.

Tabla 3.2.8. Correlación entre las potencias de P3C3 y P4C4 en cada una de las fases, en función de la variable patología.

**Correlaciones P3C3 - P4C4 (r Pearson)**

	<b>CONTROL</b>	<b>p Sig.</b>	<b>sin EHM</b>	<b>p Sig.</b>	<b>con EHM</b>	<b>p Sig.</b>
<b>N1 Delta</b>	0,602	0,086	0,081	0,766	-0,011	0,968
<b>N1 Theta</b>	0,121	0,756	0,349	0,186	0,968	0,000
<b>N1 Alfa</b>	0,482	0,188	0,451	0,079	0,985	0,000
<b>N1 Beta</b>	0,888	0,001	0,449	0,081	0,811	0,000
<b>N1 Delta/Alfa</b>	0,782	0,013	0,181	0,503	0,172	0,539
<b>N1 Delta/Beta</b>	0,178	0,646	0,689	0,003	0,975	0,000
<b>N2 Delta</b>	0,980	0,000	0,131	0,629	0,574	0,025
<b>N2 Theta</b>	0,936	0,000	0,376	0,151	0,903	0,000
<b>N2 Alfa</b>	0,893	0,001	0,766	0,001	0,984	0,000
<b>N2 Beta</b>	0,978	0,000	0,652	0,006	0,966	0,000
<b>N2 Delta/Alfa</b>	0,967	0,000	0,120	0,658	0,787	0,001
<b>N2 Delta/Beta</b>	0,919	0,000	-0,015	0,956	0,989	0,000
<b>N3 Delta</b>	0,260	0,500	-0,092	0,734	0,750	0,001
<b>N3 Theta</b>	0,969	0,000	0,388	0,138	0,870	0,000
<b>N3 Alfa</b>	0,937	0,000	0,831	0,000	0,972	0,000
<b>N3 Beta</b>	0,975	0,000	0,486	0,056	0,977	0,000
<b>N3 Delta/Alfa</b>	-0,030	0,939	-0,099	0,716	0,572	0,026
<b>N3 Delta/Beta</b>	0,647	0,060	-0,142	0,601	0,993	0,000
<b>REM Delta</b>	0,586	0,097	0,104	0,701	0,132	0,640
<b>REM Theta</b>	0,699	0,036	0,165	0,541	0,455	0,088
<b>REM Alfa</b>	0,883	0,002	0,290	0,276	0,808	0,000
<b>REM Beta</b>	0,971	0,000	0,338	0,200	0,852	0,000
<b>REM Delta/Alfa</b>	0,526	0,145	0,134	0,621	0,512	0,051
<b>REM Delta/Beta</b>	0,479	0,192	0,392	0,133	0,970	0,000

(Sombreados los valores con significación estadística.)



## 4. Análisis de los resultados del PHES y marcadores bioquímicos en diferentes estados de patología hepática.

### 4.1. Descripción univariante.

El nivel de amonio presentó una media de 28,5  $\mu\text{M}$  y mediana de 11. Los valores de IL6 (mediana 2,5 pg/ml y mediana 2,2 pg/ml) fueron de menor magnitud que los de IL18 (256,1 pg/ml y 245,6 pg/ml, respectivamente).

La puntuación del PHES ha mostrado una media de -3,0 y una mediana de -1,5.

Las cuatro variables presentaron una distribución no normal para el conjunto de los valores de cada una (si bien IL18 presenta normalidad cuando se analiza cada categoría por separado, como veremos en el análisis bivariante).

Tabla 4.1. Parámetros analíticos. Descripción univariante.

	Media	IC95% INF Media	IC95% SUP Media	Mediana	Rango INF	Rango SUP
PHES	-3,0	-4,3	-1,6	-1,5	-14,0	2,0
AMONIO ( $\mu\text{M}$ )	28,5	18,6	38,4	11,0	7,0	125,7
IL6 (pg/ml)	2,5	1,9	3,1	2,2	0,5	10,9
IL18 (pg/ml)	256,1	209,6	302,6	245,6	38,5	714,8

### 4.2. Análisis bivariante.

Se realizó un análisis bivariante de la relación entre la variable cualitativa *patología*, en sus tres categorías (*controles*, *sin EHM*, *con EHM*), con cada una de las variables cuantitativas: PHES, Amonio, IL6 y IL18.

Tabla 4.2.1. Valores de parámetros analíticos en función de la variable patología.

	Control				sin EHM				con EHM			
	Media	IC95% INF	IC95% SUP	Mediana	Media	IC95% INF	IC95% SUP	Mediana	Media	IC95% INF	IC95% SUP	Mediana
PHES	0,0	-0,4	0,4	0,0	-0,6	-1,4	0,2	0,0	<b>*-7,3</b>	-9,2	-5,3	<b>*-6</b>
AMONIO (uM)	8,7	7,5	9,9	8	<b>*33,7</b>	15,4	52,1	<b>*16,5</b>	<b>*34,8</b>	16,8	52,8	<b>*27,0</b>
IL6 (pg/ml)	1,1	0,8	1,4	1,3	<b>*2,3</b>	1,9	2,6	<b>*2,1</b>	<b>*3,5</b>	2,1	5,0	<b>*2,5</b>
IL18 (pg/ml)	115,4	74,5	156,3	104	<b>*255,9</b>	196,8	315,0	<b>*247,0</b>	<b>*340,7</b>	255,7	425,8	<b>*303,0</b>

(\* Valores de las categorías que son estadísticamente diferentes respecto a control.)

Tabla 4.2.2. Valores de parámetros analíticos en función de la variable patología. Variable patología recodificada a dicotómica, control frente a sin EHM - con EHM.

	Control				sin EHM - con EHM			
	Media	IC95% INF	IC95% SUP	Mediana	Media	IC95% INF	IC95% SUP	Mediana
PHES	0,0	-0,4	0,4	0	-3,8	-5,4	-2,2	-3
AMONIO (uM)	8,7	7,5	9,9	8	34,3	22,2	46,4	21
IL6 (pg/ml)	1,1	0,8	1,4	1,3	2,9	2,2	3,6	2,3
IL18 (pg/ml)	115,4	74,5	156,3	104	297,0	246,4	347,5	276,7

(Todos los valores de las categorías presentan diferencias estadísticamente significativas.)

Tabla 4.2.3. Cálculo del Riesgo Relativo (RR) en función de la variable patología dicotomizada, y valores de los parámetros estratificados en superior o inferior a la media.

Categorías agrupadas: CONTROL, sin EHM - con EHM	Chi2	RR	RR IC95% INF	RR IC95% SUP
PHES	0,003	<b>*0,451</b>	0,306	0,666
AMONIO (uM)	0,018	<b>**0,581</b>	0,431	0,783
IL6 (pg/ml)	0,026	<b>**0,612</b>	0,463	0,811
IL18 (pg/ml)	0,005	<b>**0,484</b>	0,336	0,696

(\* En relación con la cohorte de valores superiores a la media.)

(\*\* En relación con la cohorte de valores inferiores a la media.)

Las variables PHEs, Amonio e IL6 presentaron una distribución no normal para el conjunto, tal y como ya hemos dicho, y para cada una de las categorías de la variable *patología* ( $n < 50$ , Saphiro-Wilk  $< 0,05$ ), mientras que tuvo una distribución normal la variable IL18 con base en sus categorías.

Por ello, en primer lugar, se realizaron los test no paramétricos de Kruskal-Wallis y de U de Mann-Witney para la comparación de distribuciones o de medianas, para las variables PHEs, Amonio e IL6, contrastando con las de ANOVA y t de Student cuando las características de las variables lo permitieron. Se adoptaron exclusivamente los de comparación de medias de ANOVA y t de Student para IL18.

La variable *patología*, con sus tres categorías, fue transformada a dicotómica con los grupos sin *patología* (*control*) y pacientes con cirrosis (*sin EHM - con EHM*), de forma que se compararon las categorías de *control* frente a *sin EHM - con EHM* y calculando los riesgos relativos.

Por último, se realizó el análisis de correlaciones entre las variables cuantitativas en las diferentes categorías de la variable *patología*.

El número de *outliers* extremos no es alto y se asumen en el análisis.

En cuanto a PHEs, los pacientes *con EHM* (Tabla 4.2.1.) presentaron valores absolutos de la media (-7,3) y de la mediana (-6,0) superiores tanto a los pacientes *sin EHM* (-0,6 y 0,0 respectivamente) como a los individuos del grupo *control* (0,0 y 0,0). Las diferencias entre las tres categorías fueron estadísticamente significativas (Kruskal-Wallis 0,00) y expresamente para la diferencia entre *con EHM* y *control* (Welch 0,00, T2 Tamhame 0,0) y entre los *con EHM* y *sin EHM* (Welch 0,00, T2 Tamhame 0,00).

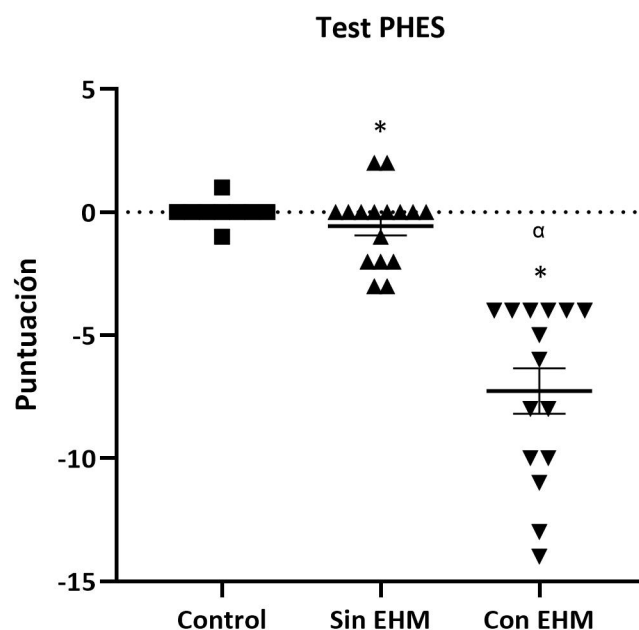


Figura 27. Puntuaciones del test PHES en los diferentes grupos de la muestra (valores  $\pm$  SEM).  
 (\* Significación estadística frente a control,  $p < 0,05$ .  $\alpha$  Significación estadística frente a sin EHM,  $p < 0,05$ .)

Una vez agrupados los pacientes en los grupos *control* y pacientes con cirrosis (*sin EHM* - *con EHM*), se observó que el PHES en los pacientes *sin EHM* - *con EHM* (Tabla 4.2.2.) presentaba valores absolutos de la media (-3,8) y de la mediana (-3,0) superiores que en los controles (0,0 y 0,0). Las diferencias entre las dos categorías fueron estadísticamente significativas (U de Mann-Whitney 0,005).

En el cálculo de riesgos (Tabla 4.2.3.), se observó una menor probabilidad de que los que padecen *sin EHM* - *con EHM* presenten valores altos de PHES (RR 0,451; IC95% 0,306-0,666,  $p = 0,003$ ).

En cuanto a los valores de amonio, los pacientes *con EHM* (Tabla 4.2.1.) presentaron valores de la media (34,8) y de la mediana (27) superiores a los del grupo *control* (8,7 y 8,0, respectivamente). Así mismo, los pacientes *sin EHM* presentaron valores (33,7 y 16,5) también superiores a los controles (8,7 y 8,0). Los valores en el grupo *con EHM* fueron muy similares que en los *sin EHM*. Las diferencias fueron estadísticamente significativas expresamente para la diferencia entre *con EHM* y el grupo *control* (Welch 0,002, T2 Tamhame 0,023) y entre *sin EHM* y *control* (Welch 0,002, T2 Tamhame 0,033).

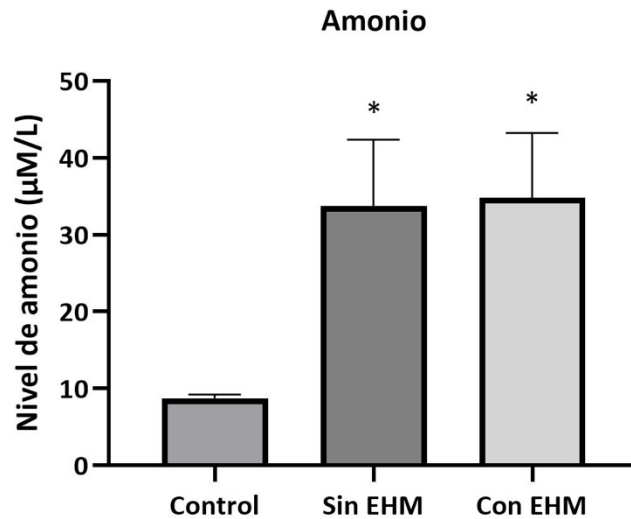


Figura 28. Media de los valores sanguíneos de amonio en los diferentes grupos de la muestra (media  $\pm$  SEM).

(\* Significación estadística frente a control,  $p < 0,05$ .)

Con la variable *patología* dicotomizada en grupos *control* y pacientes con cirrosis (*sin EHM - con EHM*), se observó que el amonio, en los pacientes *sin EHM - con EHM* (Tabla 4.2.2.) presentaba valores de la media (34,3) y de la mediana (21) notablemente superiores que en los controles (8,7 y 8). Las diferencias entre las dos categorías fueron estadísticamente significativas (U de Mann-Whitney 0,004).

En el cálculo de riesgos (Tabla 4.2.3.), se observó una menor probabilidad de que los que padecen *patología hepática (sin EHM - con EHM)* presenten valores bajos de amonio (RR 0,581; IC95% 0,431-0,783,  $p=0,018$ ).

Respecto a los valores de IL6, los pacientes *con EHM* (Tabla 4.2.1.) presentaron valores de la media (3,5) y de la mediana (2,5) superiores a los del grupo *control* (1,1 y 1,3 respectivamente). Así mismo, los pacientes *sin EHM* presentaron valores (2,3 y 2,1) también superiores a los controles (1,1 y 1,3). Los valores en los individuos *con EHM* fueron ligeramente superiores que en los *sin EHM*.

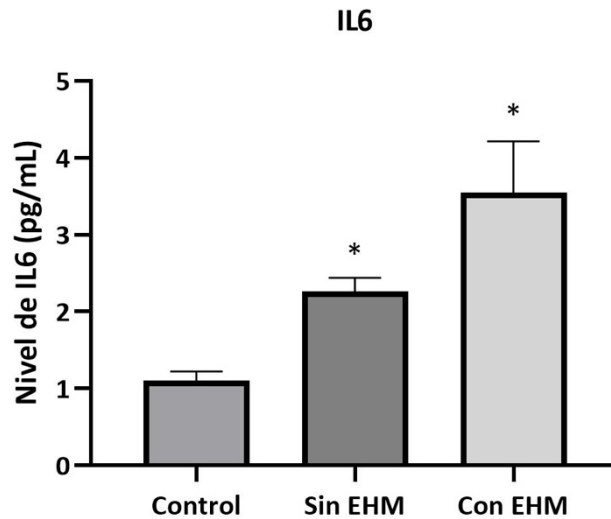


Figura 29. Media de los valores sanguíneos de IL6 en los diferentes grupos de la muestra (media  $\pm$  SEM).  
 (\* Significación estadística frente a control,  $p < 0,05$ .)

Con la variable *patología* dicotomizada en grupos *control* y pacientes con cirrosis (*sin EHM - con EHM*), se observó que la IL6 en los pacientes *sin EHM - con EHM* (Tabla 4.2.2.) tenía valores de la media (2,9) y de la mediana (3,6) superiores que en los controles (1,1 y 1,3). Las diferencias entre las dos categorías fueron estadísticamente significativas (U de Mann-Whitney 0,00).

En el cálculo de riesgos (Tabla 4.2.3.), se observó una menor probabilidad de que los *sin EHM - con EHM* presentasen valores bajos de IL6 (RR 0,612; IC95% 0,463-0,811,  $p=0,026$ ).

De los valores de IL18, los pacientes *con EHM* (Tabla 4.2.1.) presentaron valores de la media (340,7) y de la mediana (303) superiores a los *sin EHM* (255,9 y 247 respectivamente), y así mismo, estos valores de los pacientes *sin EHM* fueron superiores a los de los controles (115,4 y 104). Las diferencias entre las tres categorías en general fueron estadísticamente significativas (Kruskal-Wallis 0,00) y expresamente para la diferencia entre *con EHM* y *control* (ANOVA 0,00, Tukey 0,00) y entre *sin EHM* y *control* (ANOVA 0,00, Tukey 0,022).

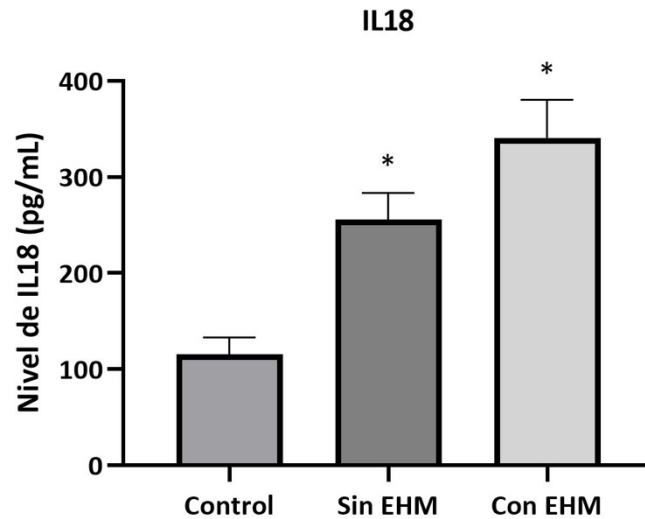


Figura 30. Media de los valores sanguíneos de IL18 en los diferentes grupos de la muestra (media  $\pm$  SEM).

(\* Significación estadística frente a control,  $p < 0,05$ .)

Con la variable *patología* dicotomizada en los grupos de *control* y pacientes con cirrosis (*sin EHM* - *con EHM*), se observó que los pacientes *sin EHM* - *con EHM* (Tabla 4.2.2.) presentaban en la IL18 valores de la media (297) y de la mediana (276,7) claramente superiores que en los controles (115,4 y 104). Las diferencias entre las dos categorías fueron estadísticamente significativas (t de Student 0,00).

En el cálculo de riesgos (Tabla 4.2.3.), se observó una menor probabilidad de que los que padecen *patología hepática* (*sin EHM* o *con EHM*) presenten valores bajos de IL18 (RR 0,484; IC95% 0,336-0,696,  $p = 0,005$ ).

## 5. Análisis de la correlación de las fases del sueño con marcadores bioquímicos en diferentes estados de patología hepática.

Se realizó un análisis de correlación entre las variables cuantitativas del resultado de la batería de test psicométricos PHES y de los valores de los marcadores bioquímicos de inflamación frente a las variables relativas a las fases del sueño, en los diferentes estados de patología, por medio del test de Pearson. El nivel de significación se estableció en  $p < 0,05$ . Se resumen a continuación los hallazgos más relevantes.

Se encontró una correlación positiva de los valores del PHES con la práctica totalidad de los valores de los tiempos de sueño total y en las distintas fases del sueño, tanto en *control* como en *sin EHM*, de forma que conforme aumenta un valor también lo hace el otro (Tabla 5.1). En los pacientes *con EHM*, esta correlación del PHES solo se encontró con el tiempo en fase N2 (Tabla 5.1) y con el porcentaje del tiempo dormido sobre el tiempo total de la prueba (Tabla 5.2). Estos resultados no alcanzaron el nivel de la significación estadística.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, de forma general, los valores de amonio, IL6 e IL8 presentaron con mayor frecuencia una correlación positiva con los valores de las fases del sueño en pacientes *con EHM*. No obstante, no se alcanzaron niveles de significación en la mayoría de las correlaciones (Tabla 5.1).

El valor de IL6 y IL8 en los *con EHM* mantuvo una correlación positiva, aunque sin significación, con casi todas las variables de los tiempos de prueba y de sueño, así como los tiempos en las diferentes fases. En el grupo *control* y en *sin EHM* no se observó esa mayoría de correlaciones positivas (Tabla 5.1).



Tabla 5.1. Correlaciones entre los tiempos absolutos totales y de las diferentes fases del sueño con los test psicométricos y marcadores bioquímicos.

Correlaciones (r Pearson)	PHES	AMONIO (uM)	IL6 (pg/ml)	IL18 (pg/ml)
<b>CONTROL:</b>				
Tiempo total (min)	0,546	0,545	0,016	0,165
Tiempo dormido (min)	0,423	0,071	-0,160	-0,179
Tiempo dormido (min) % del tiempo total	0,130	-0,253	-0,154	-0,287
Tiempo REM (min)	0,504	0,172	0,264	-0,077
Tiempo NREM1 (min)	0,485	0,205	-0,563	-0,497
Tiempo NREM2 (min)	0,000	-0,018	0,099	0,082
Tiempo NREM3 (min)	-0,019	-0,138	-0,352	-0,084
<b>SIN EHM:</b>				
Tiempo total (min)	0,008	0,673	0,092	0,105
Tiempo dormido (min)	0,260	0,111	-0,040	-0,146
Tiempo dormido (min) % del tiempo total	0,270	-0,232	-0,090	-0,208
Tiempo REM (min)	0,318	0,335	0,240	-0,237
Tiempo NREM1 (min)	0,070	0,041	0,055	0,054
Tiempo NREM2 (min)	0,009	-0,184	-0,317	-0,030
Tiempo NREM3 (min)	0,336	0,324	0,233	-0,199
<b>CON EHM:</b>				
Tiempo total (min)	-0,173	-0,056	-0,040	0,326
Tiempo dormido (min)	-0,064	0,133	0,090	0,243
Tiempo dormido (min) % del tiempo total	0,075	0,205	0,153	0,093
Tiempo REM (min)	-0,255	-0,193	0,081	0,357
Tiempo NREM1 (min)	-0,111	0,286	0,404	0,220
Tiempo NREM2 (min)	0,132	0,055	0,071	0,101
Tiempo NREM3 (min)	-0,140	0,292	-0,334	-0,023

(\* Valores con significación estadística.)

(En sombreado las correlaciones de signo positivo.)

Tabla 5.2 Correlaciones entre los porcentajes de tiempos totales y de las diferentes fases del sueño con los test psicométricos y marcadores bioquímicos.

Correlaciones (r Pearson)	PHES	AMONIO (uM)	IL6 (pg/ml)	IL18 (pg/ml)
<b>CONTROL:</b>				
Porcentaje REM (%) respecto al tiempo dormido	0,368	0,159	0,338	-0,005
Porcentaje N1 (%) respecto al tiempo dormido	0,320	0,117	-0,492	-0,466
Porcentaje N2 (%) respecto al tiempo dormido	-0,272	-0,039	0,292	0,265
Porcentaje N3 (%) respecto al tiempo dormido	-0,110	-0,149	-0,347	-0,058
Porcentaje NREM (%) respecto al tiempo dormido	-0,368	-0,159	-0,338	0,005
<b>SIN EHM:</b>				
Porcentaje REM (%) respecto al tiempo dormido	0,257	0,320	0,280	-0,245
Porcentaje N1 (%) respecto al tiempo dormido	0,002	-0,038	0,081	0,190
Porcentaje N2 (%) respecto al tiempo dormido	-0,243	-0,319	-0,395	0,084
Porcentaje N3 (%) respecto al tiempo dormido	0,109	0,203	0,205	-0,122
Porcentaje NREM (%) respecto al tiempo dormido	-0,257	-0,320	-0,280	0,245
<b>CON EHM:</b>				
Porcentaje REM (%) respecto al tiempo dormido	-0,175	-0,228	0,123	0,392
Porcentaje N1 (%) respecto al tiempo dormido	-0,174	0,076	0,223	-0,029
Porcentaje N2 (%) respecto al tiempo dormido	0,223	-0,063	-0,005	-0,105
Porcentaje N3 (%) respecto al tiempo dormido	0,040	0,189	-0,338	-0,154
Porcentaje NREM (%) respecto al tiempo dormido	0,175	0,228	-0,123	-0,392

(\* Valores con significación estadística).

(En sombreado las correlaciones de signo positivo).

## 6. Análisis de la correlación de las potencias del qEEG con marcadores bioquímicos en diferentes estados de patología hepática.

Se realizó un análisis de correlación entre las variables cuantitativas de los marcadores bioquímicos de amonio, IL6 e IL8 frente a las variables relativas al qEEG en los diferentes estados de patología, por medio del test Rho de Spearman. El nivel de significación se estableció en  $p < 0,05$ . Se resumen a continuación los hallazgos más relevantes.

### 6.1. Hemisferio izquierdo.

Se muestran (ver tablas 6.1.a, 6.1.b, 6.1.c) los principales resultados de correlación entre el amonio, IL6 e IL8 con las diferentes potencias P3C3.

El amonio en el grupo *control* guardó, en general, correlaciones de signo negativo con las diferentes potencias, y solamente presentó correlaciones positivas y significativas ( $p < 0,05$ ) con las siguientes:

- N1 delta/beta: correlación positiva alta (0,714).

Por el contrario, en los pacientes *sin EHM*, la tendencia general fue de correlaciones de signo positivo del amonio con la gran mayoría de las potencias, si bien no se encontraron valores estadísticamente significativos.

En los pacientes *con EHM* la mayoría de las correlaciones son de signo negativo y tampoco se encontraron valores significativos.

La IL6 en los controles guardó, en general, correlaciones de signo positivo, al contrario de lo que sucede con el amonio, si bien no se encontraron valores significativos.

En los pacientes *sin EHM*, las correlaciones fueron en su gran mayoría de signo negativo, al contrario de lo que sucedió con el amonio y con la propia IL6 en el grupo *control*. Tampoco se encontraron valores estadísticamente significativos.

En los pacientes *con EHM*, los resultados de las correlaciones fueron variables y se encontró significación ( $p < 0,05$ ) en la siguiente:

- N2 delta/beta: negativa moderada-alta (Spearman -0,568).

La IL8 en los controles guardó, en general, correlaciones de signo negativo, al igual de lo que sucedió con el amonio, si bien no se encontraron valores significativos.

En los pacientes *sin EHM*, la práctica totalidad de las correlaciones fueron de signo negativo, al igual que sucedía con la IL6. Los valores con significación estadística fueron los siguientes:

- N2 delta: correlación negativa moderada-alta (-0,623).

En los pacientes *con EHM*, los resultados de las correlaciones fueron variables y se encontró significación ( $p < 0,05$ ) en las siguientes:

- La potencia de la banda alfa guardó correlación con la IL18 en fases N2, positiva moderada-alta (0,527) y en fase REM, positiva moderada-alta (0,527).
- La potencia de la banda beta guardó correlación en fase N2, (positiva moderada-alta; 0,602), N3 (positiva moderada-alta; 0,645) y REM (positiva moderada-alta; 0,668).

Tabla 6.1.1. Correlaciones entre las potencias P3C3 con los test psicométricos y marcadores bioquímicos en el grupo control.

Correlaciones Rho Spearman CONTROL P3C3	AMONIO ( $\mu$ M)	IL6 (pg/ml)	IL18 (pg/ml)
P3C3 EEG NREM1 Delta	0,353	0,636	0,250
P3C3 EEG NREM1 Theta	-0,168	0,536	-0,100
P3C3 EEG NREM1 Alfa	-0,134	0,017	-0,133
P3C3 EEG NREM1 Beta	-0,647	0,142	-0,333
P3C3 EEG NREM1 Delta/Alfa	0,521	0,510	0,383
P3C3 EEG NREM1 Delta/Beta	<b>*0,714</b>	0,418	0,517
P3C3 EEG NREM2 Delta	-0,462	0,184	0,217
P3C3 EEG NREM2 Theta	-0,370	0,460	-0,067
P3C3 EEG NREM2 Alfa	-0,252	0,109	-0,267
P3C3 EEG NREM2 Beta	-0,622	0,033	-0,367
P3C3 EEG NREM2 Delta/Alfa	-0,412	0,109	0,167
P3C3 EEG NREM2 Delta/Beta	0,345	0,050	0,467
P3C3 EEG NREM3 Delta	-0,546	0,293	-0,183
P3C3 EEG NREM3 Theta	-0,286	0,385	-0,233
P3C3 EEG NREM3 Alfa	-0,252	0,402	-0,083
P3C3 EEG NREM3 Beta	-0,538	0,033	-0,250
P3C3 EEG NREM3 Delta/Alfa	-0,277	0,042	0,033
P3C3 EEG NREM3 Delta/Beta	0,546	-0,025	0,167
P3C3 EEG REM Delta	-0,151	0,460	0,367
P3C3 EEG REM Theta	-0,420	0,519	-0,217
P3C3 EEG REM Alfa	0,034	0,109	-0,017
P3C3 EEG REM Beta	-0,529	0,209	-0,350
P3C3 EEG REM Delta/Alfa	-0,076	0,243	0,233
P3C3 EEG REM Delta/Beta	0,555	0,201	0,467

(\* Valores con significación estadística).

(En sombreado las correlaciones de signo positivo).

Tabla 6.1.2. Correlaciones entre las potencias P3C3 con los test psicométricos y marcadores bioquímicos en pacientes sin EHM.

Correlaciones Rho Spearman SIN EHM P3C3	AMONIO ( $\mu$ M)	IL6 (pg/ml)	IL18 (pg/ml)
P3C3 EEG NREM1 Delta	-0,024	-0,309	-0,163
P3C3 EEG NREM1 Theta	0,273	-0,141	-0,127
P3C3 EEG NREM1 Alfa	0,159	-0,285	-0,202
P3C3 EEG NREM1 Beta	-0,009	-0,212	-0,319
P3C3 EEG NREM1 Delta/Alfa	0,108	-0,100	-0,059
P3C3 EEG NREM1 Delta/Beta	0,052	0,035	0,131
P3C3 EEG NREM2 Delta	-0,035	-0,435	<b>*-0,623</b>
P3C3 EEG NREM2 Theta	0,320	-0,126	-0,366
P3C3 EEG NREM2 Alfa	0,156	-0,097	-0,212
P3C3 EEG NREM2 Beta	0,200	-0,115	-0,390
P3C3 EEG NREM2 Delta/Alfa	0,071	-0,168	-0,300
P3C3 EEG NREM2 Delta/Beta	0,093	-0,165	-0,208
P3C3 EEG NREM3 Delta	0,392	-0,085	-0,313
P3C3 EEG NREM3 Theta	0,469	0,021	-0,107
P3C3 EEG NREM3 Alfa	0,065	0,065	-0,001
P3C3 EEG NREM3 Beta	0,217	0,024	-0,397
P3C3 EEG NREM3 Delta/Alfa	0,164	-0,171	-0,309
P3C3 EEG NREM3 Delta/Beta	0,184	-0,071	-0,110
P3C3 EEG REM Delta	0,158	0,229	-0,266
P3C3 EEG REM Theta	0,175	-0,018	-0,191
P3C3 EEG REM Alfa	0,354	0,047	-0,090
P3C3 EEG REM Beta	0,096	-0,109	-0,384
P3C3 EEG REM Delta/Alfa	0,069	0,238	-0,259
P3C3 EEG REM Delta/Beta	0,187	0,324	-0,102

(\* Valores con significación estadística).

(En sombreado las correlaciones de signo positivo).

Tabla 6.1.3. Correlaciones entre las potencias P3C3 con los test psicométricos y marcadores bioquímicos en pacientes con EHM.

Correlaciones Rho Spearman CON EHM P3C3	AMONIO ( $\mu$ M)	IL6 (pg/ml)	IL18 (pg/ml)
P3C3 EEG NREM1 Delta	-0,406	-0,236	-0,161
P3C3 EEG NREM1 Theta	0,175	0,098	0,123
P3C3 EEG NREM1 Alfa	0,306	0,086	0,468
P3C3 EEG NREM1 Beta	0,376	0,336	0,429
P3C3 EEG NREM1 Delta/Alfa	-0,456	-0,433	-0,433
P3C3 EEG NREM1 Delta/Beta	-0,342	-0,475	-0,433
P3C3 EEG NREM2 Delta	-0,284	-0,248	-0,202
P3C3 EEG NREM2 Theta	-0,025	-0,091	0,091
P3C3 EEG NREM2 Alfa	0,011	-0,055	<b>*0,527</b>
P3C3 EEG NREM2 Beta	0,122	0,248	<b>*0,602</b>
P3C3 EEG NREM2 Delta/Alfa	-0,275	-0,322	-0,443
P3C3 EEG NREM2 Delta/Beta	-0,227	<b>*-0,568</b>	-0,422
P3C3 EEG NREM3 Delta	-0,258	-0,177	-0,327
P3C3 EEG NREM3 Theta	-0,163	-0,018	0,025
P3C3 EEG NREM3 Alfa	-0,143	0,172	0,450
P3C3 EEG NREM3 Beta	-0,047	0,374	<b>*0,645</b>
P3C3 EEG NREM3 Delta/Alfa	0,009	-0,277	-0,502
P3C3 EEG NREM3 Delta/Beta	-0,107	-0,416	-0,506
P3C3 EEG REM Delta	-0,127	-0,177	-0,209
P3C3 EEG REM Theta	0,275	-0,034	0,366
P3C3 EEG REM Alfa	0,159	-0,041	<b>*0,527</b>
P3C3 EEG REM Beta	0,068	0,150	<b>*0,668</b>
P3C3 EEG REM Delta/Alfa	-0,233	-0,232	-0,443
P3C3 EEG REM Delta/Beta	-0,191	-0,400	-0,461

(\* Valores con significación estadística).

(En sombreado las correlaciones de signo positivo).

## 6.2. Hemisferio derecho.

Se muestran a continuación (ver tablas 6.2.a, 6.2.b, 6.2.c) las principales correlaciones entre el amonio, IL6 e IL8 con las diferentes potencias P4C4.

El amonio en los controles guardó correlaciones de signo variable con las diferentes potencias, y solamente presentó correlación significativa ( $p < 0,05$ ) con la siguiente:

- N3 delta/beta: correlación positiva alta (Spearman 0,698).

En los pacientes *sin EHM* y *con EHM*, las correlaciones también fueron de signo variable y no se encontraron valores estadísticamente significativos.

La IL6 en los controles guardó, en general, correlaciones de signo positivo y presentó correlación significativa ( $p < 0,05$ ) con las siguientes:

- N2 potencia theta: correlación positiva alta (0,753).
- REM potencia theta: correlación positiva alta (0,812)

En los pacientes *sin EHM*, las correlaciones fueron en su gran mayoría de signo negativo, al contrario de lo que sucedió con el amonio y con la propia IL6 en los controles. Este aspecto también sucedía en las potencias del qEEG del hemisferio izquierdo. Se encontraron los siguientes valores estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ):

- N2 potencia delta: correlación negativa moderada-alta (Spearman -0,503).

En los pacientes *con EHM*, los resultados de las correlaciones fueron de signo variable y no se encontraron valores significativos.

La IL8 en los controles guardó, en general, correlaciones de signo positivo, al igual de lo que sucedía con IL6, si bien no se encontraron valores significativos.

En los pacientes de los grupos *sin EHM* y *con EHM*, la práctica totalidad de las correlaciones fueron de signo negativo, al igual que sucedía con la IL6. No se hallaron valores significativos.



Tabla 6.2.1. Correlaciones entre las potencias P4C4 con los test psicométricos y marcadores bioquímicos en el grupo control.

Correlaciones Rho Spearman CONTROL P4C4	AMONIO (uM)	IL6 (pg/ml)	IL18 (pg/ml)
P4C4 EEG NREM1 Delta	0,244	0,393	0,400
P4C4 EEG NREM1 Theta	0,353	0,644	0,267
P4C4 EEG NREM1 Alfa	0,387	0,008	-0,050
P4C4 EEG NREM1 Beta	-0,504	0,326	-0,300
P4C4 EEG NREM1 Delta/Alfa	0,269	0,393	0,450
P4C4 EEG NREM1 Delta/Beta	0,437	0,008	0,367
P4C4 EEG NREM2 Delta	-0,168	0,611	0,383
P4C4 EEG NREM2 Theta	-0,134	<b>*0,753</b>	0,300
P4C4 EEG NREM2 Alfa	0,084	0,477	0,033
P4C4 EEG NREM2 Beta	-0,513	0,259	-0,083
P4C4 EEG NREM2 Delta/Alfa	-0,370	0,142	0,117
P4C4 EEG NREM2 Delta/Beta	0,235	0,293	0,467
P4C4 EEG NREM3 Delta	0,008	-0,075	0,250
P4C4 EEG NREM3 Theta	-0,235	0,268	-0,167
P4C4 EEG NREM3 Alfa	0,000	0,603	0,150
P4C4 EEG NREM3 Beta	-0,479	0,000	-0,200
P4C4 EEG NREM3 Delta/Alfa	-0,076	-0,435	0,217
P4C4 EEG NREM3 Delta/Beta	<b>*0,698</b>	-0,460	0,333
P4C4 EEG REM Delta	0,445	0,527	0,617
P4C4 EEG REM Theta	0,143	<b>*0,812</b>	0,233
P4C4 EEG REM Alfa	0,143	0,452	0,367
P4C4 EEG REM Beta	-0,387	0,184	-0,250
P4C4 EEG REM Delta/Alfa	0,445	0,527	0,617
P4C4 EEG REM Delta/Beta	0,504	0,226	0,350

(\* Valores con significación estadística).

(En sombreado las correlaciones de signo positivo).

Tabla 6.2.2. Correlaciones entre las potencias P4C4 con los test psicométricos y marcadores bioquímicos en pacientes sin EHM.

Correlaciones Rho Spearman SIN EHM P4C4	AMONIO ( $\mu$ M)	IL6 (pg/ml)	IL18 (pg/ml)
P4C4 EEG NREM1 Delta	-0,203	-0,347	-0,165
P4C4 EEG NREM1 Theta	0,203	-0,297	-0,107
P4C4 EEG NREM1 Alfa	0,091	-0,400	-0,134
P4C4 EEG NREM1 Beta	-0,105	-0,300	-0,278
P4C4 EEG NREM1 Delta/Alfa	-0,141	-0,168	-0,007
P4C4 EEG NREM1 Delta/Beta	-0,192	-0,109	0,026
P4C4 EEG NREM2 Delta	-0,156	<b>*-0,503</b>	-0,428
P4C4 EEG NREM2 Theta	0,136	-0,412	-0,247
P4C4 EEG NREM2 Alfa	0,137	-0,335	-0,180
P4C4 EEG NREM2 Beta	0,057	-0,262	-0,253
P4C4 EEG NREM2 Delta/Alfa	-0,102	-0,124	-0,308
P4C4 EEG NREM2 Delta/Beta	-0,047	-0,165	-0,281
P4C4 EEG NREM3 Delta	0,461	-0,097	-0,121
P4C4 EEG NREM3 Theta	0,432	-0,044	0,156
P4C4 EEG NREM3 Alfa	0,286	-0,141	-0,134
P4C4 EEG NREM3 Beta	0,205	-0,079	-0,333
P4C4 EEG NREM3 Delta/Alfa	0,255	-0,032	-0,118
P4C4 EEG NREM3 Delta/Beta	0,190	-0,068	0,091
P4C4 EEG REM Delta	-0,003	-0,053	-0,369
P4C4 EEG REM Theta	0,368	-0,215	-0,233
P4C4 EEG REM Alfa	0,354	-0,188	-0,244
P4C4 EEG REM Beta	0,240	-0,103	-0,447
P4C4 EEG REM Delta/Alfa	-0,131	0,053	-0,215
P4C4 EEG REM Delta/Beta	-0,032	0,179	-0,010

(\* Valores con significación estadística).

(En sombreado las correlaciones de signo positivo).

Tabla 6.2.3. Correlaciones entre las potencias P4C4 con los test psicométricos y marcadores bioquímicos en pacientes con EHM.

Correlaciones Rho Spearman CON EHM P4C4	AMONIO ( $\mu$ M)	IL6 (pg/ml)	IL18 (pg/ml)
P4C4 EEG NREM1 Delta	-0,190	-0,152	0,295
P4C4 EEG NREM1 Theta	0,428	0,279	0,290
P4C4 EEG NREM1 Alfa	0,420	0,275	0,325
P4C4 EEG NREM1 Beta	0,225	0,306	0,105
P4C4 EEG NREM1 Delta/Alfa	-0,304	-0,195	-0,141
P4C4 EEG NREM1 Delta/Beta	-0,134	-0,345	0,091
P4C4 EEG NREM2 Delta	0,098	0,102	-0,066
P4C4 EEG NREM2 Theta	0,401	0,168	0,046
P4C4 EEG NREM2 Alfa	0,267	0,179	0,336
P4C4 EEG NREM2 Beta	0,156	0,300	0,315
P4C4 EEG NREM2 Delta/Alfa	-0,097	-0,370	-0,252
P4C4 EEG NREM2 Delta/Beta	0,009	-0,474	-0,302
P4C4 EEG NREM3 Delta	-0,036	-0,052	0,048
P4C4 EEG NREM3 Theta	0,250	0,061	0,118
P4C4 EEG NREM3 Alfa	0,113	0,350	0,311
P4C4 EEG NREM3 Beta	0,064	0,458	0,397
P4C4 EEG NREM3 Delta/Alfa	-0,066	-0,243	-0,304
P4C4 EEG NREM3 Delta/Beta	0,016	-0,334	-0,331
P4C4 EEG REM Delta	0,029	0,147	0,365
P4C4 EEG REM Theta	0,479	0,315	0,304
P4C4 EEG REM Alfa	0,458	0,220	0,420
P4C4 EEG REM Beta	0,447	0,336	0,418
P4C4 EEG REM Delta/Alfa	-0,327	-0,239	0,000
P4C4 EEG REM Delta/Beta	-0,181	-0,309	-0,005

(\* Valores con significación estadística).

(En sombreado las correlaciones de signo positivo).

Se ha estudiado si los resultados del test PHES en pacientes *con EHM* tienen alguna correlación con las potencias del qEEG.

Se encontraron resultados significativos ( $p < 0,05$ ) de las correlaciones de signo negativo, es decir, que al aumentar la potencia disminuye la puntuación del test. Estos hallazgos se encontraron principalmente en las potencias relativas.

La potencia relativa delta/alfa encontró correlación estadísticamente significativa con los resultados del PHES en fases N1 y N2 del sueño:

- N1 delta/alfa: moderada-alta (-0,543)
- N2 delta/alfa: moderada-alta (-0,578)

La potencia relativa delta/beta presentó correlación con la puntuación del PHES en fases N1, N2 y REM:

- N1 delta/beta: moderada-alta (-0,53)
- N2 delta/beta: negativa moderada-alta (-0,615).
- REM delta/beta: negativa moderada-alta (-0,523).

Tabla 6.3 Correlaciones entre las potencias P3C3 con la batería de test PHES.

Correlaciones Rho Spearman CON EHM P3C3	PHES
P3C3 EEG NREM1 Delta	-0,469
P3C3 EEG NREM1 Theta	0,083
P3C3 EEG NREM1 Alfa	0,207
P3C3 EEG NREM1 Beta	0,355
P3C3 EEG NREM1 Delta/Alfa	*-0,543
P3C3 EEG NREM1 Delta/Beta	*-0,53
P3C3 EEG NREM2 Delta	-0,512
P3C3 EEG NREM2 Theta	0,163
P3C3 EEG NREM2 Alfa	0,098
P3C3 EEG NREM2 Beta	0,262
P3C3 EEG NREM2 Delta/Alfa	*-0,578
P3C3 EEG NREM2 Delta/Beta	*-0,615
P3C3 EEG NREM3 Delta	-0,139
P3C3 EEG NREM3 Theta	0,142
P3C3 EEG NREM3 Alfa	0,255
P3C3 EEG NREM3 Beta	0,423
P3C3 EEG NREM3 Delta/Alfa	-0,187
P3C3 EEG NREM3 Delta/Beta	-0,290
P3C3 EEG REM Delta	-0,425
P3C3 EEG REM Theta	0,166
P3C3 EEG REM Alfa	0,218
P3C3 EEG REM Beta	0,288
P3C3 EEG REM Delta/Alfa	-0,364
P3C3 EEG REM Delta/Beta	*-0,523

(\* Valores con significación estadística).

(En sombreado las correlaciones de signo positivo).

Tabla 6.4 Correlaciones entre las potencias P4C4 con la batería de test PHES.

Correlaciones Rho Spearman CON EHM P4C4	PHES
P4C4 EEG NREM1 Delta	0,235
P4C4 EEG NREM1 Theta	0,436
P4C4 EEG NREM1 Alfa	0,362
P4C4 EEG NREM1 Beta	0,462
P4C4 EEG NREM1 Delta/Alfa	-0,181
P4C4 EEG NREM1 Delta/Beta	-0,294
P4C4 EEG NREM2 Delta	-0,135
P4C4 EEG NREM2 Theta	0,135
P4C4 EEG NREM2 Alfa	0,224
P4C4 EEG NREM2 Beta	0,322
P4C4 EEG NREM2 Delta/Alfa	<b>*-0,547</b>
P4C4 EEG NREM2 Delta/Beta	<b>*-0,586</b>
P4C4 EEG NREM3 Delta	0,161
P4C4 EEG NREM3 Theta	0,314
P4C4 EEG NREM3 Alfa	0,357
P4C4 EEG NREM3 Beta	<b>*0,486</b>
P4C4 EEG NREM3 Delta/Alfa	-0,094
P4C4 EEG NREM3 Delta/Beta	-0,285
P4C4 EEG REM Delta	0,303
P4C4 EEG REM Theta	0,320
P4C4 EEG REM Alfa	0,397
P4C4 EEG REM Beta	0,370
P4C4 EEG REM Delta/Alfa	-0,416
P4C4 EEG REM Delta/Beta	-0,196

(\* Valores con significación estadística).

(En sombreado las correlaciones de signo positivo).



**V.**

**DISCUSIÓN**





# V. DISCUSIÓN

## 1. Generalidades.

La motivación para realizar este estudio parte del hecho de que una proporción importante de los pacientes con cirrosis y otras enfermedades hepáticas van a desarrollar, en un determinado momento, una afectación del sistema nervioso central, con un deterioro cognitivo que puede llegar a tener un impacto considerable en la calidad de vida de estos sujetos, pero que en fases precoces puede pasar desapercibido. Por tanto, cobra importancia el desarrollo de nuevas técnicas y pruebas para su identificación y tratamiento precoz.

La manifestación clásica y más florida de esta afectación del sistema nervioso central es la EH. No obstante, también se ha observado que pacientes con cirrosis que parecen clínicamente normales, pueden presentar alteraciones en la esfera neuropsicológica que son tangibles para ellos mismos y sus familiares. Estos pacientes pueden presentar alteraciones tanto en el EEG como en pruebas neuropsicométricas, dando lugar al concepto de EHM<sup>95, 96</sup>.

De forma habitual, la EHM es diagnosticada mediante una serie de test neuropsicológicos y psicométricos complejos, que requieren la colaboración estrecha del paciente y cuyos resultados pueden variar según el explorador o el momento en que se realicen. Son pruebas que pueden presentar cierta subjetividad y cuyos resultados pueden incluir un número de falsos positivos y negativos difícilmente estimable. De esta manera, el interés por la identificación de biomarcadores de este proceso es creciente. El avance de las pruebas neurofisiológicas y el aumento del número de sus indicaciones abre un abanico de posibilidades para diagnosticar a estos pacientes de forma objetiva, no invasiva y requiriendo una colaboración del sujeto mínima.

Además, las alteraciones del sueño en pacientes con cirrosis se asocian con una disminución de la calidad de vida con consecuencias en la salud<sup>97</sup>. De esta manera, existe

también un interés en identificar alteraciones en la macro y microestructura del sueño. En estudios realizados por Córdoba et al. y Blei et al., se observó que las alteraciones del sueño son uno de los signos neurológicos más precoces que presentan los pacientes con enfermedad hepática crónica. En estos pacientes se puede observar, desde etapas tempranas, una alteración de los ritmos circadianos del sueño y vigilia, con un aumento de la latencia de inicio del sueño, una disminución del tiempo de sueño en fase REM con un aumento de su latencia y una fragmentación de este causada por abundantes despertares a lo largo de la noche, con una consecuente disminución del tiempo total de sueño. Esto se asocia a un aumento de somnolencia diurna, de manera que se produce una retroalimentación del proceso: el 25-40% de los pacientes con cirrosis presentan insomnio, el cual empeora en fases más severas de la enfermedad<sup>98, 99, 100</sup>. Parece existir también un desorden de los ritmos circadianos de niveles de melatonina en sangre<sup>101</sup>.

En este estudio, se ha tratado de averiguar si la PSG realizada mediante un dispositivo portátil en el domicilio del paciente y el posterior análisis cuantitativo del EEG durante el sueño es una prueba válida para diferenciar a pacientes con cirrosis sin afectación neurológica de aquellos que presentan EHM diagnosticada mediante el test PHES, comparando ambos grupos con otro de sujetos controles. También se ha estudiado la relación de estos hallazgos con los resultados con el test psicométrico PHES y con marcadores bioquímicos de inflamación (IL6, IL8 y amonio).

## 2. Descripción de la muestra.

La muestra de individuos a estudio fue obtenida de una serie de voluntarios reclutados por el Departamento de Patología de la Universidad de Valencia (Valencia, España), controles sanos y pacientes provenientes del servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia (*ibidem*). Los controles sanos fueron sujetos de similares características a los pacientes respecto a la edad y al sexo. El número de pacientes del grupo sin EHM y con EHM fue similar (16 y 15, respectivamente), el número de controles sanos fue ligeramente menor (9 sujetos).

### 3. Análisis de las fases del sueño en diferentes estados de patología hepática.

En la descripción univariante destaca un porcentaje adecuado (75,62%) de tiempo de sueño respecto al tiempo total de registro en el conjunto de la muestra. Este cociente se conoce como eficiencia del sueño. La eficiencia del sueño media de la muestra se aproxima a lo que en los estándares de la PSG se considera adecuada para la correcta valoración e interpretación de la prueba.

En esta muestra, las medias de los porcentajes de fases del sueño durante la noche configuran un hipnograma en el que el mayor porcentaje de tiempo de sueño corresponde a la fase de N2 (51,75%), seguido de N1 (18,31%), N3 (16,43%) y REM (13,47%).

De forma habitual, se considera que, para adultos jóvenes, las fases del sueño se distribuyen en los siguientes porcentajes: fase N1 un 2-5%, fase N2 un 45-55%, fase N3 un 15-20%, REM un 20-25%. En ancianos, estos porcentajes varían levemente, encontrando fase N1 con una proporción del 5-8%, N2 con un 57-67%, N3 un 6-17% y REM un 17-20%<sup>102</sup>.

Por tanto, los datos de la macroestructura del sueño de este grupo de sujetos están en concordancia con los datos habituales observados en el sueño normal de un adulto en una noche con una correcta eficiencia de sueño.

De los resultados obtenidos en el estudio bivariante, y dando especial atención a los valores que alcanzan el nivel de significación estadística, pueden interpretarse diferentes aspectos, entre los que podemos destacar los que se describen a continuación.

El tiempo total de sueño en esta muestra parece ser notablemente más bajo en pacientes que padecen cirrosis, con o sin EHM, que en individuos sin patología (368,4 minutos de media en sujetos controles frente a 330,4 minutos en los sin EHM y 306,3 minutos en los con EHM). Esta circunstancia parece consecuente con la baja calidad y

superficialidad del sueño en los pacientes con esta patología. La eficiencia del sueño también ha sido menor en pacientes con EHM (70,69%) que en pacientes sin EHM y controles (79,92% y 81,53% respectivamente). Dichos hallazgos están en consonancia con otros estudios en la literatura. Shah et al. describieron que las PSG y actigrafías de los pacientes con daño hepático crónico muestran tiempos de sueño nocturno acortados (menos de 6 horas de media) y una reducción de la eficiencia de sueño<sup>103</sup>.

El tiempo en minutos en fase N1 y su porcentaje respecto al tiempo total de sueño son más altos en los pacientes que padecen patología hepática, tanto en sujetos sin EHM como en los que padecen EHM, en comparación con los sujetos controles. Es decir, los pacientes con patología hepática (con y sin EHM) presentan un sueño más superficial durante la noche que los individuos sin patología.

El tiempo en minutos en fase N3 es menor en individuos con cirrosis, especialmente si padecen EHM en comparación con los que no la padecen, lo que se ha comprobado a través del cálculo de los riesgos relativos. Este hecho parece ser complementario y opuesto al tiempo en fase N1. Podemos observar, por tanto, que los pacientes con cirrosis (con y sin EHM) presentan un mayor sueño superficial que los sujetos controles, a expensas de una reducción del sueño de ondas lentas. De la misma forma, el tiempo en minutos en fase REM también es menor en individuos con EHM (33,8 minutos de media) que en los pacientes sin EHM (52,87 minutos) y que en los controles (57,4 minutos).

Encontramos un mayor número de transiciones de N3 a fase despierto en individuos sin patología, comprobando esta mayor probabilidad en el cálculo del riesgo relativo. Dichos hallazgos se explican por un mayor tiempo de permanencia en fase N3 de estos sujetos y, por tanto, una mayor probabilidad de que los microdespertares durante el sueño se produzcan en esta fase. Los microdespertares del sueño desde fase N2 presentan un número mayor en pacientes con EHM.

La causa de las alteraciones en el sueño en los pacientes con patología hepática parece ser multifactorial y no se conoce de forma precisa. Una característica común es el aumento de la latencia del sueño. La disrupción del metabolismo de la melatonina y su

patrón de liberación parecen ser una causa potencial. El hígado juega un papel central en el metabolismo de la melatonina, principalmente mediante el citocromo P450, por lo que un daño hepático puede alterar su aclaramiento y por tanto afectar al eje de liberación<sup>104</sup>.

La causa de la posible alteración en el aclaramiento de la melatonina no se conoce de forma precisa, pero puede deberse a una disminución del flujo hepático sanguíneo y competición con la bilirrubina en su transporte intrahepático. Los pacientes con cirrosis suelen tener valores elevados de melatonina en sangre durante el día y una disminución del pico normal que se produce durante la noche. Esto causa un retraso de fase en los ritmos circadianos fácilmente observable en estos pacientes. Estos hallazgos se han descrito en pacientes sin una EH significativa, por lo que, o bien puede tratarse de una entidad independiente de la EH<sup>105</sup>, o bien podría tratarse de una de las primeras alteraciones en la esfera neurológica que presentan los pacientes no diagnosticados de EH o en fase de EHM.

Otra de las posibles causas de retraso de la latencia de inicio del sueño es una alteración en la regulación de temperatura corporal. El inicio del sueño está influenciado por una disminución de la temperatura corporal mediante mecanismos termorreguladores. Un estudio reciente publicado por nuestro laboratorio ha demostrado que los pacientes con EHM presentan una disminución de las habilidades sensoriales. Las fibras finas del sistema nervioso autónomo y la sensibilidad térmica están afectadas desde etapas precoces de la EHM, demostrable mediante el registro de la respuesta simpático-cutánea con EMG. Además, los pacientes con cirrosis son propensos a presentar comorbilidades como diabetes o polineuropatía periférica que pueden empeorar el pronóstico<sup>106</sup>. Otro mecanismo implicado parece ser una vasodilatación esplénica y sistémica por una circulación hiperdinámica, lo cual causa vasoconstricción periférica y enfriamiento de miembros distales<sup>107</sup>.

Por tanto, la fisiopatología de las alteraciones del sueño en daño hepático crónico tiene una causa multifactorial, no del todo conocida, que orienta al hecho de que en cada etiología pueden aparecer alteraciones específicas.

## 4. Análisis de las potencias del EEG en diferentes estados de patología hepática.

Se han analizado las potencias del qEEG en las diferentes bandas de frecuencia durante el sueño. Para este estudio se han descartado los datos del registro en periodos de vigilia, ya que, al ser un registro ambulatorio, los pacientes han podido no encontrarse en situación de reposo y la señal es susceptible de estar muy artefactada por movimientos.

De la descripción univariante del conjunto de cada variable se desprende que, en todas las fases, tanto en hemisferio izquierdo como en derecho, la potencia delta muestra los valores notablemente superiores, seguidas en orden por theta, alfa y beta (Tablas 3.1.1. y 3.1.2.). En las potencias relativas, se observa que la relación delta/beta siempre es superior a la delta/alfa en cada fase.

En el análisis bivariante con base en las categorías de la variable *patología* destacan los siguientes hallazgos.

En el hemisferio izquierdo, destaca un aumento de la potencia theta en individuos con EHM respecto a los pacientes sin EHM y a los controles en la mayoría de las fases del sueño, alcanzando la significación estadística en la fase N1. No obstante, se debe destacar que estas diferencias no son notables en fase N3, atribuible a que en sujetos normales durante esa fase del sueño es normal la lentificación del trazado, con actividad predominantemente en rango theta-delta. Sin embargo, en el hemisferio derecho no se encuentran grandes diferencias entre las potencias de la banda theta entre grupos, de hecho, encontramos valores medios algo inferiores en este hemisferio. Esto abre la posibilidad de que la lentificación observada en el trazado corresponda a áreas cerebrales afectadas en estos pacientes.

Un cambio a frecuencias más lentas (como sería el caso de un aumento de la potencia de la banda theta y un aumento de las potencias relativas theta/beta y theta/alfa) indica un enlentecimiento de la actividad electroencefalográfica.

Comparando estos resultados con los observados en otras enfermedades con deterioro cognitivo, podemos ver que un cambio en la potencia de una determinada banda de frecuencia puede obedecer a una distribución topográfica o involucrar más a uno de los dos hemisferios. En la enfermedad de Alzheimer se ha observado una reducción de la potencia de las bandas alfa y beta y un aumento de la potencia en las bandas theta y delta<sup>108, 109</sup>. Este aumento de potencias de las bandas de frecuencia baja aparece típicamente sobre el hemisferio izquierdo; en fases precoces del deterioro cognitivo las diferencias se observan principalmente sobre el lóbulo temporal izquierdo y en fases avanzadas de la enfermedad principalmente en lóbulos frontales<sup>110</sup>. Por tanto, un aumento de la potencia de la banda theta puede ser el primer signo de neurodegeneración en pacientes con deterioro cognitivo y un signo de una disfunción de las redes neuronales subyacentes<sup>111</sup>.

Las asimetrías interhemisféricas son un fenómeno común en el cerebro humano y en el de los animales, lo que parece ser una consecuencia de una compleja red de factores genéticos y ambientales. Algunas enfermedades neurodegenerativas pueden interactuar con estas asimetrías e incluso exacerbarlas<sup>112</sup>. Parece haber una evidencia de que el hemisferio izquierdo puede afectarse predominantemente en este tipo de enfermedades que cursan con deterioro neurológico, como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson o Huntington. Se ha demostrado una degeneración cortical en el hemisferio izquierdo más rápida que en el derecho en enfermedad de Alzheimer, también presente, aunque en menor grado, en etapas previas de deterioro cognitivo leve<sup>113</sup>. Dichos hallazgos no son consistentes en otros estudios, en los que se ha observado una alteración en diferentes estructuras de ambos hemisferios, especialmente en resonancia magnética nuclear (RMN). Una degeneración del hemisferio izquierdo más rápida se correlaciona con un empeoramiento de los test neuropsicológicos basados en el lenguaje en deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer<sup>113</sup>.

De esa forma, es probable que la hipótesis de que en enfermedades neurodegenerativas haya una mayor vulnerabilidad del hemisferio izquierdo, pueda ser explicada por un sesgo de detección en estos pacientes, ya que una disfunción en el hemisferio izquierdo (dominante en la mayoría de los sujetos) induce unos síntomas

clínicamente llamativos, como alteraciones del lenguaje y de la memoria episódica, lo que les hace consultar de forma temprana al médico y es más probable que sean diagnosticados de una alteración neurológica.

Por tanto, otros estudios insisten en que la evaluación ha de ir dirigida hacia las asimetrías interhemisféricas, más que a los hallazgos locorregionales. Las alteraciones cerebrales observadas en pacientes con deterioro neurológico podrían estar relacionadas, más que con una actividad anormal aislada en una región cerebral, con anomalías en las relaciones funcionales entre ellas. Es decir, estas diferencias entre hemisferios que se desarrollan junto a la fisiopatología de la progresión de la enfermedad no solo obedecen a una asimetría estructural, sino a una asimetría de las redes funcionales subyacentes<sup>114</sup>.

Respecto a las potencias relativas analizadas en este estudio, en el hemisferio izquierdo las relaciones delta/alfa y delta/beta durante el sueño son prácticamente siempre superiores en los pacientes con EHM en comparación tanto con los sin EHM como con los controles, así como en los sin EHM frente a los controles. Los valores más altos los presenta siempre la relación delta/beta sobre la delta/alfa.

En el hemisferio derecho no aparece el mismo patrón, de forma que encontramos un leve aumento no significativo de la potencia de la banda theta en pacientes con cirrosis con y sin EHM respecto a los controles en fases N1 y REM del sueño, siendo los valores similares en fases N2 y N3. Las relaciones delta/alfa muestran valores similares en los grupos sin EHM y con EHM, sin grandes diferencias respecto al grupo control, aunque los valores son siempre superiores en su media. Sin embargo, podemos encontrar un aumento de la potencia relativa delta/beta en el grupo con EHM respecto a los controles y a los del grupo sin EHM, aunque en los sin EHM se dan valores superiores con menor frecuencia que los controles. Por tanto, en el hemisferio derecho el único valor que permite diferenciar a los pacientes con EHM es la potencia relativa delta/beta, lo que indica que en este hemisferio también presenta cierta lentificación a expensas de un aumento de la potencia delta respecto a la beta.



En cuanto a las correlaciones entre las potencias homólogas de P3C3 y P4C4, destaca el hecho de que son de signo positivo, de forma que en su mayoría cuando aumenta o disminuye el valor de una variable en P3C3, así lo hace su homóloga de P4C4, y viceversa. Las correlaciones de signo negativo son escasas y no significativas.

## 5. Análisis de marcadores bioquímicos en diferentes estados de patología hepática.

Tal y como describieron Montoliu et al.<sup>35</sup>, los pacientes con EHM presentan valores elevados de IL6 e IL18 respecto a los pacientes sin EHM, y dichos valores guardan una correlación con los resultados del PHES.

Los mecanismos por los cuales la IL6 puede influenciar la función cognitiva no son del todo conocidos, pero se postula que dicha IL pudiera alterar la señal de transducción asociada a algunos receptores neuronales. La exposición crónica a niveles elevados de IL6 puede alterar la señalización del calcio activada por los receptores metabotrópicos de glutamato en las neuronas del cerebelo.

La IL18 altera la potenciación a largo plazo y la transducción de señales mediada por el receptor de N-metil-D-aspartato en el hipocampo. Ambos procesos están involucrados en el aprendizaje y la formación de la memoria.

Por tanto, esto sugiere que estas dos IL puedan estar involucradas en la alteración cognitiva de estos sujetos.

De igual manera, la hiperamonemia, tal y como se ha comentado, está relacionada con un empeoramiento cognitivo en estos pacientes.

Se ha comparado que en la muestra de sujetos de este estudio se observan resultados similares. Los valores de amonio son muy similares en los con EHM y en los sin EHM, y claramente superiores en comparación con los controles. Esto parece consecuente con que, al agrupar los sin EHM y los con EHM en una misma categoría, encontramos mayor

riesgo relativo de presentar valores más altos frente a los controles, posiblemente por el mayor acúmulo de este compuesto en pacientes con cirrosis, con o sin EHM.

La IL6 presenta valores superiores en los pacientes con EHM respecto a los sin EHM y controles. También parece consecuente con que encontremos mayor riesgo relativo de presentar valores más altos en los individuos con cirrosis (con y sin EHM) frente a los controles.

Las cifras de IL18 son superiores en los pacientes con EHM en comparación con los sin EHM y superiores en los sin EHM frente a los controles. Igualmente, el riesgo relativo de presentar valores superiores es más alto en los individuos con cirrosis que en los sujetos sanos.

## 6. Sueño, marcadores de inflamación y test psicométricos.

La causa de la alteración del sueño en pacientes con deterioro cognitivo leve sigue sin estar clara, pese a que se han propuesto varios mecanismos celulares con evidencia limitada que intentan explicarlos<sup>101</sup>. En un estudio de Kirscheis et al., se estudió una cohorte de pacientes con cirrosis no alcohólica y su relación con la elevación en sangre de la IL6, la cual se identificó como un predictor independiente de trastornos del sueño medidos mediante cuestionarios, concretamente el PSQI<sup>115</sup>.

Sin embargo, en este estudio no se han obtenido correlaciones estadísticamente significativas entre los marcadores bioquímicos estudiados y las diferentes características de la arquitectura del sueño en estos pacientes medida con PSG, así como alguna relación con los resultados del PHES.

Aunque son varios los estudios que relacionan la IL6 con alteraciones en el sueño<sup>116, 117</sup>, al ser evaluados en su mayoría mediante cuestionarios de calidad de sueño y no mediante un análisis polisomnográfico, parece indicar que existen otros factores

circundantes en estos pacientes, no medibles mediante un estudio neurofisiológico, que les haga tener una apreciación subjetiva de mal descanso nocturno.

## 7. qEEG durante el sueño, marcadores de inflamación y PHES.

En el análisis de correlaciones entre las potencias de las bandas del qEEG y los parámetros bioquímicos obtenidos de estos pacientes, se han observado algunos resultados interesantes que abren una vía de estudio para el diagnóstico de estos sujetos.

Respecto a los marcadores bioquímicos de estos pacientes, en el hemisferio izquierdo se encuentra una correlación significativa del cociente delta/beta en fase N2 del sueño con los valores de la IL6 en los pacientes con EHM. Se aprecia también una correlación entre los niveles de IL18 y la potencia de la banda delta en fase N2 del sueño en sujetos sin EHM, así como con las potencias de las bandas alfa y beta en fases N2 y REM en pacientes con EHM. En hemisferio derecho, observamos una correlación de la banda delta con la IL6 durante la fase N2 del sueño en los pacientes sin EHM.

Sin embargo, estos hallazgos son algo inconstantes entre las diferentes fases del sueño y grupos de pacientes, por lo que no son suficientes para poder diferenciar a los grupos entre sí.

Como se ha comentado, la batería de test psicométricos PHES permite clasificar a los pacientes con cirrosis en aquellos que tienen EHM y los que no, gracias a la puntuación obtenida en el mismo.

En este estudio, se ha observado que en pacientes con EHM existe una correlación estadísticamente significativa entre las potencias delta/beta y delta/alfa en ambos hemisferios con la puntuación del PHES. Es decir, a un mayor valor de la potencia relativa de estos pacientes se observa un menor valor de la puntuación del PHES, lo que se

traduce en un peor resultado de este. Esto se ha comprobado en hemisferio izquierdo en fases N1 y N2 del sueño para la potencia relativa delta/alfa y N1, N2 y REM para delta/beta. En el hemisferio derecho, se encuentran hallazgos similares, con una correlación estadísticamente significativa entre la puntuación del PHES y los cocientes delta/beta y delta/alfa en fase N2 del sueño.

Observados estos hallazgos, parece indicar que el cálculo de las potencias relativas delta/alfa y delta/beta durante el sueño puede servir para corroborar el deterioro cognitivo de estos pacientes, ya que sus resultados guardan una correlación con la puntuación del PHES, e incluso actuar como método de despistaje, con las ventajas de ser una prueba objetiva que no requiere una colaboración exigente por parte del sujeto. A su vez, podrían ser utilizados para valorar la progresión del deterioro cognitivo asociado a la mayor lentificación bioeléctrica cerebral subyacente.

**VI.**

**CONCLUSIONES**



# VI. CONCLUSIONES

1. La PSG y el qEEG han demostrado ser pruebas útiles en el estudio de alteraciones neurológicas en pacientes con cirrosis.
2. Los pacientes con cirrosis, con o sin EHM, presentan alteraciones en la macro y microestructura del sueño. Esto indica que los pacientes con cirrosis pueden presentar alteraciones neurológicas no detectables mediante el PHES, pero sí mediante PSG y qEEG.
3. Se ha encontrado una mayor presencia de alteraciones del sueño en pacientes con EHM, por lo que se demuestra que el progreso del deterioro cognitivo se acompaña de un empeoramiento de la calidad del sueño, no solo en una apreciación subjetiva, sino objetivable por PSG.
4. Los pacientes con EHM presentan una mayor lentificación de la actividad bioeléctrica cerebral en el hemisferio izquierdo demostrada mediante qEEG que permite diferenciarlos de los pacientes con cirrosis sin EHM y de los sujetos controles.
5. El qEEG durante el sueño permite detectar una asimetría interhemisférica en la actividad bioeléctrica cerebral en los pacientes con EHM, también descrita en otras enfermedades con deterioro cognitivo leve.
6. El cálculo de las potencias relativas del qEEG delta/alfa y delta/beta en hemisferio izquierdo puede tener un papel como biomarcador fiable para evaluar el deterioro cognitivo de los pacientes con cirrosis, ya que su valor aumenta con el empeoramiento de la función neuropsicológica.
7. Las potencias relativas delta/alfa y delta/beta también pueden tener utilidad como marcador que permita monitorizar la evolución del deterioro neurológico en pacientes ya diagnosticados de EHM, ya que su valor guarda una correlación significativa con la puntuación del test PHES.

8. Los resultados de las pruebas de PSG y qEEG parecen ser independientes de los niveles sanguíneos de los parámetros de inflamación estudiados (amonio, IL6 e IL18), por lo que estos no representan un buen método de monitorización de las alteraciones neuropsicológicas descritas en estos pacientes.
  
9. El registro de PSG y el análisis del qEEG durante el sueño han mostrado ser unas pruebas útiles para diferenciar a los pacientes con EHM de aquellos con cirrosis sin afectación neuropsicológica, así como para evaluar su deterioro neurológico una vez diagnosticados.



**VII.**

**BIBLIOGRAFÍA**



# VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Bernal V. Cirrosis hepática. In: Montoro MA, editor. *Práctica Clínica en Gastroenterología y Hepatología: Volumen 1 & 2*. CTO Editorial; 2016. p. 867–92.
2. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749–61.
3. Hytioglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, et al. Beyond “cirrhosis”: A proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(1):5–9.
4. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593–608.
5. Friedman SL. Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2004;1(2):98–105.
6. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection — natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1118–29.
7. Goldberg E CS. Diagnostic approach to the patient with cirrhosis. Uptodate RBA, editor UpToDate, Waltham, MA. 2011;
8. DeFranchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2005;43:167–76.
9. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426–37,1437.e1-9.

10. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646–9.
11. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1–85.
12. Kamath PS, Kim WR, Group ALDS. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45(3):797–805.
13. Mullen KD, Prakash RK. *Hepatic encephalopathy.* 2012th ed. Totowa, NJ, USA: Springer; 2012.
14. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy in alcoholic cirrhosis. *Handb Clin Neurol.* 2014;125:589–602.
15. Wijdicks EF. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1660–70.
16. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver: Vilstrup et al. *Hepatology.* 2014;60(2):715–35.
17. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010;51(5):1675–82.
18. D’Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1986;31(5):468–75.
19. Coltorti M, del Vecchio-Blanco C, Caporaso N, Gallo C, Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol.* 1991;23(1):42–8.
20. Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münke H, Unterberg K, Zumhasch U, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology.* 1998;28(5):1215–25.

21. Amodio P, del Piccolo F, Pettenò E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2001;35(1):37–45.
22. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2000;32(5):748–53.
23. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30(5):890–5.
24. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose vs. placebo. *Gastroenterology.* 2009;137(885–891):891.
25. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3–4):253–67.
26. McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol.* 1996;53:758–763.
27. Montagnese S, de Pittà C, de Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C, et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2014;59(2):705–12.
28. Weissenborn K. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(Suppl 1):S54-9.
29. Adams RD, Foley JM. The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1953;32:198–237.
30. Weissenborn K. Diagnosis of Encephalopathy. *Digestion.* 1998;59(2):22–4.
31. Baccarani U, Zola E, Adani GL, Cavalletti M, Schiff S, Cagnin A, et al. Reversal of hepatic myelopathy after liver transplantation: fifteen plus one. *Liver Transpl.* 2010;16(11):1336–7.
32. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int.* 2018;12(Suppl 1):135–47.

33. Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol.* 2011;(epitol. (N Y) 7):222–233.
34. Bezzi P, Domercq M, Vesce S, Volterra A. Neuron-astrocyte cross-talk during synaptic transmission: physiological and neuropathological implications. *Prog Brain Res.* 2001;132:255–65.
35. Montoliu C, Piedrafita B, Serra MA, del Olmo JA, Urios A, Rodrigo JM, et al. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(3):272–9.
36. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology.* 2010 Mar;51(3).
37. Felipe V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol.* 2002;67(4):259–79.
38. Coltart I, Tranah TH, Shawcross DL. Inflammation and hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys.* 2013;536(2):189–96.
39. Rama Rao K v, Norenberg M. Brain energy metabolism and mitochondrial dysfunction in acute and chronic hepatic encephalopathy. *Neurochem Int.* 2012;60:697–706.
40. Zwingmann C. The anaplerotic flux and ammonia detoxification in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2007;22(3–4):235–49.
41. Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut.* 2008;57(8):1156–65.
42. Rackayova V, Braissant O, McLin VA, Berset C, Lanz B, Cudalbu C. <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy in a rat model of chronic hepatic encephalopathy: in vivo longitudinal measurements of brain energy metabolism. *Metab Brain Dis.* 2016;31(6):1303–14.
43. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final

- report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716–21.
44. Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, Sarin SK, Chawla YK, Butterworth R, et al. Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. Indian National Association for Study of the Liver. 2010;
  45. García-García R, Cruz-Gómez ÁJ, Urios A, Mangas-Losada A, Forn C, Escudero-García D, et al. Learning and Memory Impairments in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy are Associated with Structural and Functional Connectivity Alterations in Hippocampus. *Scientific Reports*. 2018 Dec 25;8(1).
  46. Nardone R. Minimal hepatic encephalopathy: A review. *Neurosci Res*. 2016;111:1–12.
  47. Minguez B, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Turnes J, Alonso J, Rovira A, et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MRS changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2006;43,707–714.
  48. Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A, et al. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2381–2390.
  49. Giménez-Garzo C, Garcés JJ, Urios A, Mangas-Losada A, García-García R, González-López O. The PHES battery does not detect all cirrhotic patients with early neurological deficits, which are different in different patients. *Plos One*. 2017;12(2):0171211.
  50. Foley JM, Watson CW, Adams RD. Significance of electroencephalographic changes in hepatic coma. *Trans Am Neurol Assoc*. 1950;51:161–165.
  51. Kugler CF, Petter J, Taghavy A. Dynamics of cognitive brain dysfunction in patients with cirrhotic liver disease: an event-related P300 potential perspective. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;91(1).
  52. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S45-53.

53. Quero JC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 1996;16(3):321–8.
54. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2007;45(3):549–59.
55. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:506–511.
56. Mangas-Losada A, García-García R, Leone P, Ballester MP, Cabrera-Pastor A, Urios A, et al. Selective improvement by rifaximin of changes in the immunophenotype in patients who improve minimal hepatic encephalopathy. *J Transl Med.* 2019;17(1):293.
57. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010;362:1071–1081.
58. Malaguarnera M, Greco F, Barone G, Gargante MP, Malaguarnera M, Toscano MA. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci.* 2007;52:3259–3265.
59. Gil-Nagel A, Parra J, Iriarte J, A. J. *Manual de electroencefalografía.* Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España S.L.; 2001.
60. American electroencephalographic society guidelines in electroencephalography, evoked potentials, and polysomnography. *J Clin Neurophysiol.* 1994;11(1):1–147.
61. Bauzano-Poley E. *Recomendaciones para la práctica de electroencefalografía.* Valencia: SENFC; 2010.
62. Jasper H. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 1958 May;10(2).



63. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 5: Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2006 Apr;23(2).
64. Sharbrough F, Chatrian G-E, Lesser R, Luders H, Nuwer M, Picton T. American Electroencephalographic Society Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. *Journal of Clinical Neurophysiology* [Internet]. 1991;8(2).
65. Yamada T, Meng E. Guía práctica para pruebas neurofisiológicas clínicas: Electroencefalograma. Philadelphia: Wolters Kluwer Medical; 2020.
66. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*. 2004;304(5679):1926–9.
67. Jones EG. Some aspects of the organization of the thalamic reticular complex. *J Comp Neurol*. 1975;162(3):285–308.
68. Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergeb Physiol*. 1972;64:166–307.
69. Schomer DL, Lopes da Silva F. Niedermeyer's electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields. 6th ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
70. Bickford RG, Butt HR. Hepatic coma: the electroencephalographic pattern. *J Clin Invest*. 1955;34(6).
71. Senzolo M, Amodio P, D'Aloiso MC. Neuropsychological and neurophysiological evaluation in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy undergoing liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(2).
72. Amodio P, Gatta A. Neurophysiological investigation of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2005;20(4):369–79.
73. Trewby PN, Casemore C, Williams R. Continuous bipolar recording of the EEG in patients with fulminant hepatic failure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1978;45(1):107–10.
74. Fisch BJ, Klass DW. The diagnostic specificity of triphasic wave patterns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988;70(1):1–8.

75. Silverman D. Some observations on the EEG in hepatic coma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1962;14(1):53–9.
76. Simsarian JP, Harner RN. Diagnosis of metabolic encephalopathy: significance of triphasic waves in the electroencephalogram. *Neurology.* 1972;22(456).
77. Amodio P, Pellegrini A, Ubiali E, Mathy I, Piccolo F del, Orsato R, et al. The EEG assessment of low-grade hepatic encephalopathy: Comparison of an artificial neural network-expert system (ANNES) based evaluation with visual EEG readings and EEG spectral analysis. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(10):2243–51.
78. Wszolek ZK, Aksamit AJ, Ellingson RJ, Sharbrough FW, Westmoreland BF, Pfeiffer RF, et al. Epileptiform electroencephalographic abnormalities in liver transplant recipients. *Ann Neurol.* 1991;30(1):37–41.
79. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1087–187.
80. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1949;1(4):455–73.
81. Roflwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science.* 1966;152:604–619.
82. Hori T, Sugita Y, Koga E, Shirakawa S, Inoue K, Uchida S. Sleep Computing Committee of the Japanese Society of Sleep Research Society. The Rechtschaffen & Kales. 2001;55(3):305–310.
83. Sociedad Española del Sueño. *Tratado de Medicina del Sueño.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015.
84. Distribution of disturbance patterns in the human electroencephalogram, with special reference to sleep. *J Neurophysiol.* 1938;1:413–30.
85. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science.* 1953;118(3062):273–4.
86. Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science.* 1975;189(4196):55–8.

87. Iriarte Franco J. Manual de Neurofisiología Clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2013.
88. Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1957;9(4):673–90.
89. Martino ME, Fernández-Lorente J, Romero-Vives M, Bárcena R, Gaztelu JM. Brain oscillatory activity during sleep shows unknown dysfunctions in early encephalopathy. *J Physiol Biochem*.
90. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(3):213–21.
91. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001;34(5):768–73.
92. Romero Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo J, Fernández A, Flavià M, et al. Tablas de normalidad de la población española para los tests psicométricos utilizados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(7):246–9.
93. Simón-Talero M, Ventura M, Córdoba J. Encefalopatía hepática mínima: diagnóstico y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(Espec Congr 1).
94. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *J Clin Sleep Med*. 2017;13(5):665–6.
95. Tarter RE, Hegedus AM, van Thiel DH, Schade RR, Gavaler JS, Starzl TE. Nonalcoholic cirrhosis associated with neuropsychological dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 1984;86(6):1421–7.
96. Quero JC, Bruijn I, Hartmann IJC, Schalm SW. Does subclinical hepatic encephalopathy affect quality of life? Abstract *Gastroenterology*. 1995;108(1151).

97. Ghabril M, Jackson M, Gotur R, Weber R, Orman E, Vuppalanchi R, et al. Most individuals with advanced cirrhosis have sleep disturbances, which are associated with poor quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1271-1278.e6.
98. Blei AT, Zee P. Abnormalities of circadian rhythmicity in liver disease. *J Hepatol*. 1998;29(5):832–5.
99. Córdoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis: High Prevalence of Sleep Disturbance in Cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27(2):339–45.
100. AL-Jahdali H, al Enezi A, Anwar AE, AL-Harbi A, Baharoon S, Aljumah A, et al. Prevalence of insomnia and sleep patterns among liver cirrhosis patients. *J Circadian Rhythms*. 2014;12(1).
101. Steindl PE, Finn B, Bendok B, Rothke S, Zee PC, Blei AT. Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1995;123(4):274–7.
102. Westerman DE, Westerman Fccp DE. *The concise sleep medicine handbook 2nd edition: Essential knowledge for the boards & beyond*. Createspace; 2013.
103. Shah NM, Malhotra AM, Kaltsakas G. Sleep disorder in patients with chronic liver disease: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 2):S248–60.
104. Hardeland R. Melatonin metabolism in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):168–81.
105. Velissaris D, Karamouzou V, Polychronopoulos P, Karanikolas M. Chronotypology and melatonin alterations in minimal hepatic encephalopathy. *J Circadian Rhythms*. 2009;7(0):6.
106. Rega D, Aiko M, Peñaranda N, Urios A, Gallego J-J, Ipiens C, et al. Patients with minimal hepatic encephalopathy show altered thermal sensitivity and autonomic function. *J Clin Med*. 2021;10(2):239.
107. Bolognesi M. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2555.
108. Bennys K, Rondouin G, Vergnes C, Touchon J. Diagnostic value of quantitative EEG in Alzheimer’s disease. *Neurophysiol Clin*. 2001;31(3):153–60.

109. Malek N, Baker MR, Mann C, Greene J. Electroencephalographic markers in dementia. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(4):388–93.
110. Duffy FH, Albert MS, McAnulty G. Brain electrical activity in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol.* 1984;16(4):439–48.
111. Musaeus CS, Engedal K, Høgh P, Jelic V, Mørup M, Naik M, et al. EEG theta power is an early marker of cognitive decline in dementia due to Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(4):1359–71.
112. Toga AW, Thompson PM. Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(1):37–48.
113. Derflinger S, Sorg C, Gaser C, Myers N, Arsic M, Kurz A, et al. Grey-Matter Atrophy in Alzheimer’s Disease is Asymmetric but not Lateralized. *J Alzheimers Dis.* 2011;25(2):347–57.
114. Wu X, Wu Y, Geng Z, Zhou S, Wei L, Ji G-J, et al. Asymmetric differences in the gray matter volume and functional connections of the amygdala are associated with clinical manifestations of Alzheimer’s disease. *Front Neurosci.* 2020;14.
115. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy: Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2002;35(2):357–66.
116. Redwine L, Hauger RL, Gillin JC, Irwin M. Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3597–603.
117. Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, et al. Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):165–70.





