



**Departament de Medicina
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona**

Tesis doctoral

**LAS CAÍDAS EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA.
RELACIÓN CON EL DETERIORO COGNITIVO Y LA CALIDAD DE VIDA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR DE
EVA M^a ROMÁN ABAL**

Director de Tesis: Dr. Germán Soriano Pastor

Tutor de Tesis: Dr. Juan Córdoba Cardona

Escola Universitària d'Infermeria (EUI Sant Pau). Centre adscrit a la UAB. Servicio de Patología Digestiva / Institut de Recerca-IIB Sant Pau. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III.

Barcelona 2013

Agradecimientos

En este momento profesional tan importante para mí, quiero tener un recuerdo especial para todas aquellas personas que de una forma u otra me han ayudado a crecer, conocer y amar tanto a la vida como a mi profesión.

En primer lugar, quiero dedicar mi más sincero agradecimiento al Dr. Germán Soriano, mi director de tesis. Tu humildad y sencillez, acompañadas de tu enorme capacidad de trabajo y conocimiento, hacen que aprenda cada día que se puede trabajar en equipo desde el respeto, la confianza y el diálogo. Este proyecto que se inició en el año 2007 no se hubiera podido llevar a cabo sin tu ayuda. Es un lujo poder trabajar a tu lado.

Al Dr. Carlos Guarner, jefe del Servicio de Patología Digestiva, por apostar por mí, por tu proximidad y por la confianza total en mi trabajo.

Al Dr. Joan Córdoba, mi tutor de tesis. Gracias por estar a mi lado en los momentos difíciles durante la presentación de Berlín, por tu apoyo y los consejos durante la elaboración de los artículos.

A María Torrens por su contribución en la recogida de los datos y su ánimo y entusiasmo constantes.

Al Dr. Carlos Guarner Argente por ayudarme a ultimar los detalles de la tesis. Gracias Charly.

A todos mis compañeros enfermeras/os y médicos de la Sala de “El Carmen” con los que trabajé durante mi época como enfermera asistencial, a los profesionales sanitarios y no sanitarios, enfermos, estudiantes, que han colaborado a que viera realidades diferentes, emotivas, tristes, difíciles, alegres... Junto a ellos viví una de las épocas más bonitas de mi vida profesional.

A mis actuales compañeras de trabajo, profesoras de l’Escola Universitària d’Infermeria de Sant Pau, y en especial a nuestra directora Júlia Esteve, por animarme continuamente y ofrecerme su ayuda y apoyo en todo momento. Nunca olvidaré el cariño y afecto con el que me recibisteis.

A mis amigos de siempre, Carlos, Esther, Nuria, M^a Àngels, Germán, Evita, Mercé, por alegraros conmigo de mis logros y sentirlos como si fueran vuestros. Nunca dudasteis de que pudiera hacerlo. Ricard, siempre estarás presente en mi recuerdo.

Al CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas por asumir la formación de los master para poder optar a los estudios de doctorado.

A mis cuñados, Emma, Ester, José Luis, Alain y Tolo por vuestro apoyo y cariño, y a mis suegros Facund y Camila, por quererme y tratarme siempre como a una hija más.

A mis hermanas, Mónica y Silvia por ser como sois, por quererme y por hacerme saber continuamente lo orgullosas que estáis de mí.

A mis padres, Juan y Sita. Soy lo que soy gracias a vosotros. Tan solo deseo que este momento, tan importante para mí, lo aceptéis como un pequeño tributo de gratitud y amor por todo lo que habéis hecho, por estar conmigo siempre y por quererme tanto. Un recuerdo para mis abuelas, Marcela y Patrocinio por las que sentí algo especial y que ellas también lo sintieron por mí. Les dedico mi esfuerzo.

A mis hijos, Elisabet y Albert, sois mi verdadero tesoro. Durante este año os he robado mucho tiempo y vuestras constantes muestras de cariño y de comprensión en los malos momentos han sido la clave para que pudiera seguir hasta el final. Me habéis demostrado que el verdadero amor no tiene límites. Quiero que sepáis que me siento muy orgullosa de vosotros y os doy las gracias por ser como sois, el mérito es vuestro. Elisabet, gracias por ayudarme con el diseño. Us estimo.

Y por último a mi marido, Albert. Hace 20 años que decidimos iniciar este paseo por la vida y pasar de ser dos, a ser un TODO junto con nuestros hijos. Gracias por creer en mí, por estar conmigo en los momentos importantes y difíciles de mi carrera profesional. Gracias por acompañarme cada día de mi vida, por quererme de forma incondicional, por sacrificarte por mí. Y gracias porque después de 20 años, me sigues haciendo reír. T'estimo.

ÍNDICE

Abreviaturas	13
I. INTRODUCCIÓN	14
1. Generalidades sobre la cirrosis hepática	15
1.1. <i>Definición</i>	
1.2. <i>Etiología de la cirrosis</i>	
1.3. <i>Signos y síntomas</i>	
1.4. <i>Diagnóstico</i>	
1.5. <i>Complicaciones de la cirrosis</i>	
2. Encefalopatía hepática	20
2.1. <i>Fisiopatología</i>	
2.2. <i>Manifestaciones clínicas</i>	
2.3. <i>Diagnóstico</i>	
2.4. <i>Clasificación</i>	
3. Encefalopatía hepática mínima (EHM) vs deterioro cognitivo	26
3.1. <i>Concepto</i>	
3.2. <i>Métodos diagnósticos de EHM</i>	
3.3. <i>Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES)</i>	
3.4. <i>Critical Flicker Frequency (CFF)</i>	

4. Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)	34
4.1. <i>Métodos para la evaluación de la CVRS</i>	
4.1.1. <i>Cuestionarios generales</i>	
4.1.2. <i>Cuestionarios específicos</i>	
4.2. <i>Calidad de vida en los pacientes con cirrosis</i>	
5. Caídas	46
5.1. <i>Definición</i>	
5.2. <i>Etiología de las caídas</i>	
5.3. <i>Clasificación</i>	
5.4. <i>Consecuencias de las caídas</i>	
5.5. <i>Evaluación del riesgo de caídas</i>	
5.6. <i>Relación entre deterioro cognitivo y caídas</i>	
5.7. <i>Relación entre caídas y calidad de vida</i>	
6. Caídas en la cirrosis	55
II. JUSTIFICACIÓN	58
III. HIPÓTESIS	60
IV. OBJETIVOS	62
V. MÉTODOS Y RESULTADOS	65

Estudio I:

El deterioro cognitivo en la cirrosis se asocia con las caídas. Estudio prospectivo

Estudio II:

Las caídas y el deterioro cognitivo disminuyen la calidad de vida de los pacientes con cirrosis

VI. DISCUSIÓN.....90

VII. CONCLUSIONES.....105

VIII. BIBLIOGRAFÍA.....108

IX. OTRAS ACTIVIDADES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE ESTA TESIS.....129

- *Becas*
- *Publicaciones*
- *Comunicaciones a Congresos*
- *Premios*
- *Repercusión entre la comunidad científica*

X. ANEXOS.....137

- *Anexo I: PHES*
- *Anexo II: SF-36*
- *Anexo III: Artículo American Journal of Gastroenterology*
- *Anexo IV: Cuestionario de caídas*

Abreviaturas

CFF: Critical Flicker Frequency

CV: Calidad de vida

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

DST: Digit Symbol Test

EHM: Encefalopatía hepática mínima

GABA: Gamma-aminobutyric acid

IC: Intervalo de confianza

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

LTT: Line Tracing Test

MELD: Model for End-stage Liver Disease

NCT-A: Number Connection Test-A

NCT-B: Number Connection Test-B

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PHES: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score

REEH: Red Española de Encefalopatía Hepática

ROC: Receiver Operating Characteristics

SDT: Serial Dotting Test

SF-36: Medical Outcomes Study Short Form questionnaire

TIPS: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

VHC: Virus hepatitis C

INTRODUCCIÓN

1. Generalidades sobre la cirrosis hepática

1.1. Definición

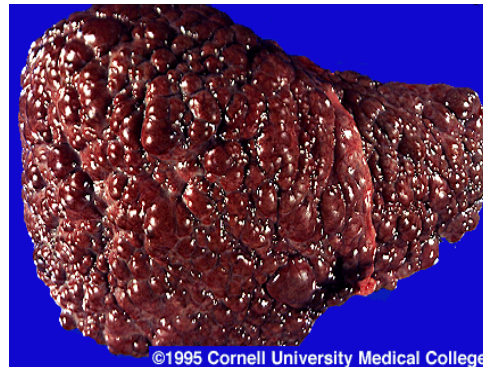
La cirrosis hepática es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de fibrosis y nódulos de regeneración en el hígado, cuyas consecuencias son el desarrollo de hipertensión portal e insuficiencia hepática^{1,2} (Fig.1 y Fig 2).

Fig.1. Hígado sano



<http://hepatitisb.blogspot.es/>

Fig.2. Hígado cirrótico



©1995 Cornell University Medical College

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los países desarrollados mueren cada año aproximadamente 27.000 personas a causa de la cirrosis³, por tanto, es una enfermedad muy frecuente. Además, los casos de cirrosis podrían multiplicarse en los próximos años debido al incremento del sobrepeso, que actualmente afecta a la mitad de la población⁴, la persistencia del consumo de alcohol y los nuevos casos de infección por el virus de la hepatitis C^{5,6}.

1.2. Etiología de la cirrosis

La etiología de la cirrosis es diversa pero en la mayor parte de los pacientes de nuestro medio está causada por: consumo excesivo de alcohol, virus de la hepatitis B o C y esteatohepatitis no alcohólica^{1,2}.

Otras causas menos frecuentes son las enfermedades colestásicas (cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria), las enfermedades metabólicas congénitas (hemocromatosis, enfermedad de Wilson...), la hepatitis autoinmune o la toxicidad hepática por fármacos u otros productos hepatotóxicos^{1,7}.

1.3. Signos y síntomas

Los signos y síntomas dependen del grado de insuficiencia hepática^{1,2}. A más insuficiencia hepática e hipertensión portal, más relevantes son los signos y síntomas que presentará el paciente. En las fases iniciales, los pacientes pueden estar asintomáticos y llevar una vida normal. De hecho, frecuentemente la enfermedad se descubre de modo casual durante una revisión general de salud o al consultar por otra enfermedad no relacionada.

Los primeros signos y síntomas que indican la progresión de la enfermedad son la astenia, la pérdida de apetito, las molestias digestivas, la pérdida de peso y la

disminución de la masa muscular². En estadios avanzados de la enfermedad aparecen, entre otros, los siguientes signos y síntomas principales^{1,2}:

- **Ictericia:** consecuencia de la incapacidad del hígado para eliminar la bilirrubina.
- **Cambios en la piel:** aparición de dilataciones vasculares principalmente en mejillas, tronco y brazos, que reciben el nombre de telangiectasias o arañas vasculares dependiendo de la forma que presenten. Además, puede aparecer eritema palmar y en los pulpejos de los dedos.
- **Retención de sodio y agua:** suele manifestarse por el acúmulo de líquido en forma de ascitis y edemas.
- **Diátesis hemorrágica:** es frecuente el sangrado por las encías, la nariz y la aparición de hematomas debido a trastornos de la coagulación por insuficiencia hepática y por el secuestro de plaquetas en el bazo como consecuencia de la hipertensión portal. La hemorragia digestiva debido a la rotura de varices esofágicas o gástricas es característica de los pacientes con cirrosis. Estas hemorragias digestivas son graves y los pacientes que las padecen tienen un elevado riesgo de mortalidad.
- **Cambios en la conducta y en el nivel de conciencia:** se conoce como encefalopatía hepática. Esta se manifiesta en sus inicios por insomnio nocturno, somnolencia diurna, cambios en la conducta y en el humor, y en estadios más avanzados se produce una desorientación y una progresiva disminución del nivel de conciencia que puede llegar al coma.

- **Cambios en la función sexual:** debido a cambios hormonales y a la desnutrición, es frecuente la disminución de la libido y la potencia sexual en los varones, y de la menstruación y la fertilidad en las mujeres.
- **Desnutrición:** en fases avanzadas, los cirróticos pueden presentar desnutrición y pérdida de fuerza y de masa muscular.

1.4. Diagnóstico

La cirrosis se diagnostica mediante^{1,2}:

- **Historia clínica:** antecedentes de consumo excesivo de alcohol, factores de riesgo para la hepatitis crónica B y C (uso de drogas por vía parenteral, transfusiones), o esteatohepatitis no alcohólica (diabetes, sobrepeso, dislipemia), fármacos, historia familiar de enfermedades hepáticas...
- **Exploración física:** presencia de lesiones cutáneas como las arañas vasculares, telangiectasias en los pómulos o eritema palmar, hepatomegalia o esplenomegalia.
- **Estudios analíticos:** alteración de las pruebas de función hepática, estudio de la coagulación, serologías de los virus de la hepatitis B o C, inmunología y metabolismo férrico, entre otros.
- **Ecografía abdominal:** permite en la mayoría de los casos el diagnóstico ultrasonográfico de hepatopatía crónica y/o signos de hipertensión portal.

- **Elastografía de transición:** cuantifica la fibrosis hepática de manera no invasiva e indolora.
- **Biopsia hepática:** ofrece un diagnóstico de certeza. Sin embargo, es un método invasivo, no exento de riesgos, y su precisión diagnóstica depende de la muestra obtenida.

1.5. Complicaciones de la cirrosis

Como consecuencia de la evolución de la enfermedad, los pacientes con cirrosis pueden presentar descompensaciones en forma de ascitis, hemorragia digestiva, infecciones y encefalopatía hepática^{1,2}. Además, la cirrosis es el factor de riesgo más importante para la aparición de cáncer de hígado o hepatocarcinoma^{1,2}.

La encefalopatía hepática es una complicación severa de la cirrosis tanto por la gravedad de las manifestaciones clínicas como por las implicaciones pronósticas y el deterioro de la calidad de vida. A pesar de ello, es la complicación de la cirrosis menos estudiada⁸⁻¹⁰.

2. Encefalopatía hepática

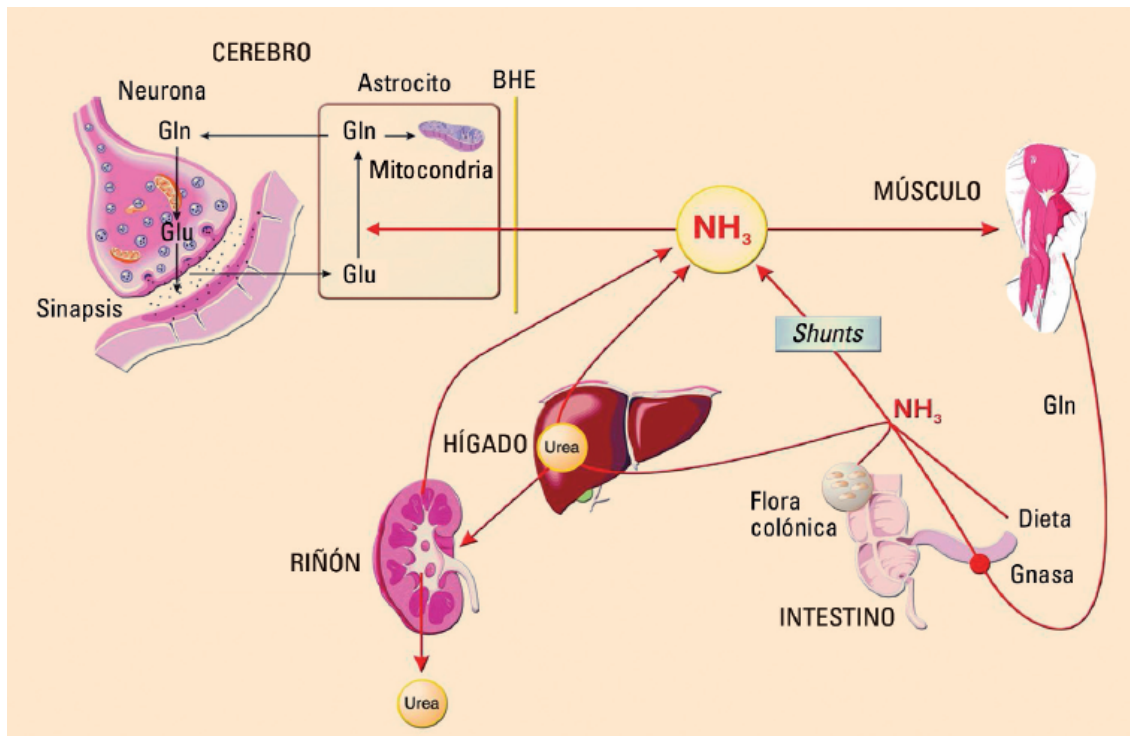
La encefalopatía hepática es un complejo síndrome de alteraciones neuropsiquiátricas secundarias a insuficiencia hepática y/o shunts portosistémicos, cuyos signos y síntomas típicos son: desorientación temporo-espacial, flapping, alteraciones de la conducta y disminución del nivel de conciencia que puede llegar al coma⁹. En el momento en que aparece por primera vez condiciona un mal pronóstico de la enfermedad¹⁰, siendo la supervivencia al año de haber presentado el primer episodio de encefalopatía de alrededor del 50%¹⁰⁻¹². De hecho, es la descompensación de la cirrosis que determina un peor pronóstico a corto plazo¹².

2.1. Fisiopatología

Como consecuencia de un fracaso en su eliminación hepática, ya sea por lesión del parénquima hepático y/o por derivaciones portosistémicas⁹, diversas sustancias tóxicas provocan en el cerebro deterioro del nivel de conciencia dando lugar a episodios de encefalopatía hepática. De todas ellas, se cree que el amoníaco es la más importante¹³.

El amoníaco procede en su mayor parte del intestino, donde se genera como resultado del metabolismo de los productos nitrogenados de la dieta, la acción de la flora intestinal y el metabolismo de la glutamina por la glutaminasa intestinal¹³ (*Fig.3*).

Fig.3. Fisiología del metabolismo del amoniac en situación de normalidad (BHE: barrera hematoencefálica; Gln: glutamina; Glu: glutamato; Gnasa: glutaminasa; NH₃: amoniac)



García R, Rev Esp Enfem Dig 2008 [ref. 13]

En condiciones normales, el 90% del amoniac es metabolizado en el hígado dando lugar a la síntesis de urea que se elimina posteriormente a través del riñón, mientras que en la cirrosis se produce un aumento de los niveles de amoniac en sangre.

En la cirrosis hepática, la contribución de otros órganos a la eliminación de amoniac puede ser muy importante, destacando el papel del músculo esquelético, por su capacidad para la síntesis de glutamina a partir del amoniac¹⁴ (Fig.3). Una vez que el amoniac atraviesa la barrera hematoencefálica es metabolizado a glutamina en el interior del astrocito, una reacción que consume energía y puede provocar estrés oxidativo y disfunción celular. Como consecuencia de ello, se produce disfunción neuronal con alteración en la neurotransmisión¹⁵. Los principales sistemas de

neurotransmisión afectados son el mediado por el glutamato (principal neurotransmisor excitador) y el mediado por GABA (ácido gamma-amino butírico) (principal neurotransmisor inhibidor)¹⁶.

Además del amoniacó existen otros factores que participan en la encefalopatía hepática, como el manganeso, una sustancia que se elimina por vía biliar y que en la cirrosis se deposita en los ganglios cerebrales de la base, donde ocasiona un incremento de señal T1 en la resonancia magnética^{9,16}.

Otro factor implicado en la fisiopatología de la encefalopatía hepática es la presencia de benzodiazepinas endógenas que actúan sobre el receptor GABA¹⁶.

Recientemente se está reconociendo la importancia de la inflamación en la aparición de la encefalopatía hepática¹⁷. Se ha propuesto que la respuesta inflamatoria puede alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica al paso de diferentes toxinas o exacerbar las alteraciones cerebrales, y ser responsable del desarrollo de episodios de encefalopatía hepática aguda en pacientes previamente compensados^{17,18}.

2.2. Manifestaciones clínicas

La encefalopatía hepática se caracteriza por una alteración del nivel de conciencia que oscila desde una ligera confusión a la desorientación temporo-espacial, la somnolencia, el estupor y, en los casos más graves, el coma profundo^{9,19}. El inicio

suele ser agudo (horas, pocos días), y el factor desencadenante suele ser infección, hemorragia gastrointestinal, estreñimiento o insuficiencia renal^{9,19}. Generalmente se resuelve en pocas horas o días con tratamiento y, sobre todo, con la corrección del factor desencadenante.

Aunque hasta hace poco tiempo se consideraba que tras un episodio de encefalopatía los pacientes se recuperaban sin secuelas, actualmente esta afirmación es discutida porque hay evidencias de que los episodios de encefalopatía hepática dejan secuelas a nivel cerebral y favorecen el deterioro cognitivo precoz^{20,21}.

2.3. Diagnóstico

El diagnóstico de la encefalopatía hepática es básicamente clínico. Hasta la actualidad no disponemos de pruebas de laboratorio ni de imagen que confirmen el diagnóstico en la práctica clínica⁹.

Las manifestaciones neurológicas compatibles, los signos de insuficiencia hepática y descartar otras causas de alteración mental como podrían ser las alteraciones hidroelectrolíticas y/o la sepsis, son elementos que nos pueden ser útiles para hacer el diagnóstico de la encefalopatía hepática⁹.

En la práctica clínica, los niveles plasmáticos de amonio se correlacionan poco con la gravedad y la evolución de la encefalopatía, por lo que su utilidad es limitada⁹.

La realización de un scanner cerebral puede descartar otras causas de alteración del nivel de conciencia, como la hemorragia cerebral, el ictus o un tumor. El electroencefalograma y la resonancia magnética craneal pueden aportar datos sugestivos de encefalopatía hepática, pero no se suelen utilizar en la práctica clínica habitual^{9,16}.

2.4. Clasificación

Aunque disponemos de diferentes escalas para clasificar la gravedad de la encefalopatía hepática, existen todavía algunas dificultades para establecer límites precisos entre los diferentes grados de la misma²².

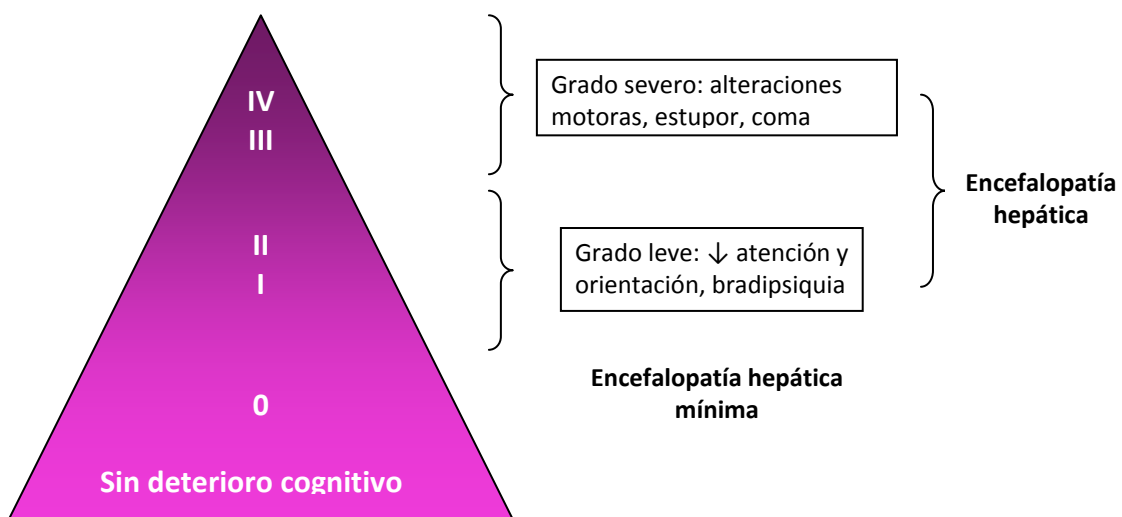
El sistema propuesto para evaluar el “espectro de deterioro neurocognitivo en la cirrosis” se conoce con el acrónimo de SONIC (spectrum of neuro-cognitive impairment in cirrosis)²²⁻²⁴. Según esta reciente clasificación, los pacientes se podrían dividir en dos grupos:

- Pacientes estables: sin clínica ni alteraciones en los tests neuropsicológicos.
- Pacientes inestables:

1. Encefalopatía hepática encubierta (covert hepatic encephalopathy): aquellos pacientes con encefalopatía hepática mínima (EHM) y encefalopatía hepática Grado I según la clasificación de West-Haven²⁵.
2. Encefalopatía hepática manifiesta (overt hepatic encephalopathy): aquellos pacientes con encefalopatía hepática Grado II, III y IV según la clasificación de West-Haven²⁵.

En la práctica clínica habitual se sigue utilizando la clasificación gradual de: sin deterioro cognitivo, EHM, encefalopatía hepática Grado I, II, III y Grado IV o coma^{24,25} (Fig.4).

Fig.4. Clasificación de los diferentes grados de encefalopatía hepática



Haussinger, Gut 2008;57:1156-1165
Córdoba, Semin Liver Dis 2008 [ref.9]
Poordad, Aliment Pharmacol Ther 2007 [ref.19]

3. Encefalopatía hepática mínima (EHM) vs deterioro cognitivo

El deterioro cognitivo es frecuente en los pacientes con cirrosis aunque no presenten signos de encefalopatía hepática aguda^{24,26-28}. El origen del deterioro cognitivo puede responder a múltiples causas, incluyendo la etiología de la cirrosis (alcohol, virus de la hepatitis C), malnutrición (deficiencia de vitaminas), secuelas de episodios previos de encefalopatía hepática, otras comorbilidades (enfermedad de los pequeños vasos secundaria a diabetes mellitus o a hipertensión arterial) o tratamiento con psicofármacos^{24,26,28}. Sin embargo, el componente más importante y característico del deterioro cognitivo en los pacientes con cirrosis es la EHM²⁹.

3.1. Concepto

La EHM es el deterioro cognitivo²⁶⁻²⁹ atribuido a insuficiencia hepática y/o shunts portosistémicos en ausencia de encefalopatía hepática aguda.

Aunque actualmente la EHM es el término más aceptado, también es conocido de diferentes maneras (encefalopatía hepática latente, subclínica, encubierta)^{23,24,26}. Sin embargo, en un paciente cirrótico concreto con deterioro cognitivo puede ser difícil diferenciar la contribución relativa de la EHM de la de otros factores concomitantes^{23,24,26,28}.

Los pacientes cirróticos con EHM presentan una exploración neurológica normal pero muestran peor rendimiento en las pruebas de velocidad psicomotriz, atención y percepción visual, mientras que la habilidad verbal permanece preservada^{27,29}.

La prevalencia de EHM en los pacientes con cirrosis varía según diferentes estudios dependiendo de los criterios utilizados para su diagnóstico y de la población estudiada²⁶. En general, afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes con cirrosis. En los pacientes con función hepática preservada (Child-Pugh A), la prevalencia de EHM es menor del 15%, mientras que en los pacientes con un grado de insuficiencia hepática mayor (Child-Pugh B/C), esta prevalencia puede aumentar hasta el 80%^{26,30,31}.

La presencia de EHM tiene importantes consecuencias en la práctica clínica porque es un factor predictivo de encefalopatía hepática aguda y de mortalidad^{24,27,30,32}, ejerce efectos negativos sobre la calidad de vida^{31,33,34} y disminuye la capacidad para llevar a cabo tareas complejas como por ejemplo conducir^{35,36}.

Schomerus y cols. fueron los primeros en postular que los defectos neuropsicológicos en pacientes con EHM podrían tener un efecto negativo sobre la conducción³⁷. Efectivamente, el deterioro en dominios neuropsicológicos específicos descritos en la EHM, especialmente en el dominio de la atención, podrían comprometer la capacidad de conducir vehículos en algunos pacientes con cirrosis^{38,39}. En este sentido, se ha sugerido que la presencia de EHM podría dar lugar a un rendimiento más bajo en las

pruebas de conducción en comparación con los pacientes sin EHM y la población estándar³⁹.

Diversos estudios han analizado la capacidad para conducir de los pacientes con EHM mediante diferentes sistemas (simuladores de navegación por una ciudad virtual, pruebas de atención dividida...) y concluyen que los pacientes con EHM están más expuestos a sufrir accidentes de tráfico que los pacientes sin EHM y la población general^{19,38,40-42}. Este mayor riesgo ha sido confirmado por Bajaj y cols.^{36,43}, que han demostrado una mayor incidencia de accidentes de tráfico y multas en los pacientes con cirrosis y EHM.

Por otra parte, el impacto de la EHM sobre la vida diaria se refleja en el hecho de que el 50% de los pacientes que la padecen no tienen puesto de trabajo comparado con un 15% de pacientes sin EHM³¹. Estos datos coinciden con otro estudio, que observó que el 44% de los pacientes con EHM estaban incapacitados para trabajar³⁷. Pero la EHM no afecta solo a la vida laboral, sino que se ha demostrado que está asociada a peor calidad de vida, afectando a la mayoría de parámetros de la salud, tanto físicos y psicológicos como emocionales y sociales^{34,44}.

Algunos autores proponen evaluar a todos los pacientes con cirrosis con la finalidad de identificar a aquellos que presentan EHM⁴⁵. Sin embargo, es difícil incorporar esta evaluación de forma rutinaria en la práctica clínica habitual porque precisa personal

especialmente entrenado y requiere tiempo para la realización de las pruebas neuropsicológicas o neurofisiológicas necesarias para su diagnóstico²⁶.

Actualmente, ante la ausencia de una prueba “gold standard” para el diagnóstico de la EHM y la falta de consenso sobre los beneficios del tratamiento de esta entidad, no se recomienda realizar un screening a todos los pacientes con cirrosis²⁶.

Se aconseja individualizar cada caso para decidir si está indicado o no realizar pruebas diagnósticas de EHM, y es importante tener en cuenta en el momento de tomar la decisión de diagnosticar o no la EHM, los aspectos que están influyendo en la vida del paciente.

Estos aspectos incluyen: calidad de vida, rendimiento en el trabajo y quejas a nivel cognitivo. Estas quejas pueden ser explicadas por el propio paciente o por su entorno familiar y social. Suelen referirse a una disminución en la habilidad para las actividades psicomotoras (“tengo dificultad para hacer trabajos manuales...”), disminución de la atención (“estoy confundido...”), falta de memoria (“me olvido de cosas...”) ²⁶. También es importante valorar el riesgo de accidentes al que está expuesto cada paciente, de acuerdo a su actividad laboral, de ocio...⁴².

Por lo tanto, aunque los beneficios de la terapia son cuestionables, es importante investigar la presencia de EHM en dos grupos de pacientes: 1) pacientes con riesgo

potencial de accidentes y 2) pacientes con quejas a nivel cognitivo y bajo rendimiento en el trabajo²⁶.

3.2. Métodos diagnósticos de EHM

Existen varios métodos que han sido utilizados para diagnosticar la EHM. Por definición, cualquier técnica que demuestre alteración del sistema nervioso central que se pueda atribuir a fallo hepático, se puede considerar útil y válida²⁶. Actualmente, el diagnóstico de EHM se basa en la presencia de deterioro neurológico demostrado por dos tipos de pruebas: neuropsicológicas y neurofisiológicas²⁶.

La evaluación neuropsicológica consiste en aplicar varios tests que permiten cuantificar la función cerebral observando el comportamiento⁴⁶. Un hallazgo común en los estudios que han utilizado estas pruebas, ha sido que en pacientes con EHM la función psicomotriz está deteriorada aunque sigue preservada la habilidad verbal. Esto explicaría por qué no se puede detectar la EHM en un examen médico rutinario^{32,44}.

Entre las pruebas neurofisiológicas, destacan el electroencefalograma y los potenciales evocados⁴⁷⁻⁴⁹. Sin embargo las pruebas neurofisiológicas no se utilizan en la práctica clínica habitual porque son exploraciones costosas y no todos los centros asistenciales disponen de estos medios. Su uso se limita, en general, a los estudios de investigación.

Aunque todavía queda por determinar la prueba "gold standard" para el diagnóstico de la EHM, sí que podemos afirmar que actualmente el Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) y el Critical Flicker Frequency (CFF) son pruebas neuropsicológicas reconocidas entre la comunidad científica para detectar la EHM^{26,29,50,51}.

3.2.1. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES)

Dada la extensa variedad de pruebas neuropsicológicas disponibles, se ha intentado racionalizar el uso de los tests para evaluar la EHM. En este sentido se ha desarrollado una batería de test psicométricos diseñada específicamente para el diagnóstico de la EHM: el PHES^{26,29,50}.

El PHES es un conjunto de tests muy útil en el diagnóstico de la EHM^{26,29,50}. Las pruebas neuropsicológicas o tests psicométricos que componen el PHES son: el Number Connection Test (NCT) A y B, que evalúan las habilidades cognitivas motrices, el Digit Symbol Test (DST), que mide la rapidez y precisión motriz, el Serial Dotting Test (SDT) y el Line Tracing Test (LTT), que analizan la capacidad visual, espacial y la función motora (*Anexo I*).

No obstante, las pruebas neuropsicológicas tienen un fuerte componente subjetivo, y están influenciadas por la edad y el nivel de estudios. Por este motivo se han diseñado

tablas de normalidad para las diferentes poblaciones⁵⁰, los tests están corregidos por edad y nivel de estudios, y han sido validados en Alemania, Italia y España⁵⁰.

El PHES se puede realizar en un tiempo relativamente corto de aproximadamente 15-20 minutos y es fácil de interpretar, ya que con un valor de corte de < -4 puede distinguir entre pacientes con y sin EHM^{24,27}. Utilizando el PHES se ha descrito una prevalencia de EHM del 25% en pacientes con cirrosis^{24,27,29}.

3.2.2. Critical Flicker Frequency (CFF)

Recientemente, se ha demostrado que la evaluación del Critical Flicker Frequency (CFF) o frecuencia crítica de parpadeo, permite diagnosticar correctamente la presencia de EHM, presentando una buena correlación con los tests neuropsicológicos convencionales^{27,51}. La técnica se realiza mediante el sistema comercial Hepatonorm^R (Fig.5).

Fig.5. Critical Flicker Frequency (CFF). Sistema comercial Hepatonorm Analyzer^R



El aparato se coloca en el campo visual del paciente que observa una luz parpadeante a una frecuencia tan elevada (60 Hz) que es percibida como fija, sin que el paciente sea capaz de distinguir el parpadeo. De forma progresiva disminuye la frecuencia de parpadeo con lo que llega un momento en que esta luz pasa a percibirse de manera intermitente. En ese momento, el paciente debe presionar un interruptor, y el dispositivo registra la frecuencia a la que se percibe que la luz empieza a parpadear, considerándose una frecuencia <39 Hz como indicativa de EHM^{27,51}. Es decir, los pacientes con EHM, debido al déficit de atención y capacidad de reacción^{26,27,51}, perciben y registran la intermitencia de la luz a frecuencias más bajas que los pacientes sin EHM.

4. Calidad de vida relacionada con la salud

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud como “un estado de completo bienestar físico, mental y social y no meramente la ausencia de enfermedad”⁵²; y la calidad de vida como la “percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones”⁵³.

Para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), se han utilizado múltiples instrumentos que consisten en cuestionarios compuestos por diversos ítems agrupados en diferentes dominios que evalúan aspectos específicos de la CVRS. Estos cuestionarios permiten una valoración cuantitativa de la CVRS de los pacientes y son una herramienta útil en investigación⁵⁴⁻⁵⁷.

Sin embargo, presentan limitaciones importantes⁵⁴⁻⁵⁶. Una de las más destacadas es que los dominios evaluados pueden no corresponderse con los aspectos de la CVRS que cada paciente concreto considera más importantes para él. La investigación cualitativa permite minimizar este problema, evaluando los dominios de la CVRS que cada paciente considera más relevantes⁵⁵, si bien presenta los inconvenientes de una mayor subjetividad y las dificultades al analizar grupos de pacientes.

Otras limitaciones de los cuestionarios de CVRS son la complejidad y el tiempo necesario para la realización de la mayoría de ellos, la posible discordancia entre lo que refiere el paciente y las medidas objetivas, y la posible mejoría en las puntuaciones a lo largo del tiempo debido a mecanismos de adaptación a la situación de enfermedad crónica^{54,55,57}.

4.1. Métodos para la evaluación de la CVRS

Se han utilizado diversos cuestionarios para evaluar la CVRS de forma cuantitativa. Estos cuestionarios se pueden clasificar en dos grupos: generales y específicos para pacientes con cirrosis.

4.1.1. Cuestionarios generales

Son instrumentos no diseñados específicamente para pacientes con cirrosis. El más utilizado, tanto en otras situaciones como en pacientes con cirrosis, es el Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) (*Anexo II*)^{34,54,57-60}. Comprende 36 ítems agrupados en 8 dominios: función física, rol físico o limitaciones en la función física, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional o limitaciones por problemas emocionales y salud mental. Estos 8 dominios se agrupan en un componente físico y un componente mental. Las puntuaciones van de 0 a 100, siendo más elevadas cuanto mejor es la calidad de vida. Existen versiones abreviadas, como el SF-12⁶¹.

El Sickness Impact Profile (SIP) evalúa comportamientos como medida del impacto de la enfermedad sobre el paciente. Consta de 136 ítems agrupados en 12 dominios. Como el SF-36, estos dominios se pueden agrupar en dos categorías: física y psicosocial. La puntuación en este test va de 0 a 100, siendo mayor cuanto peor es la calidad de vida^{44,54,57}. Un problema importante es su extensión y, por tanto, el tiempo necesario para su aplicación^{54,57}.

En cambio, el Euro Quality of Life-5D (EQ-5D) consta solo de 5 ítems y una escala analógica visual para evaluar la salud en general en una escala de 0 a 100, de peor a mejor. El EQ-5D tiene una buena correlación con el SF-36, pero debido a su sencillez ofrece menor precisión que los cuestionarios más largos^{54,57}.

El Nottingham Health Profile (NHP) es otro de los cuestionarios de CVRS más utilizados^{57,58}, consta de 38 ítems agrupados en 8 subescalas o dominios y sería menos sensible que el SF-36 en pacientes con enfermedad poco avanzada⁵⁷.

Recientemente se ha evaluado el análisis de la CVRS en pacientes con cirrosis mediante tests computerizados adaptativos, como el Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) (www.nihpromis.org), con resultados satisfactorios⁶². Estos métodos son instrumentos dinámicos, fáciles de aplicar, no requieren la participación de personal asistencial ya que son realizados on-line por el propio paciente, se pueden ajustar a las características individuales de cada persona y son más aceptados por los pacientes que los tests clásicos.

4.1.2. Cuestionarios específicos

El Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) se diseñó específicamente para evaluar la CVRS en los pacientes con hepatopatía crónica^{34,57}. Consta de 29 ítems agrupados en 6 dominios. La puntuación va de 1 a 7, siendo los valores más altos indicativos de mejor CVRS. Sin embargo, es poco sensible en estadios avanzados de la enfermedad⁵⁷.

El Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL) es otro cuestionario específico para pacientes con hepatopatías que incluye el SF-36 más 76 ítems adicionales, resultando en 12 dominios. Es un test muy largo y por tanto de difícil aplicación⁵⁷. Se ha diseñado una forma corta de este cuestionario que incluye el SF-36 y solo 9 ítems más^{54,57}.

El National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDK) Liver Transplant Database (LTD) es un cuestionario específicamente diseñado para valorar los cambios en la CVRS tras el trasplante hepático⁶³.

En resumen, los cuestionarios más utilizados para evaluar la CVRS en los pacientes con cirrosis son los generales, especialmente el SF-36, mientras que los específicos son menos usados, siendo el CLDQ uno de los más empleados.

Existen versiones validadas para la población española de la mayoría de los cuestionarios⁶⁴⁻⁶⁶. Hay que destacar que estos cuestionarios son básicamente

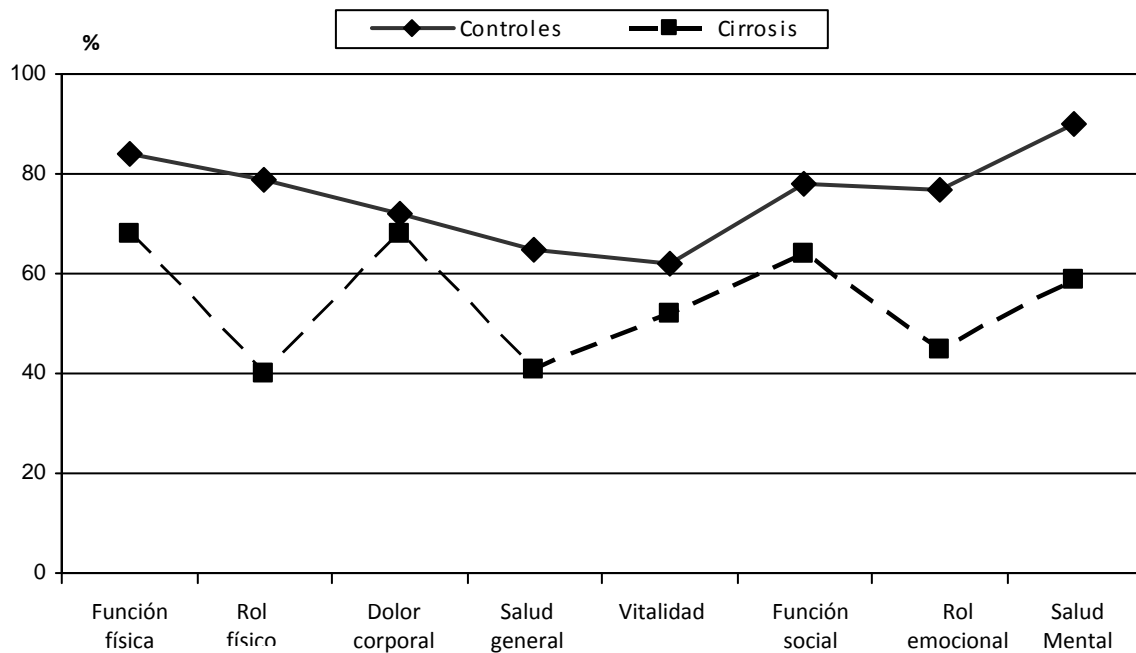
herramientas destinadas a la investigación y que, por ahora, tienen poca implantación en la práctica clínica diaria.

4.2. Calidad de vida en los pacientes con cirrosis

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con cirrosis presentan una CVRS deteriorada respecto a la población sana⁵⁷⁻⁶³. Además, la CVRS no solo está relacionada con el bienestar del paciente, sino que también se ha demostrado que una peor CVRS se asocia con una mayor mortalidad⁶⁷.

Al evaluar qué dominios de la CVRS son los más afectados por la cirrosis, la mayor parte de estudios demuestran una menor CVRS que los controles en la mayoría de los dominios^{58,63} con la excepción del dolor^{58,68} (*Fig.6*).

Fig.6. Diferencias en los diferentes dominios del SF-36 entre controles y pacientes con cirrosis ($p < 0,05$ en todos los dominios excepto en dolor corporal)



Marchesini G, Gastroenterology 2001 [ref.58]

El deterioro en la CVRS que presentan los pacientes con cirrosis no parece depender de la etiología de la cirrosis^{58,68}, si bien algunos estudios han observado mejor CVRS en pacientes con cirrosis de etiología alcohólica abstinentes que en pacientes con cirrosis de otras etiologías³⁴.

Como sería esperable, los pacientes con cirrosis descompensada muestran peor CVRS que los pacientes con cirrosis compensada^{59,68} y la CVRS se deteriora de forma paralela a la función hepática^{58,60}. Sin embargo, mientras que la clasificación Child-Pugh se correlaciona con la CVRS, la puntuación del Model for End-stage Liver Disease (MELD) no parece tener relación⁶⁹, probablemente porque la ascitis y la encefalopatía son

factores especialmente asociados a una peor CVRS^{34,69} y no se incluyen en la puntuación del MELD. En cualquier caso, el grado de insuficiencia hepática determinado por los parámetros analíticos parece estar menos relacionado con la CVRS que las descompensaciones de la cirrosis^{69,70}.

Existen otros factores asociados al deterioro de la CVRS en los pacientes con cirrosis y que suelen estar relacionados con la progresión de la enfermedad, como: la astenia^{57,71-74}, el prurito⁵⁸, los calambres⁷⁵, la anemia³⁴, la hiponatremia⁷⁶, las alteraciones sexuales^{58,77-80} y el deterioro cognitivo o EHM^{34,44}.

La astenia es un síntoma muy frecuente en los pacientes con cirrosis^{57,71-74} y se relaciona con la severidad de la insuficiencia hepática⁷⁴. Puede ser secundaria a factores psicológicos (ansiedad, depresión)⁷⁴, la causa de la cirrosis (VHC, cirrosis biliar primaria)^{73,74}, alteraciones en el metabolismo de la serotonina⁷³ o las consecuencias del estado proinflamatorio característico de la cirrosis sobre el cerebro y la musculatura⁷².

Otros factores relacionados con la astenia son la anemia, la insuficiencia renal y los niveles bajos de cortisol⁷⁴.

Los pacientes con cirrosis sufren con frecuencia prurito de difícil control especialmente secundario a enfermedades colostásicas, y el prurito es uno de los factores asociados a una peor CVRS⁵⁸.

En el estudio de Marchesini y cols.⁵⁸, la presencia de calambres fue el factor más claramente asociado a una peor CVRS. Si bien pueden ser secundarios a alteraciones electrolíticas, más de un 80% de los pacientes con cirrosis y sin estas alteraciones presentarían calambres⁷⁵. Son descritos como muy dolorosos por la mayoría de los pacientes, en más del 50% ocurren más de una vez por semana y afectan especialmente al área gemelar⁷⁵. No se relacionan con la etiología de la cirrosis, el tratamiento diurético o el grado de insuficiencia hepática⁸¹, pero sí con la presencia de ascitis y un mayor deterioro hemodinámico (menor presión arterial media y mayor actividad renina plasmática)⁸².

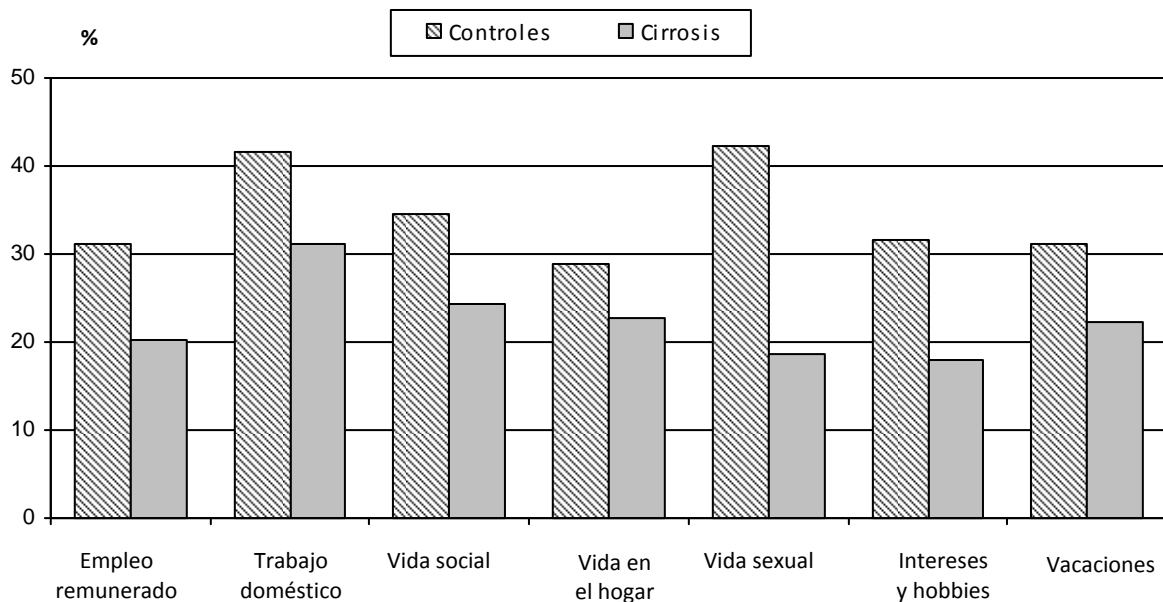
Los pacientes con cirrosis también pueden presentar deterioro de su CVRS por factores más específicos de su enfermedad. Como ya se ha comentado, las descompensaciones previas (ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva)^{59,69}, la presencia de ascitis³⁴, la hiponatremia⁷⁶ o la anemia³⁴ se han asociado a peor CVRS, probablemente por motivos diversos e interrelacionados, entre los que destacarían una insuficiencia hepática más avanzada, una mayor respuesta inflamatoria, el deterioro cognitivo, la astenia y las limitaciones en las actividades de la vida diaria, así como factores psicológicos y los efectos secundarios de los tratamientos⁵⁹.

Los trastornos en la actividad sexual, especialmente la disfunción eréctil, son un factor importante en el deterioro de la CVRS en los pacientes con cirrosis^{58,77-80}. En el estudio de Marchesini y cols.⁵⁸, la actividad sexual fue el aspecto de la vida diaria más afectado en pacientes cirróticos en relación a los controles (*Fig. 7*). Más del

50% de los hombres con cirrosis presentarían disfunción eréctil, siendo ésta más frecuente al aumentar la edad⁷⁹ y progresar la insuficiencia hepática^{77,80}.

Las causas de los trastornos de la vida sexual en los pacientes con cirrosis incluyen la etiología (alcohol, VHC), la malnutrición, la disminución en los niveles de testosterona y el aumento de los estrógenos, las comorbilidades (tabaquismo, diabetes, enfermedad cardiovascular), los efectos de los diferentes tratamientos farmacológicos (antivirales, beta-bloqueantes, espironolactona, inmunosupresores) y aspectos psicológicos⁷⁷⁻⁸⁰.

Fig.7. Aspectos de la vida diaria evaluados mediante el Nottingham Health Profile (NHP) Parte III en controles y pacientes con cirrosis (p<0,001 en todos los aspectos)



Marchesini G, Gastroenterology 2001 [ref.58]

El trasplante hepático se acompaña de mejoría de la disfunción eréctil en algunos pacientes pero aparece en otros, de forma que globalmente la incidencia no varía significativamente^{78,79}.

La implantación de un shunt intrahepático porto-sistémico transyugular (TIPS) se ha asociado a un aumento de los niveles plasmáticos de estrógenos y de la incidencia de disfunción eréctil⁸³.

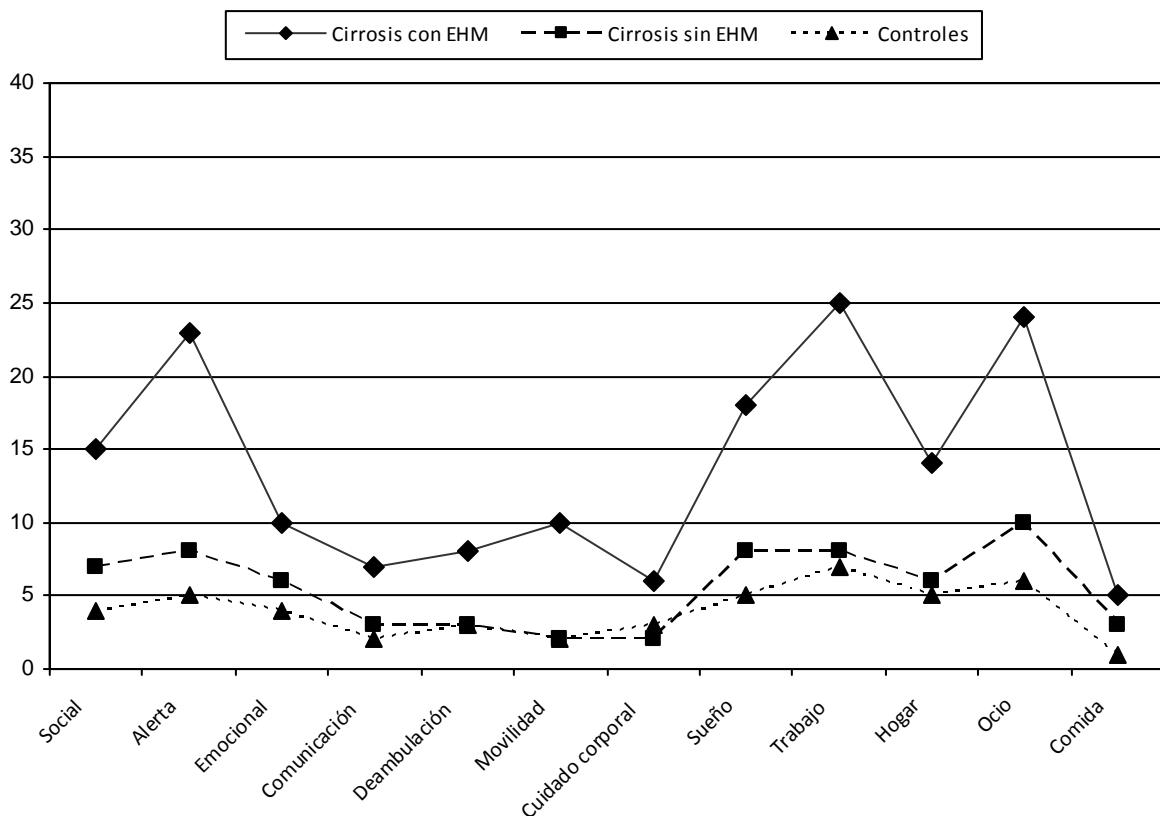
Las alteraciones en la vida sexual de las mujeres con cirrosis han sido poco estudiadas⁷⁹, aunque algunos autores han observado que presentan disfunción sexual con mayor frecuencia que los hombres⁷⁹. El trasplante parece ejercer un efecto más claramente positivo sobre la vida sexual en las mujeres que en los hombres⁷⁸. Sin duda, la alteración en la vida sexual es un problema infravalorado en gran parte por el tabú que representa, tanto para los pacientes como para muchos profesionales sanitarios⁷⁸.

Como se ha comentado anteriormente, los pacientes con cirrosis presentan con frecuencia disfunción cognitiva en un espectro de severidad variable, que comprende desde la EHM hasta el coma²²⁻²⁴.

El deterioro cognitivo determinado mediante tests neuropsicológicos o neurofisiológicos en pacientes sin signos evidentes de encefalopatía aguda o crónica, está asociado a peor CVRS^{34,44}. Es interesante observar que este deterioro cognitivo subclínico o EHM no afecta a todos los dominios de la CVRS por igual.

Efectivamente, en el estudio de Groeneweg y cols.⁴⁴ que comparaba la CVRS en pacientes con y sin EHM, los pacientes con EHM presentaban peores puntuaciones especialmente en dominios como el grado de alerta, relaciones sociales, esfera laboral y ocio, mientras que otros dominios más primarios como comer, cuidado del cuerpo y deambulación estaban menos afectados (Fig.8). Incluso en el dominio de la comunicación había pocas diferencias entre los dos grupos.

Fig.8. Puntuaciones medias en los diferentes dominios del Sickness Impact Profile (SIP) en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática mínima (EHM), pacientes con cirrosis sin EHM y población de referencia. Puntuaciones más altas indican peor calidad de vida ($p \leq 0,01$ entre pacientes con cirrosis y EHM y pacientes con cirrosis sin EHM en todos los dominios)



Groeneweg M, Hepatology 1998 [ref. 44]

Los hallazgos del estudio de Groeneweg y cols.⁴⁴ son, por tanto, coherentes con el hecho de que el deterioro cognitivo subclínico no es detectable durante una conversación o una exploración clínica estándar.

El papel del deterioro cognitivo es un ejemplo de las limitaciones comentadas anteriormente en el estudio de la CVRS. Efectivamente, la cirrosis puede producir deterioro cognitivo, y tanto éste como la cirrosis pueden disminuir la CVRS, siendo difícil diferenciar los efectos de cada uno de ellos⁸⁴.

Finalmente, los efectos secundarios de diversos tratamientos como los diuréticos⁵⁹, los beta-bloqueantes⁵⁹, la lactulosa⁷⁴, los inmunosupresores^{54,63,78} o los antivirales^{57,77}, constituyen un factor que puede contribuir a empeorar la CVRS de estos pacientes.

5. Caídas

5.1. Definición

Según la OMS una caída es: “la consecuencia de cualquier acontecimiento que precipite al paciente al suelo en contra de su voluntad”⁸⁵. El concepto de caída que se utilice es importante porque una definición inapropiada puede favorecer una interpretación equivocada a la hora de analizar este tipo de eventos.

Las caídas constituyen uno de los mayores problemas de salud, especialmente en la población mayor. En los últimos 30 años, el número de publicaciones sobre caídas en diferentes poblaciones (ancianos, personas institucionalizadas u hospitalizadas, pacientes neurológicos, personas mayores que viven solas...) ha ido en aumento⁸⁶.

5.2. Etiología de las caídas

La etiología de las caídas es multifactorial (*Tabla 1*) y corresponde principalmente a causas intrínsecas, que son las debidas a enfermedades neurológicas y cardiovasculares, alteraciones de los sentidos o a fármacos⁸⁶⁻⁹¹; o bien a causas extrínsecas, que son aquellas que dependen de las circunstancias sociales y/o ambientales⁸⁶.

Tabla 1. Factores de riesgo de caídas

Edad
Accidente vascular cerebral
Depresión
Vértigo
Historia previa de caídas
Historia de fracturas previas
Género femenino
Miedo a caer
Niveles altos de actividad física
Niveles bajos de actividad física
Limitaciones en las actividades de la vida diaria
Problemas de movilidad
Pérdida de fuerza
Pérdida de masa muscular
Hipotensión ortostática
Incontinencia urinaria
Uso de psicofármacos
Disminución de la agudeza visual

Modificada de Peeters G, Best Pract Res Clin Rheumatol 2009 [ref.86]

5.3. Clasificación

Algunos estudios clasifican las caídas de acuerdo a las lesiones secundarias a las mismas. En este sentido, se consideran caídas graves aquellas que tienen como resultado una luxación, fractura o traumatismo craneoencefálico⁹². Las caídas que resultan en contusión, laceración y/o hematoma se consideran leves⁹².

Otros autores distinguen entre caídas con resultado de contusión, contusión más herida y fractura⁹³. Además de la clasificación de las caídas según el tipo de lesión, también las personas que sufren caídas pueden clasificarse según la frecuencia con la que se producen éstas. De esta forma podemos distinguir entre^{92,94}:

1. Personas que sufren caídas: definidas por haber presentado una caída en un periodo determinado, que generalmente se considera entre 6 y 12 meses.
2. Personas con caídas repetidas o “caedores múltiples”: definidas por haber presentado 2 o más caídas en los últimos 6 meses.
3. Personas con caídas ocasionales: aquellas personas que se cayeron una única vez durante un período determinado.
4. Personas que no se caen: definidas como las que no sufren caídas en un período determinado.

5.4. Consecuencias de las caídas

Las caídas pueden comportar importantes lesiones y limitaciones en las personas mayores, e incluso pueden llegar a ser fatales. Los problemas principales son físicos, como las fracturas o los traumatismos craneoencefálicos y sus secuelas; pero también psicológicos, como la ansiedad, la depresión y “el miedo a caer”⁸⁶.

Aproximadamente el 30% de las personas mayores de 65 años cae cada año, y de éstas el 5% presenta lesiones mayores como fracturas⁸⁶ y otras consecuencias, y el 2% precisará hospitalización por las caídas⁹²⁻⁹⁴. Además, más del 90% de las fracturas son el resultado de una caída⁸⁶. Por otra parte, las personas mayores que han sufrido una caída suelen tener una evolución funcional peor que las que no se caen⁹⁵. En el estudio de Tinetti y cols.⁹⁵, de todas las personas mayores de 65 años que precisaron hospitalización por una caída, solo la mitad sobrevivió al año.

Por todo lo expuesto anteriormente, las caídas son un problema de salud importante, tanto por su frecuencia como por las consecuencias negativas para los pacientes y sus familias, además de suponer un elevado coste económico y social para la comunidad⁹⁶⁻⁹⁸.

5.5. Evaluación del riesgo de caídas

Dada la trascendencia de las caídas, es importante identificar a aquellas personas con un mayor riesgo de caer, con el fin de poder adoptar estrategias preventivas.

En primer lugar, se debe tener en cuenta la historia previa de caídas, ya que se ha demostrado que es un factor predictivo relevante de futuras caídas⁹⁹. Además, es importante considerar la posible existencia de alteraciones en la marcha, el equilibrio, la fuerza muscular y la agudeza visual, así como el tratamiento con fármacos que pueden favorecer las caídas (betabloqueantes, diuréticos, psicofármacos...)⁹⁹. Por otro lado, también se deben tener en cuenta aspectos hemodinámicos, como los trastornos del ritmo cardíaco, la hipotensión ortostática y los síntomas de carácter vaso-vagal, así como otros aspectos no menos importantes como son el calzado y el estado de los pies⁹⁹.

Para evaluar el riesgo de caídas en diferentes poblaciones y patologías⁹⁹ se han utilizado diversos métodos cuantitativos. Entre los más destacados figuran:

1. Evaluación cronometrada del tiempo de estación unipodal. Se mide la duración máxima del equilibrio manteniéndose sobre un solo pie, sin apoyo y sin separar los brazos. Se permiten como máximo 5 ensayos y la duración máxima es de 30 segundos. Se considera que se debe permanecer al menos 5 segundos con los ojos cerrados¹⁰⁰.
2. Test de Tinetti. Consta de 16 ítems y valora equilibrio estático y dinámico. Permite clasificar a los pacientes en 3 grados: normal, adaptado y anormal⁹⁵.
3. Test de la velocidad de la marcha. Evalúa el tiempo que se necesita para recorrer una distancia de 4 metros. La velocidad se clasifica como rápida ($\geq 1,3$ metros/seg), normal ($\geq 1 - < 1,3$ metros/seg), regular ($\geq 0,6 - < 1,0$ metros/seg), o lenta ($< 0,6$ metros/seg). El test de la velocidad de la marcha se asocia con comorbilidad, fragilidad y deterioro funcional, y es predictor de futuras caídas¹⁰¹⁻¹⁰³.
4. Timed Up & Go test. Este test es una de las pruebas más utilizadas en la práctica clínica para detectar el riesgo de caídas por su sencillez y aplicabilidad. Registra el tiempo que se necesita para levantarse de una silla, andar 3 metros, dar la vuelta y volver a sentarse en la silla sin apoyo de los brazos en un entorno estándar¹⁰⁴ (Fig.9).

Fig.9. Timed Up & Go test



5.6. Relación entre deterioro cognitivo y caídas

El progresivo envejecimiento de la población debido al aumento en la expectativa de vida, se acompaña con frecuencia de deterioro funcional y, por tanto, de discapacidad y dependencia¹⁰⁵. Una proporción elevada de estas limitaciones funcionales viene determinada por el deterioro cognitivo y la presencia de alteraciones en la movilidad¹⁰⁵.

Tanto la marcha como la cognición son dos funciones que han marcado el proceso de la evolución de nuestra especie, y aunque caminar se ha considerado tradicionalmente como un acto automático, hoy en día esta afirmación se considera simplista¹⁰⁶. Caminar es un acto motor muy complejo en el que la coordinación de múltiples sistemas y la función cognitiva jugarían un papel muy importante¹⁰⁵. En los pacientes

con deterioro cognitivo, la ejecución del acto de caminar implicaría una carga extra sobre la función cognitiva¹⁰⁵.

Clásicamente, la presencia de deterioro cognitivo, ya sea o no demencia, se ha asociado con alteraciones del equilibrio estático o trastornos de la marcha directamente relacionados con la gravedad del deterioro cognitivo¹⁰⁷. Recientemente, diversos estudios epidemiológicos han observado que la presencia de alteraciones sutiles en la marcha y el equilibrio pueden ser marcadores precoces de demencia¹⁰⁸.

De todas formas, es importante destacar que los pacientes con deterioro cognitivo pueden mantenerse funcionalmente intactos, pero presentar trastornos subclínicos en la marcha que son difíciles de detectar durante la exploración clínica habitual¹⁰⁵. Estas alteraciones sutiles pueden ponerse de manifiesto mediante las pruebas comentadas anteriormente, como el test de la velocidad de la marcha o el Timed Up & Go Test^{104,105}.

En diversos estudios en población anciana⁹⁰ y en pacientes que han sobrevivido a un accidente vascular cerebral¹⁰⁹, se ha demostrado la relación entre el deterioro cognitivo y una mayor incidencia de caídas. Recientemente, el declive de las habilidades cognitivas, especialmente la función ejecutiva, se ha asociado con un aumento de caídas en personas sanas mayores de 65 años¹¹⁰.

5.7. Relación entre caídas y calidad de vida

Existe una relación entre las caídas y sus consecuencias y secuelas, tanto físicas como psíquicas, como el miedo a caer^{86,111}, y el deterioro de la CVRS del paciente al verse afectada su funcionalidad¹¹²⁻¹¹⁴. Este hecho adquiere mayor relevancia si consideramos que el deterioro en las dimensiones o parámetros de la calidad de vida tiene un alto valor predictivo de mortalidad en pacientes con el diagnóstico de caídas asociadas a fracturas^{115,116}. Sin embargo, las caídas son con frecuencia un problema infravalorado. Uno de los factores que pueden determinar la escasa preocupación por las caídas de los pacientes entre los miembros del equipo de salud, es que las “caídas o accidentes” se entienden como un suceso “normal, casual o inevitable”, debido a factores propios de la edad¹⁰⁵.

No obstante se ha demostrado que las caídas se pueden prevenir. Intervenciones como el suministro de suplementos de vitamina D¹¹⁷, el ejercicio físico^{118,119} o las intervenciones multifactoriales (recomendaciones para el mantenimiento del estado nutricional mediante una dieta adecuada, controlar la seguridad del calzado, evitar el sedentarismo, vigilar el estado del pavimento...) ^{86,118,119}, logran disminuir la incidencia de caídas, especialmente en la población mayor de 65 años.

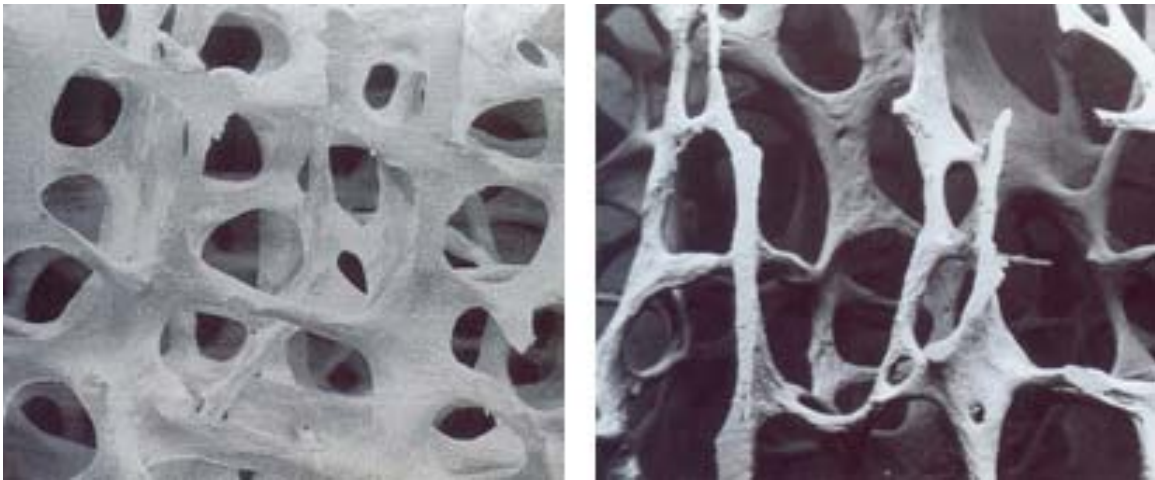
En definitiva, las caídas son un problema de salud pública importante por su elevada incidencia, la gravedad de sus consecuencias y el aumento de la dependencia^{86,92,120}. El

deterioro en la calidad de vida y el impacto familiar, social y económico asociados, son factores relevantes en la trascendencia de las caídas^{96,97,121-123}.

6. Caídas en la cirrosis

Las caídas son particularmente importantes en los pacientes con cirrosis porque tienen más riesgo de fracturas que la población general¹²⁴. Este riesgo se atribuye a la disminución de la masa ósea debido a malnutrición, hipogonadismo e insuficiencia hepática^{86,124,125} (Fig.10).

Fig.10. Diferencias de densidad entre hueso normal (izquierda) y hueso osteoporótico (derecha)



FUENTE: Syllabus American College of Rheumatology

Además, debido a la insuficiencia hepática, la coagulopatía y las alteraciones inmunológicas, entre otros factores, los traumatismos secundarios a caídas son causa de complicaciones y mortalidad en estos pacientes¹²⁶.

En los pacientes con cirrosis coexisten diversos factores que en la población general se ha observado que pueden determinar un mayor riesgo de caídas⁸⁶, como son el deterioro cognitivo, la disminución de la fuerza y la masa muscular, y otras

alteraciones neurológicas (parkinsonismo, atrofia cerebelosa, neuropatía periférica...) ^{26,34,86,127-129}.

Como se ha comentado en los apartados anteriores, las caídas han sido ampliamente estudiadas en otras poblaciones diferentes a los pacientes con cirrosis ⁸⁶⁻⁹⁷.

Sin embargo, a pesar de su potencial importancia, no se había analizado específicamente la incidencia de las caídas en estos pacientes.

En un estudio publicado recientemente (*Anexo III*), hemos analizado de forma retrospectiva la incidencia de caídas en los pacientes con cirrosis y EHM, pacientes con cirrosis sin EHM y un grupo control. Se incluyeron 130 pacientes cirróticos y 43 controles. La EHM fue diagnosticada según los resultados del PHES. Se evaluó la incidencia y el número de caídas en los 12 meses previos al estudio, la gravedad de las lesiones y la necesidad de asistencia sanitaria por caídas mediante un cuestionario específico (*Anexo IV*).

De los 130 pacientes con cirrosis incluidos en el estudio, 45 (34,6%) presentaban EHM (PHES<-4). La proporción de pacientes con EHM que habían presentado caídas (40%) fue mayor que en aquellos sin EHM (12,9%, $p < 0,001$) y que en los controles (11,6%, $p = 0,002$). En los pacientes con EHM hubo una mayor necesidad de asistencia sanitaria en los centros de atención primaria y hospitalización por caídas que en los pacientes sin EHM.

Los pacientes en tratamiento con psicofármacos mostraron una asociación más marcada entre EHM y caídas. El análisis multivariado mostró que la EHM, el antecedente de encefalopatía y el tratamiento con antidepresivos fueron factores independientes asociados a caídas.

II

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con cirrosis presentan con frecuencia deterioro cognitivo subclínico o EHM. Este deterioro cognitivo puede favorecer las caídas, que pueden tener importantes consecuencias en cuanto a lesiones, complicaciones de la cirrosis y disminución de la calidad de vida.

Hasta ahora no se ha estudiado de forma prospectiva la incidencia y las consecuencias de las caídas, ni su relación con el deterioro cognitivo y la calidad de vida en los pacientes con cirrosis.

III

HIPÓTESIS

Las hipótesis planteadas fueron evaluadas en dos estudios que han dado lugar a dos publicaciones (véase Material y Resultados), con un Factor Impacto Global de 13,5.

Hipótesis Estudio I

Los pacientes con cirrosis y deterioro cognitivo evaluado mediante el Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) presentan una mayor incidencia de caídas en el seguimiento prospectivo.

Hipótesis Estudio II

Las caídas y sus secuelas disminuyen la calidad de vida de los pacientes con cirrosis.

IV

OBJETIVOS

Estudio I

Analizar de forma prospectiva el valor predictivo del Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), como instrumento de evaluación del deterioro cognitivo, para identificar a aquellos pacientes con cirrosis con alto riesgo de caídas.

Estudio II

Analizar la relación entre caídas y calidad de vida desde una perspectiva física y mental en los pacientes con cirrosis mediante el cuestionario de calidad de vida SF-36.

MÉTODOS Y RESULTADOS

Estudio I

El deterioro cognitivo en la cirrosis se asocia con las caídas. Estudio prospectivo

**Autores: Soriano G, Román E, Córdoba J, Torrens M, Poca M, Torras X, Villanueva C,
Gich I, Vargas V, Guarner C.**

Introducción

Las caídas son frecuentes entre los pacientes con enfermedades debilitantes y trastornos neurológicos, y pueden tener un impacto grave sobre la salud. El deterioro cognitivo leve asociado a la cirrosis puede aumentar el riesgo de caídas. La identificación de los pacientes en riesgo de caerse puede permitir la aplicación de medidas preventivas.

Objetivo

Analizar de forma prospectiva el valor predictivo del Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), como instrumento para evaluar el deterioro cognitivo, para identificar a aquellos pacientes con cirrosis con alto riesgo de caídas.

Métodos

Ciento veintidós pacientes con cirrosis fueron evaluados en la consulta externa mediante el PHES. Se consideró deterioro cognitivo una puntuación del PHES ≤ -4 .

Se realizó un seguimiento prospectivo cada tres meses durante un año para registrar la incidencia de caídas, la gravedad de las lesiones y las necesidades de atención sanitaria por caídas.

Resultados

Diecisiete de los 42 pacientes (40,4%) con deterioro cognitivo presentaron al menos una caída durante el seguimiento, frente a 5 de 80 pacientes (6,2%) sin deterioro cognitivo ($p<0,001$).

Los pacientes con deterioro cognitivo necesitaron más asistencia sanitaria en general, (23,8% vs 2,5%, $p<0,001$), atención en servicios de urgencias (14,2% vs 2,5%, $p=0,02$) y hospitalización (9,5% vs 0%, $p=0,01$) por caídas que los pacientes sin deterioro cognitivo.

Los pacientes que tomaban tratamiento con psicofármacos ($n=21$) tuvieron una mayor incidencia de caídas, especialmente aquellos con un PHES alterado. En los pacientes sin tratamiento con psicofármacos ($n=101$), la incidencia de caídas fue del 32,4% en pacientes con deterioro cognitivo frente al 7,5% en aquellos sin deterioro cognitivo ($p=0,003$).

En el análisis multivariado, el PHES alterado fue el único factor predictivo independiente de caídas en el seguimiento (OR 10,2, IC 95% 3,4-30,4, $p<0,001$).

La probabilidad de caídas al año de seguimiento fue del 52,3% en pacientes con deterioro cognitivo y del 6,5% en aquellos sin deterioro cognitivo ($p<0,001$).

Artículo original

Soriano G, Román E, Córdoba J, Torrens M, Poca M, Torras X, Villanueva C, Gich I, Vargas V, Guarner C. Cognitive dysfunction is associated with falls. A prospective study. *Hepatology* 2012;55:1922-1930.

Cognitive Dysfunction in Cirrhosis Is Associated With Falls: A Prospective Study

Germán Soriano,^{1,2,3} Eva Román,^{1,4} Joan Córdoba,^{2,3,4} Maria Torrens,⁵ Maria Poca,¹ Xavier Torras,^{1,3}
Càndid Villanueva,^{1,2,3} Ignasi J. Gich,⁶ Víctor Vargas,^{2,3,5} and Carlos Guarner^{1,2,3}

Falls are frequent among patients with debilitating disorders and can have a serious effect on health status. Mild cognitive disturbances associated with cirrhosis may increase the risk for falls. Identifying subjects at risk may allow the implementation of preventive measures. Our aim was to assess the predictive value of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) in identifying patients likely to sustain falls. One hundred and twenty-two outpatients with cirrhosis were assessed using the PHES and were followed at specified intervals. One third of them exhibited cognitive dysfunction (CD) according to the PHES (<-4). Seventeen of the forty-two patients (40.4%) with CD had at least one fall during follow-up. In comparison, only 5 of 80 (6.2%) without CD had falls ($P < 0.001$). Fractures occurred in 4 patients (9.5%) with CD, but in no patients without CD ($P = 0.01$). Patients with CD needed more healthcare (23.8% versus 2.5%; $P < 0.001$), more emergency room care (14.2% versus 2.5%; $P = 0.02$), and more hospitalization (9.5% versus 0%; $P = 0.01$) as a result of falls than patients without CD. Patients taking psychoactive treatment ($n = 21$) had a higher frequency of falls, and this was related to an abnormal PHES. In patients without psychoactive treatment ($n = 101$), the incidence of falls was 32.4% in patients with CD versus 7.5% in those without CD ($P = 0.003$). In the multivariate analysis, CD was the only independent predictive factor of falls (odds ratio, 10.2; 95% confidence interval, 3.4–30.4; $P < 0.001$). The 1-year probability of falling was 52.3% in patients with CD and 6.5% in those without ($P < 0.001$). **Conclusion:** An abnormal PHES identifies patients with cirrhosis who are at risk for falls. This psychometric test may be useful to promote awareness of falls and identify patients who may benefit from preventive strategies. (HEPATOLOGY 2012;55:1922–1930)

Cognitive dysfunction (CD) is frequent in patients with cirrhosis and without signs of overt hepatic encephalopathy (HE).^{1–6} The causes of CD can be the result of multiple issues, including the etiology of cirrhosis (e.g., alcohol and hepatitis C), malnutrition (e.g., vitamin deficiencies), sequels of previous overt HE, or other comorbidities (e.g., small vessel cerebrovascular disease secondary to diabetes mellitus or arterial hypertension or psychoactive treatments).^{1,3,5} CD attributable to liver failure and portal-systemic shunting is

known as minimal HE (MHE).^{1,5,7} Diagnosis is usually based on the presence of CD with a pattern of subcortical disturbance on psychometric testing (e.g., attention impairment and psychomotor slowing) or neurophysiological abnormalities without alternative causes.^{1–6}

It can be difficult to appraise the relative contribution of comorbidities and MHE on CD without excluding patients with comorbidities. However, such exclusion may decrease representativity in daily clinical practice. For this reason, although we believe that CD, in most

Abbreviations: AUROC, area under the receiver operating characteristics curve; BMI, body mass index; CD, cognitive dysfunction; CFF, critical flicker frequency; HE, hepatic encephalopathy; MAP, mean arterial pressure; MELD, model for end-stage liver disease score; MHE, minimal hepatic encephalopathy; PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score; SD, standard deviation; SSRI, selective serotonin-reuptake inhibitors; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; TUG, Timed Up-and-Go Test.

From the ¹Department of Gastroenterology, Institut d'Investigació Biomèdica (IIB) Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ²Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³CIBERhd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁴Escola Universitària d'Infermeria Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁵Liver Unit, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; and ⁶Department of Clinical Epidemiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

Received September 23, 2011; accepted November 30, 2011.

This study was supported by grant 5348/08 from Col·legi Oficial d'Infermeria de Barcelona, Spain. CIBERhd is supported by the Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain.

patients in our study, mainly corresponds to MHE, in the absence of well-established criteria,^{5,7} CD in cirrhosis is more appropriate to describe our population and we preferred therefore to use this term in our study.

CD in cirrhosis has become more relevant in recent years because it has been associated with overt HE,² mortality,^{1,8} worsening in quality of life, and deterioration in daily functioning.^{1,3,9} MHE has a negative effect on driving, and these patients are more predisposed to traffic accidents and violations.^{10,11} Because CD impairs attention and reaction capability,^{1,4} it likely also predisposes patients with cirrhosis to fall, as we observed in a retrospective assessment.¹² However, this association has not yet been prospectively evaluated.

Falls are particularly important in patients with cirrhosis because their risk of fracture is higher than that in the general population.¹³ This risk has been attributed to a decrease in bone mass resulting from malnutrition, hypogonadism, and liver insufficiency,¹⁴ but it could also be a consequence of CD-related falls.¹² Moreover, traumas in patients with cirrhosis are a significant cause of complications and mortality.¹⁵ In addition to the negative consequences for the patient, falls and fractures have implications for the patient's relatives and are an economic and social burden for the community.¹⁶

The Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) consists of a battery of five paper-pencil tests specifically developed for the diagnosis of MHE.^{2,4} PHES is scored from the comparison with nomograms in healthy controls; each negative point represents one standard deviation (1 SD) below the mean of the reference population. A result on the PHES < -4 has been proposed for the diagnosis of MHE.^{2,4}

We designed this study to assess whether, in addition to detecting a cognitive disturbance, the PHES could identify those patients with a higher risk for falls.

Patients and Methods

Patient Selection. One hundred and thirty consecutive outpatients with cirrhosis who visited at two tertiary care hospitals (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain) were included from March 2008 to January 2010.

Cirrhosis was diagnosed by clinical, analytical, and ultrasonographic findings or by liver biopsy. Exclusion criteria were as follows: any hospitalization in the previous month resulting from decompensation of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, active alcohol intake (in the previous 3 months), current overt acute or chronic HE, cognitive impairment (mini-mental Lobo test < 24), neurological disease, inability to perform psychometric tests, marked symptomatic comorbidities (e.g., cardiac, pulmonary, renal, or untreated active depression), or life expectancy less than 6 months. Patients with a follow-up of less than 1 month were excluded from the analysis of the results.

We recorded demographic parameters and clinical and analytical data, such as etiology of cirrhosis, previous decompensations, previous transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS), Child-Pugh score, and model for end-stage liver disease (MELD) score.

We also recorded parameters that influence the predisposition to fall in populations other than patients with cirrhosis. These parameters included serum sodium,¹⁷ mean arterial pressure (MAP),^{17,18} pharmacologic treatment,¹⁷⁻¹⁹ body mass index (BMI),^{18,19} previous falls,^{18,19} degree of comorbidity¹⁷⁻¹⁹ determined by the modified Charlson scale,²⁰ visual acuity assessed by Snellen's test,²¹ and walking problems.¹⁷

Neuropsychological Testing

PHES. The PHES includes a neuropsychological battery composed of five different paper-pencil tests: Number Connection Test A and B; Line Tracing Test; Serial Doting Test; and Digit Symbol Test.⁴ This battery detects changes in attention and psychomotor speed, which are the areas most affected by HE. We used the computer program of the Red Española de Encefalopatía Hepática (available at: www.redeh.org). The PHES has been validated for the Spanish population, and results were adjusted for age and educational level.²² Patients were considered to have CD when the PHES score was < -4 points.^{2,4,22}

Critical flicker frequency. Critical flicker frequency (CFF) is a computerized test to detect MHE in patients with cirrhosis. In our study, CFF was performed as a complementary test. A portable, battery-powered analyzer (Hepatonorm Analyzer; R&R Medi-Business Freiburg GmbH, Freiburg, Germany) was

Address reprint requests to: Germán Soriano, M.D., Ph.D., Department of Gastroenterology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Mas Casanovas, 90, 08041 Barcelona, Spain. E-mail: gsoriano@santpau.cat; fax: +34 93 556 5608.

Copyright © 2012 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

View this article online at wileyonlinelibrary.com.

DOI 10.1002/hep.25554

Potential conflict of interest: Nothing to report.

This Article first published online ahead of print on 04 April 2012. The data on page 1927 has since been updated: "These data confirm our previous retrospective study, in which patients with cirrhosis and PHES < -4 reported a higher incidence of falls during the previous year than patients with PHES > 0 or equal to -4 and controls."

used. In this method, an intermittent red light gradually decreases the initially high-frequency pulse (60 Hz), and when the patient perceives that the light turns from steady to flickering, the frequency at which the patient perceives this change is recorded as the CFF value.² The procedure was repeated five times to ensure patient understanding. The test was then repeated 10 times, and mean \pm SD values were calculated for each patient. CFF was measured in a quiet, semidarkened room to avoid interferences. CFF was not performed in patients with visual defects that precluded accurate performance of the procedure.

Falls. After the PHES and CFF tests were performed, falls were assessed by phone interviews with patients every 3 months during a 1-year follow-up.²³⁻²⁵ The researcher who performed the interview was blinded to the presence or not of CD. Interviews were specifically addressed to determine the incidence and characteristics of falls based on a previously described questionnaire.¹⁹ Patients' medical records were revised to check and complete the information given by patients and relatives.

To define falls, we used the World Health Organization definition as follows: "A fall is an event which results in a person coming to rest inadvertently on the ground or floor or other lower level."²⁶ The incidence of falls and the mean number of falls per patient were determined. Severity of injuries and the healthcare needed for falls were also recorded. Fall injuries were classified as contusion, wound, or fracture.^{12,27} Healthcare needed was classified as primary care, emergency room care, or hospitalization.^{12,28} We also recorded the duration of hospitalization resulting from falls and whether or not patients presented with decompensation of cirrhosis during this admission. Falls were analyzed by comparing patients with cirrhosis and with CD to those without CD, and we evaluated the characteristics of patients according to whether or not they presented with falls during the follow-up.

Timed Up-and-Go Test and Orthostatic Hypotension. The last 31 patients included in the study completed the Timed Up-and-Go Test (TUG) and were evaluated for the presence of orthostatic hypotension immediately after the PHES and CFF tests were performed. The TUG can be used to assess the risk of falls.²⁹ The test determines the time needed to get up from a chair, walk 3 meters, turn around, and walk back to sit down again without support and in a standardized environment.²⁹ To assess orthostatic hypotension, blood pressure was measured twice before this test: first with the patient seated and then after standing up. Orthostatic hypotension was defined as a

decrease in systolic blood pressure of at least 20 mmHg or a decrease in diastolic blood pressure of at least 10 mmHg within 3 minutes of standing.³⁰

Statistical Analysis. Patients with CD were compared with those without CD and patients with falls were compared with those without falls, using Fisher's exact test for categorical variables and the Student's *t* test and Mann-Whitney's U test for quantitative variables. Parameters that reached statistical significance in the univariate analysis were included in a multivariate analysis by logistic regression to identify the independent factors associated with falls. We used a forward stepwise selection procedure with Wald's test to determine the best model. The predictive ability of the resulting model was evaluated using the area under the receiver operating characteristics curve (AUROC). Probability curves were obtained by the Kaplan-Meier method and were compared using the log-rank test. Correlations were assessed by Spearman's test. Results are presented as mean \pm SD or frequencies. Calculations were performed with the SPSS Statistical Package (version 18.0, 2006; SPSS, Inc., Chicago, IL). A *P* value of <0.05 was considered statistically significant.

The study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the research ethics committee. All patients gave written consent to be included in the study after receiving appropriate information.

Results

Eight of the one hundred and thirty outpatients with cirrhosis initially included in the study were excluded, because follow-up was less than 1 month. The final study sample thus included 122 patients. Mean age in the whole series at inclusion in the study was 63.0 ± 10.1 years, 77 of 122 patients (63.1%) were male, the etiology of cirrhosis was alcohol in 68 of 122 (55.7%), mean Child-Pugh score was 6.2 ± 1.5 , 106 of 122 (86.8%) had decompensated cirrhosis, 26 of 122 (21.3%) presented with mild ascites, and no patients showed signs of HE. Thirty-one of one hundred and twenty-two patients (25.4%) had a previous episode of overt HE, and 21 of 122 (17.2%) were taking psychoactive treatment.

CD. Forty-two of the one hundred and twenty-two patients (34.4%) had CD (i.e., PHES <-4), and 80 (65.5%) did not. Table 1 shows the characteristics of patients in each group. Patients with CD were older and they were more frequently women. They had more advanced liver insufficiency, more previous episodes of HE, more previous TIPS, lower levels of hemoglobin

Table 1. Clinical and Analytical Characteristics of Patients With and Without CD (PHES <−4)

Characteristics	CD (n = 42)	No CD (n = 80)	P Value
Age (years)	66.7 ± 8.8	61.8 ± 10.3	0.003
Gender (male/female)	18 (42.9)/24 (57.1)	59 (73.8)/21 (26.3)	0.001
Child-Pugh score	6.6 ± 1.5	6.0 ± 1.4	0.04
MELD score	11.5 ± 3.5	11.3 ± 3.5	0.78
Etiology of cirrhosis			0.07
Alcohol	18 (42.9)	50 (62.5)	
Virus	18 (42.9)	22 (27.5)	
Alcohol+virus	2 (4.8)	6 (7.5)	
Other	4 (9.5)	2 (2.5)	
TIPS	6 (14.3)	2 (2.5)	0.02
Decompensated cirrhosis	39 (92.9)	67 (83.8)	0.25
Previous encephalopathy	17 (40.5)	14 (17.5)	0.008
Previous ascites	38 (90.5)	61 (76.3)	0.08
Previous variceal bleeding	12 (28.6)	20 (25)	0.67
Presence of ascites	14 (33.3)	12 (15)	0.03
Hemoglobin (g/L)	121.2 ± 20.4	133.5 ± 18.7	0.001
Serum sodium (mmol/L)	137.3 ± 4.2	139.0 ± 3.0	0.02
MAP (mmHg)	89.4 ± 14.6	91.7 ± 15.2	0.44
Diuretics	32 (76.2)	53 (66.3)	0.30
Beta-blockers	16 (38.1)	38 (47.5)	0.34
Nitrates	2 (4.8)	12 (15)	0.13
Lactitol or lactulose	19 (45.2)	14 (17.5)	0.002
Psychoactive drugs*	8 (19)	13 (16.3)	0.80
Antidepressants	8 (19)	3 (3.8)	0.008
Sedatives	5 (11.9)	13 (16.3)	0.60
CFF (Hz)	38.8 ± 5.7 (n = 28)	43.1 ± 5.2 (n = 65)	0.001
BMI (kg/m ²)	25.4 ± 4.7	26.6 ± 5.3	0.21
Previous falls	17 (40.5)	9 (11.3)	<0.001
Diabetes	20 (47.6)	23 (28.8)	0.04
Degree of comorbidity†	0.78 ± 0.72	0.58 ± 0.74	0.15
Severe deficit of visual acuity‡	5 (11.9)	3 (3.8)	0.12
Walking problems§	7 (16.7)	6 (7.5)	0.13

Results are expressed as number of patients (%) or mean ± SD.

*Number of patients taking sedatives and/or antidepressants. Five patients with CD and 3 patients without CD were taking both sedatives and antidepressants.

†Modified Charlson index.

‡<3 of 10 using decimal Snellen number chart.

§Use of any walking-aid device.

and serum sodium, more previous falls, and a higher incidence of diabetes. Furthermore, in this group, more patients had ascites and more were taking nonabsorbable disaccharides and antidepressants. CFF was performed in 93 patients (28 with CD and 65 without CD) and was more impaired in the former.

In the subgroup of patients that completed the TUG, those with CD (n = 12) took longer to perform the test than those without CD (n = 19) (15.2 ± 4.5 versus 12.3 ± 2.6 seconds; *P* = 0.06). Orthostatic hypotension was present in 1 of 12 (8.3%) patients with CD and in 2 of 19 (10.5%) patients without CD (*P* = 1.0).

Falls. Mean follow-up was 9.5 ± 3.7 months in patients with CD and 11.2 ± 2.1 in patients without

CD (*P* = 0.008). This difference was the result of a higher mortality in patients with CD (10 of 42 [23.8%] versus 3 of 80 [3.8%]; *P* = 0.001). The incidence of falls during the follow-up is shown in Fig. 1. The percentage of patients who presented at least one fall during follow-up was higher in patients with CD (17 of 42; 40.4%) than in patients without CD (5 of 80; 6.2%) (*P* < 0.001). The total number of falls was 32 in patients with CD and 6 in those without CD. The mean number of falls per patient was therefore higher in CD patients than in non-CD patients (0.76 ± 0.21 versus 0.08 ± 0.30; *P* = 0.003). No patient fell during an episode of overt HE.

Figure 2A shows the type of injuries resulting from falls. Patients with CD had a higher incidence of both mild injuries (e.g., contusions) and severe injuries (e.g., fractures) than those without CD. In patients with CD, there were 23 contusions in 14 patients, 3 wounds in 2 patients, and 6 fractures in 4 patients. In patients without CD, there were 5 contusions in 4 patients, 1 wound in 1 patient, and no fractures. The 6 fractures in CD patients were 1 Colles, 1 femur, 1 costal, 1 vertebral, and 2 humerus fractures. Surgery was only required for the patient with the femur fracture.

Figure 2B shows healthcare requirements as a consequence of falls. Patients with CD required healthcare resulting from falls more often than patients without CD (10 of 42 [23.8%] versus 2 of 80 [2.5%]; *P* < 0.001). Considering the type of medical care needed, patients with CD required more emergency room care and more hospitalizations than patients without CD. In patients with CD, 10 patients needed healthcare resulting from falls in 12 episodes of fall: 1 patient needed primary care in 1 episode, 6 patients needed emergency room care in 6 episodes, and 4 patients

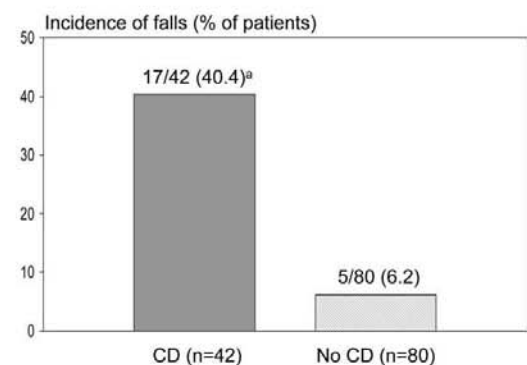


Fig. 1. Incidence of falls in patients with and without CD. Results are expressed as number of patients (%). **P* < 0.001 with respect to patients without CD.

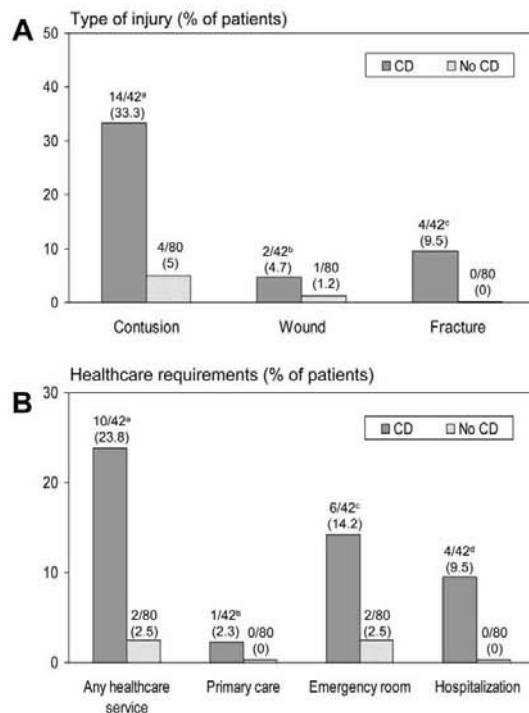


Fig. 2. (A) Type of injuries resulting from falls in patients with and without CD. ^a $P < 0.001$, ^b $P = 0.27$; ^c $P = 0.01$ with respect to patients without CD. (B) Healthcare requirements resulting from falls in patients with and without CD. ^a $P < 0.001$, ^b $P = 0.34$, ^c $P = 0.02$; ^d $P = 0.01$ with respect to patients without CD. Results are expressed as number of patients (%).

needed hospitalizations in 5 episodes. In patients without CD, 2 patients needed healthcare resulting from falls in 2 episodes of fall, both attended in the emergency room. If a patient had several types of healthcare requirements as a result of one episode of fall, we considered only the most complex.

Two of the four patients with CD who were hospitalized as a result of falls developed decompensation of cirrhosis during admission (1 encephalopathy and 1 ascites). In contrast, no patient without CD required hospitalization as a result of falls. The total number of days of hospitalization as a result of falls was 54 for the 42 patients with CD and 0 for the 80 patients without CD. The mean number of days of hospitalization as a result of falls per patient was 1.29 ± 4.6 in patients with CD versus 0 ± 0 in patients without CD ($P = 0.08$).

Table 2 shows the relationship between falls and CD, stratified by age, gender, treatment with psychoactive drugs (e.g., antidepressants and/or sedatives), compensated versus decompensated cirrhosis, and previous

HE. Patients who presented with CD fell more than those without CD, considering patients on psychoactive treatment and also patients not taking these drugs. When analyzing only patients with CD, patients taking psychoactive drugs fell more than patients who were not taking these treatments. In patients younger than 65 years old and patients without previous overt HE, the incidence of falls was also significantly higher in patients with CD than in those without.

Table 3 shows the characteristics of patients who fell and patients who did not. In the univariate analysis, among patients who fell during follow-up, there were more women, CD was more frequent, the PHES score was lower, and more patients took antidepressant treatment than in patients who did not fall.

Multivariate analysis, including gender, antidepressant treatment, and cognitive dysfunction, showed that CD (odds ratio, 10.2; 95% confidence interval, 3.4–30.4; $P < 0.001$) was the only independent factor associated with falls during follow-up; the area under the receiver operating characteristics curve (AUROC) was 0.76 ($P < 0.001$). Figure 3 shows that the 1-year probability of falling was higher in patients with CD (52.3%) than in patients without (6.5%) ($P < 0.001$).

In the subgroup of patients that completed the TUG, the test took longer to complete in patients with falls ($n = 11$) than in patients without falls ($n = 20$) ($15.6 \pm$

Table 2. Incidence of Falls in Patients With and Without CD (PHES ≤ -4) Stratified by Age, Gender, Psychoactive Treatment, Compensated versus Decompensated Cirrhosis, and Previous Encephalopathy

	CD (n = 42)	No CD (n = 80)	P Value
Age			
<65 years (n = 65)	7/13 (53.8)	2/52 (3.8)	<0.001
≥ 65 years (n = 57)	10/29 (34.5)	3/28 (10.7)	0.05
Gender			
Male (n = 77)	4/18 (22.2)	4/59 (6.8)	0.08
Female (n = 45)	13/24 (54.2)	1/21 (4.8)	<0.001
Psychoactive drugs			
Yes (n = 21)	6/8 (75)*	0/13 (0)	0.001
No (n = 101)	11/34 (32.4)	5/67 (7.5)	0.003
Antidepressant treatment			
Yes (n = 11)	6/8 (75)†	0/3 (0)	0.06
No (n = 111)	11/34 (32.4)	5/77 (6.5)	0.001
Compensated vs. decompensated			
Compensated (n = 16)	1/3 (33.3)	1/13 (7.7)	0.35
Decompensated (n = 106)	16/39 (41)	4/67 (6)	<0.001
Previous encephalopathy			
Yes (n = 31)	5/17 (29.4)	1/14 (7.1)	0.18
No (n = 91)	12/25 (48)	4/66 (6.1)	<0.001

Results are expressed as number of patients (%).

* $P = 0.04$ with respect to patients with CD and no psychoactive drugs.

† $P = 0.04$ with respect to patients with CD and no antidepressants.

P value was nonsignificant in the remaining comparisons of stratification groups, both in patients with CD and in patients without CD.

Table 3. Clinical and Analytical Data of Patients According to Whether They Presented Falls or Not

	Falls (n = 22)	No Falls (n = 100)	P Values
Age (years)	66.6 ± 8.5	62.2 ± 10.3	0.06
Gender (male/female)	8 (36.4)/14 (63.6)	69 (69)/31 (31)	0.007
Child-Pugh score	6.4 ± 1.5	6.1 ± 1.4	0.51
MELD score	11.5 ± 3.5	11.3 ± 3.5	0.80
Etiology			0.26
Alcohol	10 (45.5)	58 (58)	
Virus	11 (50)	29 (29)	
Alcohol+virus	1 (4.5)	7 (7)	
Other	0 (0)	6 (6)	
TIPS	1 (4.5)	7 (7)	1.0
Decompensated cirrhosis	20 (90.9)	86 (86)	0.73
Previous encephalopathy	6 (27.3)	25 (25)	0.79
Previous ascites	18 (81.8)	81 (81)	1.0
Previous variceal bleeding	4 (18.2)	28 (28)	0.43
Presence of ascites	8 (36.4)	18 (18)	0.08
Hemoglobin (g/L)	125.3 ± 18.9	130.2 ± 20.3	0.30
Serum sodium (mmol/L)	137.5 ± 4.4	138.6 ± 3.3	0.17
MAP (mmHg)	91 ± 15.2	90.9 ± 15.0	0.97
Diuretics	16 (72.7)	69 (69)	0.80
Beta-blockers	14 (63.6)	40 (40)	0.058
Nitrates	0 (0)	14 (14)	0.07
Lactitol or lactulose	9 (40.9)	24 (24)	0.11
Psychoactive drugs*	6 (27.3)	15 (15)	0.21
Antidepressants	6 (27.3)	5 (5)	0.005
Sedatives	4 (18.2)	14 (14)	0.73
CFF (Hz)	40.2 ± 6.4 (n = 16)	42.1 ± 5.8 (n = 77)	0.22
CD (PHES < -4)	17 (77.3)	25 (25)	<0.001
PHES score	-5.5 ± 3.6	-2.3 ± 3.2	<0.001
BMI (kg/m ²)	25.7 ± 4.7	26.3 ± 5.2	0.67
Previous falls	8 (36.4)	18 (18)	0.08
Diabetes	10 (45.5)	33 (33)	0.32
Degree of comorbidity†	0.81 ± 0.75	0.61 ± 0.74	0.27
Severe deficit of visual acuity‡	2 (9.1)	6 (6)	0.63
Walking problems§	3 (13.6)	10 (10)	0.70

Results are expressed as number of patients (%) or mean ± SD.

*Number of patients taking sedatives and/or antidepressants. Four patients with falls and 4 patients without falls were taking both sedatives and antidepressants.

†Modified Charlson index.

‡<3 of 10 using decimal Snellen number chart.

§Use of any walking-aid device.

4.4 versus 12.3 ± 2.6 seconds; $P = 0.03$). Orthostatic hypotension was present in 0 of 11 patients who fell and in 3 of 20 (15%) who did not fall ($P = 0.53$).

Figure 4 shows the total number of patients and the number of patients who fell for each PHES value. Falls began to occur especially at -5 points, but the incidence did not increase in parallel with worsening of the PHES score. Moreover, considering patients with CD (i.e., PHES < -4), there was no correlation between PHES score and the number of falls ($r = -0.08$; $P = 0.60$), and PHES score was similar in patients who fell ($n = 17$) and in those who did not fall ($n = 25$) (-7.1 ± 2.0 versus -7.0 ± 1.7 ; $P = 0.76$).

Discussion

This is the first prospective study showing that CD defined by an impaired PHES is a predictive factor of falls in outpatients with cirrhosis. Patients with CD had an incidence of falls of 40.4%, in contrast with patients without CD who had an incidence of 6.2%. Moreover, the probability of CD patients falling was 52.3% at 1-year follow-up. These data confirm our previous retrospective study, in which patients with cirrhosis and PHES < -4 reported a higher incidence of falls during the previous year than patients with PHES > or equal to -4 and controls.¹²

In agreement with previous data, in the present study, one third of patients had CD,¹⁻³ and this condition was associated with factors such as age,³¹ the degree of liver insufficiency,³² previous episodes of overt HE,^{32,33} TIPS,³⁴ hyponatremia,³⁵ or CFF results.²

In populations other than patients with cirrhosis, mainly in elderly people and patients with neurological diseases, predisposition to falling has been related to a wide range of factors, including age, gender, previous falls, hyponatremia, hypotension, pharmacological treatment, degree of comorbidity, impairment in visual acuity, walking problems, or BMI.^{17-19,21} We assessed most of these factors in the present study, and comparing patients who fell to patients who did not, we found statistical differences only in gender, antidepressant treatment, and CD assessed by the PHES. However, the multivariate analysis identified CD as the only independent predictive factor of falls. Interestingly, the higher incidence of falls in patients with PHES < -4 was also evident when we analyzed only patients below 65 years old, patients without psychoactive treatment, and patients without previous overt encephalopathy. These data strongly support the association of CD with falls in patients with cirrhosis.

A clear relationship between treatment with selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRIs) and falls and fractures has been described in the general population.¹⁷⁻¹⁹ In our study, antidepressant treatment was a factor associated with CD and also with falls. This association might have been favored by the effects of SSRIs on serotonin metabolism³⁶ and the impaired hepatic clearance of these drugs³⁷ in the setting of cirrhosis. Because patients with CD taking psychoactive medication showed the highest incidence of falls, we hypothesize that CD related to cirrhosis and treatment with psychoactive drugs may have a cumulative effect on predisposition to falling.

In the present study, the incidence of falls was higher in women than in men. This gender difference has also

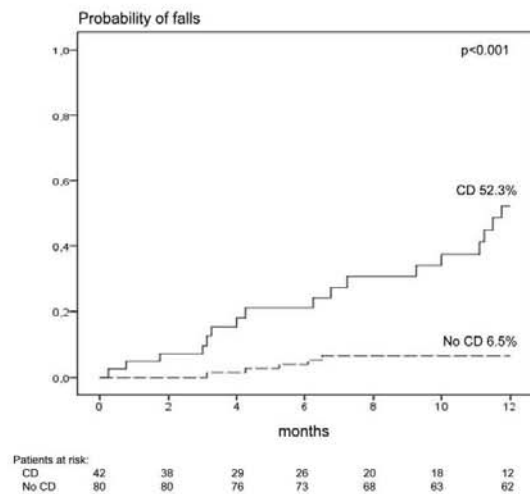


Fig. 3. One-year probability of presenting falls in patients with CD and patients without CD.

been observed in the general population^{18,19,38} and is thought to be related to lower muscle strength and speed of muscle contraction in women.³⁹ Moreover, in our study, CD was more frequent in women than in men. This could also have contributed to this finding.

The precise mechanisms by which an impaired PHES is associated with falls are not known. They could be related to cognitive impairment in cirrhosis, mainly affecting attention, visuomotor coordination, psychomotor speed, and reaction times.^{1,4,6,12} Such a relationship between cognitive impairment and falls has been observed in elderly patients¹⁷ and in stroke survivors.⁴⁰ However, in our study, there was no relationship between incidence and number of falls per patient and severity of PHES impairment when considering only patients with CD according to PHES < -4 . Moreover, CFF was not statistically different between patients who fell and those who did not. CFF mainly measures attention and reaction capability.^{2,3,4} These findings suggest that the main cause for predisposition to falling is not CD assessed by the PHES, but a coincident neuromuscular disturbance.

One possibility is that the higher incidence of falls in patients with altered PHES might be related to parkinsonism associated with cirrhosis.^{41,42} Parkinsonism in patients with cirrhosis is frequent and related to cognitive impairment and worsening in daily-life activities.⁴¹ In the present study, extrapyramidal signs were not specifically assessed. However, we evaluated the TUG in a subgroup of patients, and those with falls took longer to perform the test. This tool is used to assess the risk of falls, and scores are higher when gait and balance disor-

ders are present,²⁹ as in patients with Parkinson's disease.⁴³ This finding supports the possible role of parkinsonism in the predisposition of patients with CD to fall.

Falls in patients with cirrhosis could also be the result of decreased muscle strength.^{18,44} Although muscular function was not evaluated in the present study, muscle weakness is frequent in patients with cirrhosis and has been associated with cognitive impairment.⁴⁵ A recent retrospective study has shown that patients with primary biliary cirrhosis in the noncirrhotic stage fell more than controls, and falling was associated with impairment in lower limb strength.⁴⁶

When we analyzed the severity of injuries and the healthcare requirements resulting from falls, we observed that the incidence of severe injuries and the need for hospital care were both significantly higher in patients with CD than in those without. In patients with CD, 9.5% sustained a fracture and one quarter of them required hospital care as a consequence of a fall. These data suggest that patients with CD are prone not only to falls resulting in mild injuries, but also, at least in the same proportion, to severe injuries. This also avoids, in part, the bias that could result from the method used to assess the incidence of falls in the present study. The method of periodic interview is widely used to evaluate the occurrence of falls in populations other than patients with cirrhosis,²³⁻²⁵ but some falls could be missed if the patients do not remember them when the interview is administered.^{23,28} This bias is minimized when we assess falls that cause severe injuries because these are more difficult for the patients and their relatives to forget. Furthermore, they are recorded on the clinical records.

Considering the importance of falls in patients with cirrhosis and CD, it seems reasonable to develop strategies addressed at their prevention. These strategies

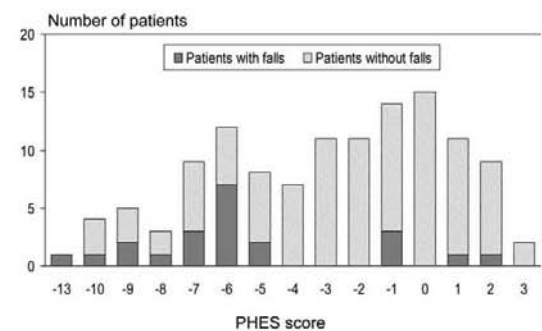


Fig. 4. Number of patients who presented falls or not in each specific PHES result.

should include promoting the use of the PHES to identify patients at risk of falls, consider treating CD with antibiotics, such as rifaximin,⁴⁷ nonabsorbable disaccharides,⁴⁸ or probiotics,⁴⁹ and also the rational use of psychoactive drugs.^{18,19} In the general population, multifactorial interventions (including recommendations for precautions in daily life), exercise to increase muscle strength and balance, and vitamin D supplements have proven useful in preventing falls.⁵⁰ These measures could also be helpful in cognitive-impaired patients with cirrhosis.

We conclude that CD identified by an impaired PHES is a factor associated with falls in patients with cirrhosis. Falls in these patients are a significant cause of morbidity and healthcare requirements. Further studies are warranted to address the mechanisms implicated in this predisposition and to design preventive strategies.

Acknowledgment: The authors thank Carolyn Newey for her English language revision.

References

- Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance, and recommendations. *J Hepatol* 2005;42:S45-S53.
- Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramírez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *HEPATOLOGY* 2007;45:879-885.
- Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008;14:3609-3615.
- Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768-773.
- Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54:1030-1040.
- Schiff S, Vallesi A, Mapelli D, Orsato R, Pellegrini A, Umiltà C, et al. Impairment of response inhibition precedes motor alteration in the early stage of liver cirrhosis: a behavioral and electrophysiological study. *Metab Brain Dis* 2005;20:381-392.
- Bajaj JS, Córdoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, Morgan MY. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739-747.
- 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.
- Les I, Doval E, Flavià M, Jacas C, Cárdenas G, Esteban R, et al. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:221-227.
- Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Saedian K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1903-1909.
- Bajaj JS, Saedian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *HEPATOLOGY* 2009;50:1175-1183.
- Román E, Córdoba J, Torrens M, Torras X, Villanueva C, Vargas V, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol* 2011;106:476-482.
- Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990;31:82-87.
- Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *HEPATOLOGY* 2007;46:1271-1278.
- Cohen SM, Te HS, Levitsky J. Operative risk of total hip and knee arthroplasty in cirrhotic patients. *J Arthroplasty* 2005;20:460-466.
- Pike C, Birnbaum HG, Schiller M, Sharma H, Burge R, Edgell ET. Direct and indirect costs of non-vertebral fracture patients with osteoporosis in the US. *Pharmacoeconomics* 2010;28:395-409.
- Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Deccaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008;101:583-588.
- Peeters G, van Schoor NM, Lips P. Fall risk: the clinical relevance of falls and how to integrate fall risk with fracture risk. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:797-804.
- Kerse N, Flicker L, Pfaff JJ, Draper B, Lautenschlager NT, Sim M. Falls, depression, and antidepressants in later life: a large primary care appraisal. *PLoS One* 2008;3:e2423.
- Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992;117:1003-1009.
- Harwood RH. Visual problems and falls. *Age Ageing* 2001;30 (Suppl 4):13-18.
- Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo J, Fernández A, Flavià M; Red Nacional de Investigación de Encefalopatía Hepática. [Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy]. [Article in Spanish] *Med Clin (Barc)* 2006;127:246-249.
- Hauer K, Lamb SE, Jorstad EC, Todd C, Becker C. Systematic review of definitions and methods of measuring falls in randomised controlled fall prevention trials. *Age Ageing* 2006;35:5-10.
- Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing* 2004;33:45-51.
- Armstrong AL, Osborne J, Coupland CA, Macpherson MB, Bassey EJ, Wallace WA. Effects of hormone replacement therapy on muscle performance and balance in post-menopausal women. *Clin Sci* 1996;91:685-690.
- World Health Organization. Falls. Violence and injury prevention and disability department. Available at: www.who.int/violence_injury_prevention/other_injury/falls/en/index.html. Accessed on March 20, 2008.
- Fischer ID, Krauss MJ, Dunagan WC, Birge S, Hirsch E, Johnson S, et al. Patterns and predictors of inpatient falls and fall-related injuries in a large academic hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:822-827.
- Gates S, Fisher JD, Cooke MW, Carter YH, Lamb SE. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:130-133.
- Viccaro LJ, Perera S, Studenski SA. Is timed up and go better than gait speed in predicting health, function, and falls in older adults? *J Am Geriatr Soc* 2011;59:887-892.
- Medow MS, Stewart JM, Sanyal S, Mumtaz A, Sica D, Frishman NH. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiol Rev* 2008;16:4-20.
- Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, Hop WC, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *HEPATOLOGY* 1996;24:556-560.
- Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748-753.

33. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332-2340.
34. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *HEPATOLOGY* 2002;35:357-366.
35. Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E, Mapelli D, Angeli P, Iemolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37-45.
36. Lozeva V, Montgomery JA, Tuomisto L, Rochelcau B, Pannunzio M, Huet PM, et al. Increased brain serotonin turnover correlates with the degree of shunting and hyperammonemia in rats following variable portal vein stenosis. *J Hepatol* 2004;40:742-748.
37. Schlatter C, Egger SS, Tchambaz L, Krähenbühl S. Pharmacokinetic changes of psychotropic drugs in patients with liver disease: implications for dose adaptation. *Drug Saf* 2009;32:561-578.
38. Stevens JA, Sogolow ED. Gender differences for non-fatal unintentional fall related injuries among older adults. *Inj Prev* 2005;11:115-119.
39. Schultz AB, Ashton-Miller JA, Alexander NB. What leads to age and gender differences in balance maintenance and recovery? *Muscle Nerve Suppl* 1997;5:S60-S64.
40. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Higher incidence of falls in long-term stroke survivors than in population controls: depressive symptoms predict falls after stroke. *Stroke* 2002;33:542-547.
41. Jover R, Compañy L, Gutiérrez A, Lorente M, Zapater P, Poveda MJ, et al. Clinical significance of extrapyramidal signs in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:659-665.
42. Burkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, Spahr L. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: a distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Arch Neurol* 2003;60:521-528.
43. Mak MK, Pang MY. Balance confidence and functional mobility are independently associated with falls in people with Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256:742-749.
44. Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1121-1129.
45. Córdoba J, Flavià M, Jacas C, Saucedo S, Esteban JL, Vargas V, et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 2003;39:231-238.
46. Frith J, Kerr S, Robinson L, Elliott C, Ghazala C, Wilton K, et al. Primary biliary cirrhosis is associated with falls and significant fall related injury. *QJM* 2010;103:153-161.
47. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saecian K, Wegelin JA, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011;140:478-487.
48. 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;45:549-559.
49. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *HEPATOLOGY* 2004;39:1441-1449.
50. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010;153:815-825.

Estudio II

Las caídas y el deterioro cognitivo disminuyen la calidad de vida de los pacientes con cirrosis

Autores: Román E, Córdoba J, Torrens M, Guarner C, Soriano G.

Introducción

Las caídas son frecuentes en los pacientes con cirrosis y deterioro cognitivo, y pueden disminuir la calidad de vida.

Objetivo

Analizar la relación entre caídas y calidad de vida desde una perspectiva física y mental en los pacientes con cirrosis mediante el cuestionario de calidad de vida SF-36.

Métodos

En 118 pacientes con cirrosis seleccionados en la consulta externa se evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), agrupando los ocho dominios en componente físico y componente mental. La incidencia de caídas en los 12 meses previos antes del estudio fue evaluada mediante un cuestionario específico.

Para evaluar el deterioro cognitivo se utilizó el Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES). Se consideró deterioro cognitivo si el PHES era <-4 puntos. La calidad de vida se comparó entre los pacientes con y sin caídas previas.

Resultados

La calidad de vida relacionada con la salud fue percibida como peor en los pacientes con antecedente de caídas que en los pacientes sin caídas ($p < 0,05$ en todos los dominios del SF-36).

En el análisis multivariado, los únicos factores independientes asociados a una disminución en la calidad de vida en los dominios del componente físico fueron (coeficiente B [IC 95%]): el deterioro cognitivo (6,5 [3,2-9,7] $p < 0,001$), el antecedente de hemorragia digestiva por varices (3,9 [0,4-7,3] $p = 0,02$), la anemia (3,2 [0,07-6,4] $p = 0,049$) y la hiponatremia (9,3 [1,07-17,5] $p < 0,02$).

El análisis multivariado para los dominios del componente mental mostró que los factores independientes asociados a un deterioro de la calidad de vida en estos dominios fueron el género femenino (12,2 [6,9-17,5] $p < 0,001$) y el antecedente de caídas (10,3 [4,0-16,5] $p = 0,001$).

Artículo original

Román E, Córdoba J, Torrens M, Guarner C, Soriano G. Falls and cognitive dysfunction impair health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012. Sep 29. [Epub ahead of print].

Falls and cognitive dysfunction impair health-related quality of life in patients with cirrhosis

Eva Román^{a,b,c,d}, Juan Córdoba^{d,e,f}, Maria Torrens^e, Carlos Guarner^{b,c,d,f} and German Soriano^{b,c,d,f}

Introduction Falls are frequent in patients with cirrhosis and cognitive dysfunction and can deteriorate health-related quality of life (HRQoL).

Objective To evaluate the relationship between previous falls and HRQoL in patients with cirrhosis.

Methods We measured HRQoL in 118 outpatients with cirrhosis using the Medical Outcomes Study Short Form (SF-36) questionnaire, grouping items into the Physical Component Score (PCS) and the Mental Component Score (MCS). The incidence of accidental falls in the 12 months before the study was assessed using a specific questionnaire. The Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) was administered to assess cognitive dysfunction. We considered cognitive dysfunction if PHES was less than -4. HRQoL was compared between patients with falls and patients without falls.

Results HRQoL was lower in patients with previous falls than in patients without falls ($P < 0.05$ in all domains of SF-36). In the multivariate analysis, the only independent factors that affected the HRQoL in the PCS were (B coefficient, 95% confidence interval) cognitive dysfunction (6.5, 3.2–9.7, $P < 0.001$), previous variceal

bleeding (3.9, 0.4–7.3, $P = 0.02$), anemia (3.2, 0.07–6.4, $P = 0.049$), and hyponatremia (9.3, 1.07–17.5, $P < 0.02$). Multivariate analysis for MCS showed the independent factors for worse HRQoL were female sex (12.2, 6.9–17.5, $P < 0.001$) and previous falls (10.3, 4.0–16.5, $P = 0.001$).

Conclusion Falls and cognitive dysfunction are independent factors associated with impaired HRQoL in patients with cirrhosis. Strategies addressed to improve HRQoL in these patients should consider the treatment of cognitive dysfunction and prevention of falls. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 00:000–000 © 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2012, 00:000–000

Keywords: cirrhosis, cognitive dysfunction, falls, health-related quality of life

^aUniversity School of Nursing Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, ^bResearch Institute, Hospital Santa Creu i Sant Pau, ^cDepartment of Gastroenterology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, ^dUniversitat Autònoma de Barcelona, ^eDepartment of Internal Medicine, Liver Unit, Hospital Vall d'Hebron and ^fCIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain

Correspondence to German Soriano, MD, PhD, Department of Gastroenterology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Mas Casanovas 90, 08041 Barcelona, Spain. Tel: +34 609 732 644; fax: +34 935 565 608; e-mail: gsoriano@santpau.cat

Received 7 May 2012 Accepted 26 July 2012

Introduction

The WHO defines health as 'a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease and infirmity' and quality of life as 'individuals' perceptions of their position in life in the context of the culture and value system in which they live and in relation to their goals, standards, and concerns' [1].

As life expectancy increases, so too do chronic illnesses and their psychological, social, and economic consequences. Liver cirrhosis is one of the most severe chronic diseases in developed countries. Symptoms are highly varied and variable according to the progression of the illness. Without doubt, the impact of these symptoms on patients' well-being is severe and health-related quality of life (HRQoL) in patients with cirrhosis has been extensively shown to be impaired when compared with the general population [2–5]. Patients with cirrhosis often have anxiety because of chronic viral infection [5,6] or emotional problems associated with alcohol [7,8]. Furthermore, decompensations of cirrhosis (ascites, gastro-

intestinal hemorrhage, encephalopathy) and extrahepatic manifestations (cognitive impairment, malnutrition, hyponatremia, sexual problems, sarcopenia, etc.) that are present in the advanced stages of the illness can negatively affect HRQoL in these patients [2–5,9,10].

Patients with cirrhosis frequently present multifactorial cognitive dysfunction. Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is defined as cognitive dysfunction attributable to liver failure and portal-systemic shunting, but other factors such as alcohol, comorbidities, psychoactive medications, or sequels of previous overt hepatic encephalopathy may also be involved [11–13]. For this reason and considering the characteristics of our patients, here, we use the term 'cognitive dysfunction' instead of MHE [13]. Cognitive dysfunction has become more relevant in recent years because it has been associated with overt hepatic encephalopathy [14], mortality [15], worsening in HRQoL [4], and deterioration in daily functioning [12].

Cognitive dysfunction in patients with cirrhosis has also been associated with falls [13,16]. Falls in these patients

can have serious consequences because they have an increased risk of fractures [17] because of a decrease in bone mass [18], and because surgery, if required, can result in complications and mortality [19]. In the general population, falls and fractures have been associated with deterioration in HRQoL [20–22]. The possible influence of falls on HRQoL in patients with cirrhosis, however, has not yet been evaluated.

The Medical Outcomes Study Short Form health survey (SF-36) has been used widely to evaluate HRQoL in patients with cirrhosis [3,5,23,24]. The aim of the study was to evaluate the relationship between falls and HRQoL from a physical and mental perspective in patients with cirrhosis, using the SF-36.

Methods

Patients

One hundred and eighteen outpatients with cirrhosis visited at two tertiary care hospitals (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain) were included in the study from 1 March 2008 until 31 January 2010. Cirrhosis was diagnosed by clinical, analytical, and ultrasonographic findings or by liver biopsy. The exclusion criteria were as follows: hospitalization in the previous month because of decompensation of cirrhosis, advanced hepatocellular carcinoma (according to Milan's criteria), active alcohol intake (in the previous 3 months), current overt acute or chronic hepatic encephalopathy, cognitive impairment (mini-mental Lobo test <24), neurological disease, inability to perform psychometric tests, marked symptomatic comorbidities (cardiac, pulmonary, renal, untreated active depression), or life expectancy less than 6 months.

We recorded sociodemographic data (age, sex, and educational level) and clinical and analytical data, such as etiology of cirrhosis, previous decompensations, renal function, liver function [Child–Pugh and Model for End-stage Liver Disease (MELD) scores], and pharmacological treatment (diuretics, β -blockers, antibiotics, nonabsorbable disaccharides, and psychoactive drugs).

Falls

To define falls, we used the WHO definition: 'A fall is an event which results in a person coming to rest inadvertently on the ground or floor or other lower level' [25]. We retrospectively recorded the incidence of falls during the previous year and determined the mean number of falls per patient and their consequences.

Previous falls were evaluated by an interview specifically addressed to determine the incidence and characteristics of falls on the basis of a previously described questionnaire [13,16,26,27]. Patients' medical records were revised to check and complete the information provided by the patients and their relatives.

The severity of injuries and the healthcare required for falls were also recorded. Fall injuries were classified as contusion, wound, or fracture [13,16,28]. Healthcare required was classified as primary care, emergency room care, or hospitalization [13,16,29]. If a patient had more than one fall in the previous year, we considered the severity of the more severe fall.

Quality of life: SF-36

The SF-36 questionnaire was administered to all patients. This test has 36 items that cover eight domains ranging from 0 to 100 [4,30,31]. Higher scores indicate better HRQoL. The eight domains were grouped into two measures: the Physical Component Score (PCS; including physical functioning, role-limitation physical, bodily pain, and general health) and the Mental Component Score (MCS; vitality, social functioning, role-limitation emotional and mental health) [4]. The PCS and MCS are summary scores adjusted for population values (average = 50, SD = 10) [4]. SF-36 has been validated for the Spanish population [30,31]. The SF-36 questionnaire was administered by a nurse before the performance of the questionnaire about falls and neuropsychological testing to diagnose cognitive dysfunction.

Table 1 Clinical and analytical characteristics of the patients

	n=118
Age (years)	62.3±10.0
Sex (male/female)	78 (66.1)/40 (33.9)
Educational level	
Illiterate	2 (1.7%)
Primary school	67 (56.8%)
Secondary school	42 (35.6%)
Higher education	7 (5.9%)
Child–Pugh score	6.7±1.8
Child–Pugh class A/B/C	73 (61.8)/40 (33.8)/5 (4.2)
MELD score	11.3±3.3
Etiology of cirrhosis	
Alcohol/virus/other	73 (61.9)/42 (35.5)/3 (2.5)
Hepatocellular carcinoma	4 (3.4)
Previous decompensation of cirrhosis	108 (91.5)
Previous encephalopathy	29 (24.6)
Previous ascites	97 (82.2)
Previous variceal bleeding	31 (26.3)
Presence of ascites	21 (17.7)
Hemoglobin (g/l)	128.6±20.3
Serum sodium (mmol/l)	138.4±3.5
Bilirubin (μ mol/l)	29.1±20.1
Albumin (g/l)	36.9±6.2
Serum creatinine (μ mol/l)	78.3±24.9
Diuretics	82 (69.5)
β -Blockers	53 (44.9)
Nitrates	15 (12.7)
Lactitol or lactulose	33 (28)
Psychoactive drugs	
Antidepressants	10 (8.5)
Sedatives	17 (14.4)
Diabetes mellitus	40 (33.9)
Cognitive dysfunction (PHES < -4)	40 (33.9)
Previous falls	24 (20.3)

Data are mean±SD or frequency (%).

MELD, Model for End-stage Liver Disease; PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.

Cognitive dysfunction

The Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) was used to evaluate cognitive dysfunction [11,14,32]. This test includes a neuropsychological battery composed of five paper and pencil tests: Number Connection Tests A and B, Line Tracing Test, Serial Dotting Test, and Digit Symbol Test. These tests take about 15–20 min to administer and they are easy to interpret. Patients were considered to have cognitive dysfunction when the PHES score was less than –4 points [14,32]. To calculate the PHES score, we used the computer program of the Spanish Network of Hepatic Encephalopathy (<http://www.redeh.org>) [33]. PHES was validated for the Spanish population and the results were adjusted for age and educational level [33].

Ethical considerations

The study was approved by the Ethics Committees of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and Hospital Vall d'Hebron, and all patients provided signed consent to participate.

Statistical analysis

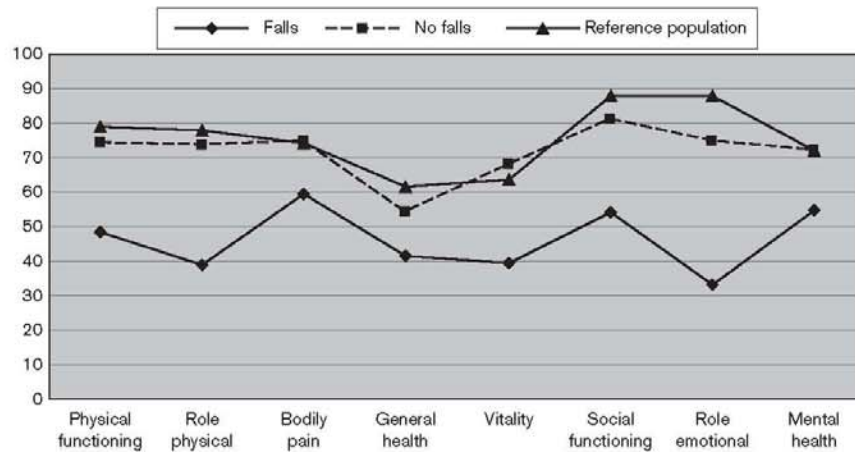
We analyzed the differences in the SF-36 scores between patients with and without previous falls and patients with and without cognitive dysfunction using Student's *t*-test.

In addition, we carried out a univariate analysis of factors associated with HRQoL deterioration in the PCS and MCS by Student's *t*-test and the Mann–Whitney test for categorical variables and the Pearson coefficient of correlation for the analysis of quantitative variables. Parameters that reached statistical significance in univariate analyses were included in a multivariate analysis by linear regression. Results are expressed as mean±SD or frequencies, and a *P* value of less than 0.05 was considered statistically significant. Calculations were carried out using the SPSS Statistical Package (version 17.0, 2006; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Results

We included a total of 118 patients. Their characteristics are shown in Table 1. The mean age of the patients was 62.3 years; 66.1% were men and 56.8% had a primary school education. Educational level was higher in men than in women (*P* = 0.001). Alcohol was the most frequent etiology of cirrhosis (61.9%), the mean Child–Pugh score was 6.7, and 40 patients (33.9%) showed cognitive dysfunction assessed by PHES less than –4. Nineteen patients (16.1%) were taking psychoactive drugs, 10 of these being on antidepressant therapy (4/78 men, 5.1% and 6/40 women, 15%, *P* = 0.08).

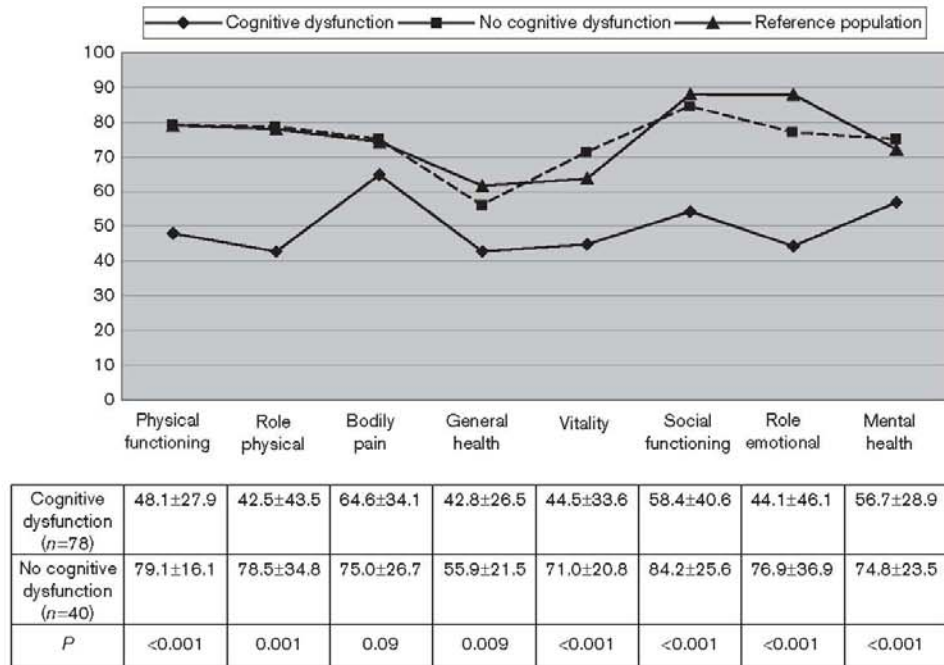
Fig. 1



Falls (n=24)	48.6±28.7	39.0±43.9	59.4±33.0	41.4±24.7	39.4±31.9	54.0±41.7	33.3±45.1	55.0±29.7
No falls (n=94)	74.0±21.7	73.6±37.8	74.7±28.1	54.2±23.2	68.1±24.5	81.3±28.8	74.5±38.1	72.3±24.8
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.02	0.01	<0.001	<0.001	<0.001	0.004

Mean scores of the eight domains of SF-36 in patients with cirrhosis and previous falls, patients with cirrhosis and without previous falls, and a reference population adjusted by age and sex [31].

Fig. 2



Mean scores of the eight domains of SF-36 in patients with cirrhosis and cognitive dysfunction, patients with cirrhosis and without cognitive dysfunction, and a reference population adjusted by age and sex [31].

Of the 118 patients included, 24 (20.3%) had falls in the previous year. The mean number of falls per patient who fell was 1.43 ± 0.89 . Injuries because of falls were contusion in eight patients (33.3%), wounds in nine patients (37.5%), and fractures in seven patients (29.1%). The healthcare required because of falls were primary healthcare in six patients (25%) and hospital care in 17 (70.8%) (emergency room care in 12 and hospitalization in five).

The results of the SF-36 according to whether patients presented falls or not are shown in Fig. 1. Patients with falls presented lower scores than patients without falls and the reference population [31]. Patients with cognitive dysfunction presented lower scores in all items, except bodily pain, than patients without cognitive dysfunction and the reference population (Fig. 2).

Table 2 shows the univariate analysis of the factors related to PCS of SF-36. The following variables were significantly associated with lower PCS score: presence of diabetes, previous variceal hemorrhage, previous encephalopathy, more advanced Child–Pugh class (A vs. BC), treatment with lactitol or lactulose, the presence of anemia, hyponatremia (serum sodium <130 mmol/l), and lower albumin levels. Lower PHES results, the presence

of cognitive dysfunction, and previous falls were also associated with lower PCS scores.

Table 3 shows the univariate analysis of factors related to MCS of SF-36. Adverse results were observed in relation to female sex, alcoholic etiology, antidepressant treatment, presence of cognitive dysfunction, and previous falls. In addition, lower educational level and lower PHES results were associated with worse scores in the MCS.

In the multivariate analysis, the only independent factors that negatively affected the HRQoL in the PCS were cognitive dysfunction, previous variceal hemorrhage, anemia, and hyponatremia (Fig. 3a). On carrying out the multivariate analysis of MCS, the independent factors for worse HRQoL in these domains were female sex and previous falls (Fig. 3b).

Discussion

This is the first study to show that previous falls affect HRQoL negatively in patients with cirrhosis. In the present study, 20% of patients had at least one fall during the previous year. Moreover, almost one-third of fallers presented fractures and more than 70% of these patients required hospital care because of falls. These data confirm previous studies showing that falls and

fractures are frequent in patients with cirrhosis, especially in those with cognitive dysfunction [13,16–18].

We found that previous falls were associated with lower HRQoL in both physical and mental domains of SF-36 in the univariate analysis and in mental domains in the multivariate analysis. The negative impact of falls and fractures on HRQoL has been observed previously in other populations, mainly older individuals [20–22]. The physical sequela (functional limitations) and the psychological consequences (e.g. fear of falling) could be the main causes of this deterioration in HRQoL [20–22]. It is surprising that in our study falls affected mental domains of HRQoL more than the physical domains. This could be related to the relatively low incidence of fractures, as most falls resulted only in contusions or wounds, which have fewer physical consequences than fractures.

Patients with cirrhosis frequently present subclinical cognitive dysfunction [11,13]. In agreement with previous data, in our study, cognitive dysfunction was associated with a negative effect on HRQoL [4,34]. Considering the close relationship between falls, cognitive dysfunction, and deterioration in HRQoL [13,16,21,34], it may be difficult to determine whether worsening in HRQoL in

patients with falls is related to falls themselves or to coincident cognitive dysfunction. However, the fact that in our study both cognitive dysfunction and falls were independent factors associated with worse HRQoL indicates that the association between falls and impairment in HRQoL is not only because of concomitant cognitive dysfunction.

In addition to previous falls and cognitive dysfunction, in the present study, we found other factors to be associated with lower HRQoL. As in other studies [3,4,6,10], previous decompensation of cirrhosis, such as variceal bleeding or encephalopathy, significantly decreased HRQoL in the physical domains. This type of complication appears in advanced cirrhosis and usually implies significant physical deterioration. Moreover, the side-effects of treatments for patients who present decompensations have been associated with decreased HRQoL, as observed with β -blockers, diuretics, and nonabsorbable disaccharides [3,35]. Hyponatremia and anemia are closely related to these complications and in the present study they were independent factors associated with lower scores in the physical domains of HRQoL. Other authors have previously described such associations [3,4,9]. Prevention of decompensations and

Table 2 Univariate analysis of the Physical Component Score of SF-36

	Mean \pm SD	P
Sex (male, n=78/female, n=40)	44.9 \pm 8.1/44.0 \pm 11.5	0.65
Alcoholic etiology (no, n=45/yes, n=73)	45.3 \pm 8.6/43.6 \pm 10.9	0.35
Diabetes mellitus (no, n=78/yes, n=40)	45.9 \pm 9.1/42.0 \pm 9.6	0.03
Hepatocellular carcinoma (no, n=114/yes, n=4)	44.9 \pm 9.3/36.7 \pm 9.5	0.10
Previous decompensation of cirrhosis (no, n=10/yes, n=108)	47.9 \pm 9.5/44.3 \pm 9.3	0.25
Previous ascites (no, n=21/yes, n=97)	46.7 \pm 7.6/44.2 \pm 9.7	0.20
Previous variceal bleeding (no, n=87/yes, n=31)	46.0 \pm 8.8/40.7 \pm 9.9	0.006
Previous encephalopathy (no, n=89/yes, n=29)	46.1 \pm 9.3/40.1 \pm 8.4	0.003
Presence of ascites (no, n=97/yes, n=21)	45.4 \pm 9.2/41.1 \pm 9.6	0.06
Diuretics (no, n=36/yes, n=82)	46.4 \pm 9.8/43.8 \pm 9.1	0.16
β -Blockers (no, n=65/yes, n=53)	45.1 \pm 10.0/44.0 \pm 8.7	0.50
Nitrates (no, n=103/yes, n=15)	45.0 \pm 9.2/41.8 \pm 10.1	0.21
Lactitol or lactulose (no, n=85/yes, n=33)	46.1 \pm 9.1/40.7 \pm 8.9	0.004
Anemia (no, n=72/yes, n=46)	46.8 \pm 8.6/41.2 \pm 9.6	0.001
Hyponatremia (no, n=114/yes, n=4)	45.0 \pm 9.2/34.1 \pm 9.5	0.03
Child-Pugh class		
Child-Pugh A (n=73)	46.2 \pm 8.7	0.01
Child-Pugh BC (n=45)	42.0 \pm 9.9	
Cognitive dysfunction (PHES< -4) (no, n=78/yes, n=40)	47.4 \pm 7.0/39.2 \pm 11.1	<0.001
Previous falls (no, n=94/yes, n=24)	46.0 \pm 8.6/39.2 \pm 10.6	0.001
Psychoactive drugs		
Antidepressants (no, n=108/yes, n=10)	45.2 \pm 8.7/38.4 \pm 14.0	0.16
Sedatives (no, n=101/yes, n=17)	45.0 \pm 8.8/42.5 \pm 12.6	0.44
	Correlation coefficient (Pearson's)	P
Age	-0.01	0.86
Educational level	0.10	0.25
Hemoglobin	0.34	<0.001
Serum sodium	0.14	0.11
Bilirubin	0.09	0.28
Albumin	0.28	0.002
Serum creatinine	-0.11	0.22
INR	0.02	0.81
MELD score	-0.002	0.98
PHES score	0.41	<0.001

Data are mean \pm SD.

Bold numerals indicate that the P value is statistically significant (<0.05).

INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-stage Liver Disease; PHES, psychometric hepatic encephalopathy score.

Table 3 Univariate analysis of the Mental Component Score of SF-36

	Mean±SD	P
Sex (male, n=78/female, n=40)	50.6±11.4/36.1±17.6	<0.001
Alcoholic etiology (no, n=45/yes, n=73)	49.7±13.0/39.0±16.9	0.001
Diabetes mellitus (no, n=78/yes, n=40)	46.3±14.8/44.5±16.6	0.54
Hepatocellular carcinoma (no, n=114/yes, n=4)	45.7±15.5/43.8±13.2	0.73
Previous decompensation of cirrhosis (no, n=10/yes, n=108)	49.9±16.2/45.3±15.3	0.36
Previous ascites (no, n=21/yes, n=97)	49.7±14.5/44.8±15.5	0.19
Previous variceal bleeding (no, n=87/yes, n=31)	45.0±15.9/47.5±14.0	0.44
Previous encephalopathy (no, n=89/yes, n=29)	46.1±15.9/44.3±13.9	0.57
Presence of ascites (no, n=97/yes, n=21)	46.7±15.4/40.9±14.8	0.11
Diuretics (no, n=36/yes, n=82)	45.9±14.6/45.6±15.8	0.92
β-Blockers (no, n=65/yes, n=53)	47.2±15.3/43.8±15.4	0.23
Nitrates (no, n=103/yes, n=15)	44.9±15.9/51.2±10.4	0.05
Lactitol or lactulose (no, n=85/yes, n=33)	47.2±14.8/41.8±16.3	0.08
Anemia (no, n=72/yes, n=46)	45.4±15.6/46.1±15.3	0.79
Hyponatremia (no, n=114/yes, n=4)	45.7±15.6/45.9±6.9	0.55
Child-Pugh class		
Child-Pugh A (n=73)	47.2±14.9	0.18
Child-Pugh BC (n=45)	43.3±16.1	
Cognitive dysfunction (PHES < -4) (no, n=78/yes, n=40)	49.4±12.6/38.5±17.7	0.001
Previous falls (no, n=94/yes, n=24)	48.5±13.6/34.5±17.3	<0.001
Psychoactive drugs		
Antidepressants (no, n=108/yes, n=10)	46.7±14.8/40.7±18.1	0.01
Sedatives (no, n=101/yes, n=17)	46.5±14.8/40.7±18.1	0.15
	Correlation coefficient (Pearson's)	P
Age	-0.06	0.51
Educational level	0.20	0.02
Hemoglobin	0.05	0.59
Serum sodium	0.006	0.94
Bilirubin	0.13	0.15
Albumin	0.07	0.40
Serum creatinine	0.18	0.05
INR	-0.11	0.22
MELD score	0.017	0.85
PHES score	0.33	<0.001

Data are mean±SD.

Bold numerals indicate that the P value is statistically significant (<0.05).

INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-stage Liver Disease; PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.

correction of anemia and hyponatremia would help to improve HRQoL in patients with cirrhosis.

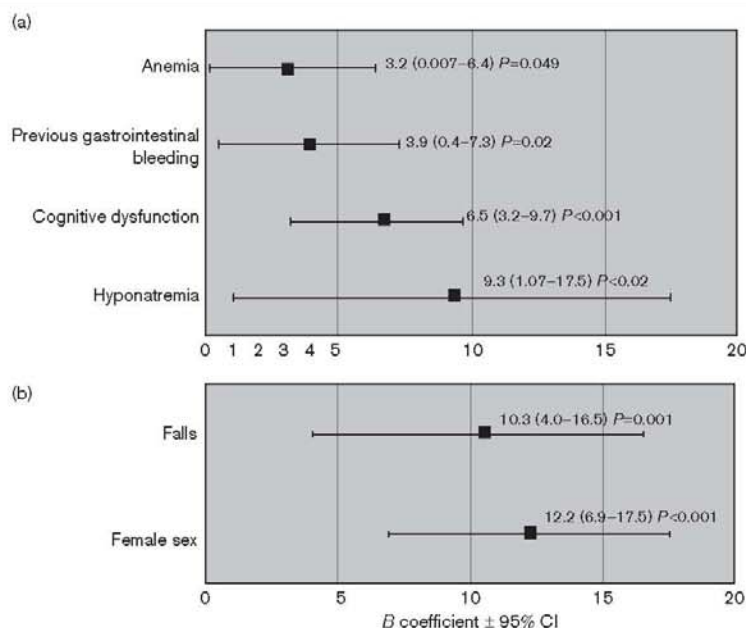
It is interesting to point out that in our study, higher Child-Pugh class was associated with lower PCS in the univariate analysis, but the MELD score did not correlate with HRQoL. Other authors have reported similar findings [2,10,23,36]. These results can probably be explained by the fact that the only parameters included in the MELD score are analytical – bilirubin, creatinine, and INR – whereas the Child-Pugh index also evaluates other clinical parameters that could have a greater effect on HRQoL, such as the presence of ascites and encephalopathy [2,4,10,35,37]. Patients in our study were outpatients and showed a relatively preserved liver function as only 4.2% belonged to Child-Pugh C class. This could explain the lack of statistical significance for the association between HRQoL and the Child-Pugh score in the multivariate analysis.

Lactulose has been shown to improve cognitive function and HRQoL in patients with cirrhosis and cognitive dysfunction [38]. In our study, treatment with nonabsorbable disaccharides was associated with lower HRQoL in the physical domains in the univariate analysis. These results are in agreement with those of other authors who observed that nonabsorbable disaccharides can decrease

HRQoL, probably because of gastrointestinal side-effects such as bloating, diarrhea, or abdominal pain [35]. Another possible explanation for this association is that patients on nonabsorbable disaccharides have usually had previous hepatic encephalopathy, a factor associated with impairment in HRQoL [4,10].

Female sex was associated with lower HRQoL as observed in previous studies, not only in patients with cirrhosis [4] but also in patients with other chronic diseases [39,40] and in the general population [31]. Explanations that could account for this difference include emotional factors related to the burden of the caregiving role in women [4] and differences between men and women in self-perception of health [4] and the prevalence of depression [41]. It has been shown that depression plays a relevant role in the HRQoL impairment in patients with chronic liver diseases [42]. We did not specifically assess depressive symptoms in our study but we observed a trend for antidepressant treatment to be more frequent in women than in men. Moreover, lower educational levels have been related to more impaired HRQoL in other chronic diseases [39,40]. As in our study women had lower educational level than men, this could have contributed to the sex differences observed in our study.

Fig. 3



Results of the multivariate analysis. (a) Physical Component Score and (b) Mental Component Score of SF-36. CI, confidence interval.

The present study has several limitations usually related to the research on HRQoL. First, HRQoL evaluation is subjective. Second, a standardized questionnaire such as SF-36 does not necessarily match the priorities of each specific patient. Moreover, most questionnaires used to evaluate HRQoL provide quantitative results and do not evaluate the qualitative aspects of daily life. Finally, the complex relationships between factors make it difficult to determine the exact influence of each one on HRQoL [5,8,24,37].

Preventive strategies such as multifactorial interventions (including recommendations for daily life) and regular physical exercise have been shown to decrease the incidence of falls in other populations [43]. They could therefore be useful to prevent falls and improve HRQoL in patients with cirrhosis. However, to increase patients' HRQoL it is also necessary to foster interest and knowledge of health professionals in HRQoL and promote the concept of the patient as a whole.

Conclusion

We conclude that previous falls are associated with lower HRQoL in patients with cirrhosis. Strategies addressed to the prevention of falls could be useful to improve HRQoL in these patients.

Acknowledgements

The authors thank Carolyn Newey for revising the English.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- 1 The World Health Organization Quality of Life Assessment Group (WHOQOL). Position Paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; 41:1403–1409.
- 2 Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, *et al.* Italian Study Group for Quality of Life in Cirrhosis. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 120:170–178.
- 3 Córdoba J, Flavio M, Jacas C, Sauleda S, Esteban JL, Vargas V, *et al.* Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 2003; 39:231–238.
- 4 Les I, Doval E, Flaviá M, Jacas C, Cárdenas G, Esteban R, *et al.* Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 22:221–227.
- 5 Gutteling JJ, de Man RA, Busschbach JJ, Darlington AS. Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Neth J Med* 2007; 65:227–234.
- 6 Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, Frydén A, Johansson J, Friberg S, *et al.* Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44:878–887.
- 7 Foster JH, Powell JE, Marshall EJ, Peters TJ. Quality of life in alcohol – dependent subjects – a review. *Qual Life Res* 1999; 8:255–261.
- 8 Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D, Liapas I. Should impaired liver function be held responsible for cognitive impairment and poor health-related quality of life in alcoholic cirrhosis? *Hepatology* 2007; 46:950–951.
- 9 Ginés P, Wong F, Smadja-Lew E, Diamand F. Hyponatremia: a major determinant of impaired health-related quality of life in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 2007; 46 (Suppl 1):567A.
- 10 Saab S, Ibrahim AB, Shpaner A, Younossi ZM, Lee C, Durazo F, *et al.* MELD fails to measure quality of life in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2005; 11:218–223.
- 11 Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011; 54:1030–1040.

- 12 Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008; **14**:3609–3615.
- 13 Soriano G, Román E, Córdoba J, Torrens M, Poca M, Torras X, et al. Cognitive dysfunction is associated with falls. A prospective study. *Hepatology* 2012; **55**:1922–1930.
- 14 Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; **45**:879–885.
- 15 Dhiman RK, Kuni R, Thumbaru 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.
- 16 Román E, Córdoba J, Torrens M, Torras X, Villanueva C, Vargas V, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**:476–482.
- 17 Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; **31**:82–87.
- 18 Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007; **46**:1271–1278.
- 19 Cohen SM, Te HS, Levitsky J. Operative risk of total hip and knee arthroplasty in cirrhotic patients. *J Arthroplasty* 2005; **20**:460–466.
- 20 Brennenman SK, Barret-Connor E, Saijan S, Markson LE, Siris ES. Impact of recent fracture on health related quality of life in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2006; **21**:809–816.
- 21 Iglesias CP, Manca A, Torgerson DJ. The health-related quality of life and cost implications of falls in elderly women. *Osteoporos Int* 2009; **20**:869–878.
- 22 Sherrington C, Tiedemann A, Cameron I. Physical exercise after hip fracture: an evidence overview. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011; **47**:297–307.
- 23 Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M, Guyatt G. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**:2199–2205.
- 24 Jay CL, Butt Z, Ladner DP, Skaro AI, Abecassis MM. A review of quality of life instruments used in liver transplantation. *J Hepatol* 2009; **51**:949–959.
- 25 World Health Organization. Falls: violence and injury prevention and disability department. Geneva: World Health Organization; Available at: http://www.who.int/violence_injury_prevention/other_injury/falls/en/index.html. [Accessed on 20 March 2008]; 2007.
- 26 Hauer K, Lamb SE, Jorstad EC, Todd C, Becker C. Systematic review of definitions and methods of measuring falls in randomised controlled fall prevention trials. *Age Ageing* 2006; **35**:5–10.
- 27 Kerse N, Flicker L, Pfaff JJ, Draper B, Lautenschlager NT, Sim M. Falls, depression and antidepressants in later life: a large primary care appraisal. *PLoS One* 2008; **3**:e2423.
- 28 Fischer ID, Krauss MJ, Dunagan WC, Birge S, Hitcho E, Johnson S. Patterns and predictors of inpatient falls and fall-related injuries in a large academic hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; **26**:822–827.
- 29 Gates S, Lamb SE, Fisher JD, Cooke MW, Carter YH. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; **336**:130–133.
- 30 Alonso J, Prieto L, Antón M. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin* 1995; **104**:771–776.
- 31 Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, De la Fuente L. Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36. *Med Clin* 1998; **111**:410–416.
- 32 Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; **34**:768–773.
- 33 Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo J, Fernández A, Flavià M. Red Nacional de Investigación de Encefalopatía Hepática. Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Med Clin* 2006; **127**:246–249.
- 34 Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJ, Essink bot ML, Hop WC, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; **28**:45–49.
- 35 Kalaitzakis E, Simren M, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2006; **41**:1464–1472.
- 36 Kanwal F, Gralnek IM, Hays RD, Zeringue A, Durazo F, Han SB, et al. Health-related quality of life predicts mortality in patients with advanced chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**:793–799.
- 37 Amodio P. Health-related quality of life and minimal hepatic encephalopathy: it is time to insert 'quality' in health care. *J Clin Gastroenterol* 2008; **24**:329–330.
- 38 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**:549–559.
- 39 Casellas F, López-Vivancos J, Casado A, Malagelada JR. Factors affecting health related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 2002; **11**:775–781.
- 40 Campsmith ML, Nakashima AK, Davidson AJ. Self-reported health-related quality of life in persons with HIV infection: results from a multi-site interview project. *Health Qual Life Outcomes* 2003; **1**:12.
- 41 Hammarstrom A, Lehti A, Danielsson U, Bengs C, Johansson EE. Gender-related explanatory models of depression: a critical evaluation of medical articles. *Public Health* 2009; **123**:689–693.
- 42 Hauser W, Holtmann G, Grandl D. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; **2**:157–163.
- 43 Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010; **153**:815–825.

VI

DISCUSIÓN

El deterioro cognitivo es frecuente en los pacientes con cirrosis y sin signos clínicos de encefalopatía hepática^{9,26-29}. El origen de este deterioro cognitivo puede responder a múltiples causas, incluyendo la etiología de la cirrosis (p. ej. alcohol, VHC), malnutrición (p. ej. deficiencias de vitaminas), secuelas de episodios previos de encefalopatía hepática aguda, u otras comorbilidades (p. ej. enfermedad cerebrovascular de pequeños vasos secundaria a diabetes mellitus o hipertensión arterial, tratamiento con psicofármacos)^{9,26,28}. Sin embargo, el componente más importante y característico del deterioro cognitivo en los pacientes con cirrosis es la encefalopatía hepática mínima (EHM)²⁹.

Se denomina EHM al deterioro cognitivo atribuido a insuficiencia hepática y shunts portosistémicos^{22,24,26}. El diagnóstico de EHM se basa en la presencia de deterioro cognitivo junto con alteraciones a nivel subcortical en las pruebas psicométricas (disminución en la atención y en la velocidad psicomotora) o alteraciones neurofisiológicas sin otras causas alternativas^{8,9,26,28,29,128}.

Resulta difícil ante un paciente concreto con cirrosis y deterioro cognitivo evaluar la contribución relativa de la EHM y de las comorbilidades en dicho deterioro. Para evitar este sesgo, muchos autores excluyen de los estudios a aquellos pacientes con comorbilidades asociadas^{36,42-44}. Sin embargo, esta exclusión podría disminuir la representatividad de los resultados en la práctica clínica habitual. Por este motivo, en nuestros estudios no hemos excluido a los pacientes con encefalopatía previa, diabetes mellitus o tratamiento con psicofármacos.

Por tanto, aunque pensamos que el deterioro cognitivo en la mayoría de los pacientes de nuestros estudios corresponde principalmente a EHM, en ausencia de criterios bien establecidos^{22,24}, consideramos que en nuestra población de estudio es más apropiado hablar de deterioro cognitivo en la cirrosis.

Un tercio de los pacientes con cirrosis incluidos en los estudios de esta tesis presentaban deterioro cognitivo evaluado mediante un resultado del PHES <-4. Esta proporción es similar a la observada por otros autores, si bien en el rango inferior de los porcentajes previamente descritos^{26-28,35}. Este hecho es consecuencia, probablemente, de la función hepática relativamente preservada que presentaban la mayor parte de los pacientes de nuestros estudios, ya que la mayoría pertenecían a la clase A o B de la clasificación de Child-Pugh. En este sentido, se ha observado que el grado de insuficiencia hepática es un factor muy relevante en el deterioro cognitivo de la cirrosis^{26,31}.

Además del grado de insuficiencia hepática, otro factor importante que influye en la variabilidad entre los diferentes estudios en la incidencia de deterioro cognitivo es la metodología utilizada para diagnosticar dicho deterioro^{26,28}. En nuestros estudios, hemos empleado la batería de tests neuropsicológicos que componen el PHES, ampliamente validada y la más usada en nuestro medio como método para identificar el deterioro cognitivo en los pacientes con cirrosis^{26,27,29,50}.

Coincidiendo con otros estudios, el deterioro cognitivo se asoció a factores como la edad⁴⁹, el grado de insuficiencia hepática^{44,49}, episodios previos de encefalopatía hepática aguda²⁰, la presencia de shunt transyugular intrahepático portosistémico (TIPS)⁵¹, los niveles de sodio sérico¹²⁹, o los resultados en el Critical Flicker Frequency (CFF)^{27,51}.

La principal contribución de esta tesis es la demostración de que las caídas son más frecuentes en los pacientes con cirrosis y deterioro cognitivo que en los pacientes con cirrosis sin deterioro cognitivo y los controles.

En el primer estudio retrospectivo, observamos por primera vez que los pacientes con deterioro cognitivo, evaluado mediante el PHES, habían presentado mayor incidencia de caídas durante el año previo que los pacientes sin deterioro cognitivo. A continuación, realizamos el estudio prospectivo que confirmó la capacidad predictiva del PHES como instrumento para identificar a los pacientes con cirrosis y riesgo de caídas. En este estudio prospectivo, la probabilidad de presentar caídas en los pacientes con deterioro cognitivo fue del 52,3% al año de seguimiento.

En poblaciones distintas a los pacientes con cirrosis, principalmente en ancianos y pacientes con enfermedades neurológicas, la predisposición a caer se ha relacionado con un amplio abanico de factores, incluyendo la edad, el género femenino, la historia de caídas previas, la hiponatremia, la hipotensión, los tratamientos farmacológicos, el grado de comorbilidad, la deficiencia en la agudeza visual, los problemas al caminar o

el aumento en el índice de masa corporal^{86,90,91,117}. Hemos analizado la mayoría de estos posibles factores de confusión en los pacientes con cirrosis y no encontramos diferencias entre los que cayeron y los que no.

En el análisis multivariado del estudio retrospectivo, fueron factores independientes asociados a las caídas, el tratamiento con antidepresivos, la encefalopatía previa y el deterioro cognitivo; mientras que en el estudio prospectivo, el único factor independiente predictivo de caídas fue el deterioro cognitivo.

Hay que destacar que la mayor incidencia de caídas en pacientes con deterioro cognitivo también fue evidente cuando analizamos solo pacientes menores de 65 años, pacientes sin tratamiento con psicofármacos y pacientes sin encefalopatía hepática aguda previa.

Todos estos datos apoyan de forma sólida la asociación entre el deterioro cognitivo evaluado por el PHES y las caídas en los pacientes con cirrosis.

Entre la población general, las caídas son un motivo frecuente de consulta en los servicios de urgencias^{86,130}, y son la causa del 90% de todas las fracturas⁸⁶. En los pacientes con cirrosis, el riesgo de fracturas es mayor que en la población general¹²⁵, y puede estar relacionado, al menos en parte, con una mayor incidencia de caídas, según sugieren nuestros resultados. En nuestro estudio, el 23,5% de los pacientes cirróticos con deterioro cognitivo que cayeron sufrió una fractura. Las consecuencias de las

caídas y fracturas en estos pacientes pueden ser especialmente graves debido a la osteoporosis asociada, la coagulopatía, y la posibilidad de que las caídas y sus consecuencias, incluyendo en ocasiones la cirugía, puedan desencadenar descompensaciones de la cirrosis o incluso la muerte^{124,126}.

Es interesante señalar que los pacientes con deterioro cognitivo tuvieron mayores necesidades de atención sanitaria debido a caídas que los pacientes sin deterioro cognitivo, principalmente en servicios de urgencias y hospitalización. Los pacientes con deterioro cognitivo que fueron hospitalizados por caídas presentaron frecuentemente descompensación de la cirrosis durante la hospitalización, hecho que no se observó en ninguno de los pacientes sin deterioro cognitivo. Esta diferencia pudo haber contribuido a la tendencia a un periodo de hospitalización por caídas más largo en los pacientes con deterioro cognitivo y parece estar en consonancia con los hallazgos de estudios anteriores que demuestran que el deterioro cognitivo se asocia con un peor pronóstico³².

Y por último, aunque no evaluados en el presente estudio, se puede esperar que las necesidades de atención sanitaria y apoyo social de los pacientes con deterioro cognitivo y caídas implicarían un aumento en los costes económicos y sociales^{86,96,131}.

Cuando analizamos en el estudio prospectivo la gravedad de las lesiones y los requerimientos de atención sanitaria debido a las caídas, observamos que la incidencia de lesiones graves y la necesidad de atención hospitalaria fueron significativamente

mayores en pacientes con deterioro cognitivo que en aquellos que no lo presentaban. Estos datos sugieren que los pacientes con deterioro cognitivo son propensos no solo a caídas que resultan en lesiones leves, sino también, al menos en la misma proporción, a sufrir lesiones graves. Este hecho evita en parte el sesgo que puede resultar del método empleado para analizar la incidencia de caídas en el presente estudio¹³².

El método de entrevista periódica para evaluar la incidencia de caídas se ha utilizado frecuentemente en poblaciones distintas a los pacientes cirróticos¹³², pero algunas caídas podrían no registrarse si los pacientes no las recuerdan cuando se realiza la entrevista^{118,132}. Esta limitación queda minimizada cuando evaluamos caídas que causan lesiones graves porque estas son más difíciles de olvidar para los pacientes y sus familias. Además, los datos se contrastaron con la historia clínica de los pacientes, en la que quedan registradas generalmente las lesiones graves.

Hemos observado una asociación entre el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y las caídas. Se ha descrito una clara relación entre el tratamiento con ISRS y las caídas y fracturas en la población general^{90,91}. Aunque los mecanismos implicados no son bien conocidos y aún controvertidos, se ha sugerido que el aumento del balanceo postural, la hipotensión, la disminución de la densidad mineral ósea y los efectos de la depresión podrían ser las causas de las caídas^{86,90,91}. En el caso de los pacientes con cirrosis, esta asociación podría verse favorecida por los efectos cerebrales de los ISRS al modificar el metabolismo de la serotonina¹³³, y por la disminución en el metabolismo hepático de estos fármacos¹³⁴.

La mayoría de estudios que han evaluado el deterioro cognitivo en los pacientes con cirrosis, excluyeron a aquellos que estaban en tratamiento con psicofármacos para evitar el posible efecto de confusión^{20,23,28,30,31,35,36}. Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes con cirrosis toman de forma regular psicofármacos³⁶.

En nuestro estudio, y con la finalidad de analizar una muestra representativa de la práctica clínica habitual, incluimos también a los pacientes en tratamiento con psicofármacos.

Para evitar este sesgo, realizamos de forma adicional un análisis por separado excluyendo a los pacientes que tomaban psicofármacos, y la incidencia de caídas también fue significativamente mayor en los pacientes con deterioro cognitivo que en aquellos sin deterioro cognitivo (32,4% frente a 12,5%), aunque la diferencia no fue tan importante como en los pacientes que sí tomaban psicofármacos. En efecto, en los pacientes tratados con psicofármacos, la incidencia de caídas fue del 75% en los pacientes con deterioro cognitivo y del 15,3% en los pacientes sin deterioro cognitivo.

Como los pacientes con deterioro cognitivo y tratamiento con psicofármacos mostraron la mayor incidencia de caídas, hipotetizamos que el deterioro cognitivo relacionado con la cirrosis y el tratamiento con psicofármacos pueden tener un efecto acumulativo sobre la predisposición a caer.

La incidencia de caídas fue mayor en mujeres que en hombres. Esta diferencia de género también se ha observado en la población general^{86,91,135}, y se cree que puede estar relacionada con una menor fuerza muscular y una velocidad de contracción muscular disminuida en las mujeres respecto a los hombres¹³⁶. Además, en nuestro estudio el deterioro cognitivo fue más frecuente en mujeres que en hombres, lo que también podría haber contribuido a este hallazgo.

No se conocen los mecanismos precisos por los que el deterioro cognitivo evaluado mediante el PHES se asocia a una mayor incidencia de caídas en los pacientes con cirrosis. Estos mecanismos podrían estar en relación con el mismo deterioro cognitivo, que afecta principalmente a la atención, la coordinación, la velocidad psicomotora y el tiempo de reacción^{26,29,128}.

Esta relación entre deterioro cognitivo y caídas se ha observado en personas ancianas⁹⁰ y en pacientes con accidentes cerebrovasculares¹⁰⁹. Sin embargo, en nuestro estudio no hubo relación entre la incidencia y el número de caídas por paciente y la severidad en la alteración del PHES al considerar solo los pacientes con deterioro cognitivo, es decir, con puntuaciones del PHES inferiores a -4. Además, el CFF, que mide principalmente la atención y la capacidad de reacción^{27,51}, no fue estadísticamente diferente entre los pacientes que cayeron y los que no.

Estos hallazgos sugieren que la causa principal de la predisposición a caer no sería tanto el deterioro cognitivo en sí mismo, sino un trastorno neuromuscular coincidente

o concomitante en los pacientes con PHES <-4. Una posibilidad es que la mayor incidencia de caídas en los pacientes con PHES alterado esté relacionada con el parkinsonismo asociado a la cirrosis^{137,138}.

El parkinsonismo en pacientes cirróticos es frecuente y se asocia con el deterioro cognitivo y el empeoramiento en las actividades de la vida diaria¹³⁷. En el presente estudio, no se evaluaron específicamente los signos extrapiramidales. Sin embargo, se realizó el Timed Up & Go test en un subgrupo de pacientes, y aquellos que presentaron caídas precisaron más tiempo para realizar la prueba. Esta herramienta se utiliza para evaluar el riesgo de caídas y las puntuaciones son mayores cuando existen trastornos en la marcha y el equilibrio¹⁰⁴, como sucede en los pacientes con enfermedad de Parkinson¹³⁹. Este dato apoya el posible papel del parkinsonismo en la predisposición a caer de los pacientes con cirrosis y deterioro cognitivo.

Las caídas en los pacientes con cirrosis también podrían ser el resultado de la disminución de la masa muscular o sarcopenia^{86,140}. Aunque no se evaluó la función muscular en el presente estudio, la debilidad muscular es frecuente en los pacientes con cirrosis y se ha asociado con el deterioro cognitivo⁵⁹.

Un estudio retrospectivo reciente ha demostrado que los pacientes con cirrosis biliar primaria no cirróticos sufrieron más caídas que los controles, y estas caídas se relacionaron con una disminución de la fuerza en las extremidades inferiores¹⁴¹.

En definitiva, los mecanismos implicados en el mayor riesgo de caer que presentan los pacientes con cirrosis y PHES <-4 no se pueden identificar con los datos disponibles actualmente. Son precisos nuevos estudios dirigidos a esclarecer las alteraciones neuromusculares o de otra índole que explicarían este riesgo.

En el último estudio de esta tesis se ha analizado el impacto de las caídas en la calidad de vida de los pacientes con cirrosis. Este es el primer estudio que demuestra que las caídas afectan negativamente la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de estos pacientes.

Hemos observado que el antecedente de caídas se asocia con una menor CVRS en los dominios físicos y mentales del SF-36 en el análisis univariado y en los dominios mentales en el análisis multivariado.

El impacto negativo de las caídas y las fracturas en la CVRS se ha observado previamente en otras poblaciones, principalmente en personas mayores¹²¹⁻¹²³. Las secuelas físicas (limitaciones funcionales) y las consecuencias psicológicas (p. ej. el miedo a caer) son probablemente las principales causas de este deterioro en la CVRS¹²¹⁻¹²³. Es sorprendente que en nuestro estudio las caídas afectan más a los dominios mentales de la CVRS que a los dominios físicos. Este hecho podría relacionarse con la baja incidencia de fracturas en nuestros pacientes, ya que la mayoría de las caídas tuvieron como resultado contusiones o heridas, que tienen menos consecuencias y secuelas físicas que las fracturas.

Como se ha descrito previamente^{34,44}, en nuestro estudio el deterioro cognitivo se asoció con un efecto negativo sobre la CVRS. Teniendo en cuenta la estrecha relación entre caídas, deterioro cognitivo y peor CVRS^{44,90,109,122}, resulta difícil saber si el deterioro de la CVRS en los pacientes que se han caído está directamente relacionado con las caídas en sí mismas o con el deterioro cognitivo que presentan muchos de los pacientes con caídas.

Sin embargo, el hecho de que en nuestro estudio tanto el deterioro cognitivo como las caídas fueron factores independientes predictivos de una peor CVRS en el análisis multivariado, sugiere que la asociación entre caídas y deterioro de la CVRS no es solo por el deterioro cognitivo concomitante.

Además del antecedente de caídas y del deterioro cognitivo, encontramos otros factores relacionados con una peor CVRS.

Coincidiendo con otros estudios^{34,68,69}, las descompensaciones previas de la cirrosis, como la hemorragia por varices esofagogástricas o la encefalopatía, se asociaron significativamente con una peor CVRS en los dominios físicos.

La hiponatremia y la anemia están estrechamente relacionadas con las complicaciones de la cirrosis, y en el presente estudio fueron factores independientes asociados con puntuaciones más bajas en los dominios físicos de la CVRS. Otros autores han descrito previamente estas asociaciones^{34,76}.

Es interesante señalar que en nuestro estudio el grado de insuficiencia hepática evaluado mediante la clasificación Child-Pugh se asoció con puntuaciones inferiores en los dominios del componente físico en el análisis univariado, pero la puntuación del MELD no se correlacionó con la CVRS. Otros autores han reportado hallazgos similares^{58,60,67,69}. Estos resultados pueden explicarse probablemente por el hecho de que los únicos parámetros incluidos en la puntuación del MELD son analíticos [bilirrubina, creatinina e International Normalized Ratio (INR)], mientras que el índice de Child-Pugh también evalúa otros parámetros clínicos que podrían tener un mayor efecto sobre la CVRS, tales como la presencia de ascitis y encefalopatía^{34,58,60,69}.

Los pacientes de nuestro estudio eran pacientes ambulatorios y mostraban una función hepática relativamente preservada. Este hecho podría explicar que la clasificación de Child-Pugh no alcanzara significación estadística como factor relacionado con la CVRS en el análisis multivariado.

El género femenino se asoció con una peor CVRS, como se ha observado en estudios previos, no solo en pacientes con cirrosis³⁴ sino también en pacientes con otras enfermedades crónicas^{142,143} y en la población general¹⁴⁴. Los factores que podrían explicar esta diferencia incluyen aspectos emocionales relacionados con el rol cuidador asociado a las mujeres³⁴, y diferencias entre hombres y mujeres en la autopercepción de la salud³⁴ y la prevalencia de la depresión¹⁴⁵.

Se ha demostrado que la depresión juega un papel relevante en el deterioro de la CVRS en los pacientes con hepatopatía crónica⁷¹. No hemos evaluado de forma específica los síntomas depresivos, pero observamos una tendencia a que las mujeres recibieran tratamiento con antidepresivos con mayor frecuencia que los hombres.

En nuestro estudio sobre la relación entre caídas y CVRS en los pacientes con cirrosis existen algunas limitaciones. En primer lugar, la evaluación de la CVRS la realiza el propio paciente, y por tanto es subjetiva. En segundo lugar, los dominios evaluados por un cuestionario estandarizado como el SF-36 no tienen porque coincidir necesariamente con las prioridades de cada paciente concreto. Además, el SF-36, como la mayoría de cuestionarios utilizados para evaluar la CVRS, proporciona resultados cuantitativos y no evalúa aspectos cualitativos de la vida cotidiana. Y por último, las complejas interrelaciones entre los diferentes factores hacen difícil determinar la influencia exacta de cada uno de ellos sobre la CVRS. Estas limitaciones son comunes a los estudios que evalúan la CVRS mediante cuestionarios completados por el mismo paciente^{55,57,74,146}.

Finalmente, teniendo en cuenta los factores modificables que en nuestro estudio se relacionaron de forma independiente con una peor CVRS, podemos considerar que las medidas dirigidas a la prevención de las complicaciones de la cirrosis, así como el tratamiento de la anemia, la hiponatremia y el deterioro cognitivo, pueden mejorar la CVRS en estos pacientes.

En este sentido, estudios previos han demostrado que el tratamiento del deterioro cognitivo^{147,148} y la corrección de la hiponatremia¹⁴⁹, aumentan de forma significativa la CVRS en los pacientes con cirrosis.

Considerando la importancia de las caídas en los pacientes con cirrosis y deterioro cognitivo, en cuanto a frecuencia, complicaciones derivadas de las mismas y efecto negativo sobre la CVRS, parece razonable desarrollar estrategias dirigidas a su prevención.

Estas estrategias deberían incluir la promoción del uso del PHES para identificar a los pacientes con riesgo de caídas, considerar el tratamiento del deterioro cognitivo mediante antibióticos como la rifaximina¹⁵⁰, disacáridos no absorbibles¹⁴⁷ o probióticos^{148,151}, y también el uso racional de los psicofármacos^{86,91}. En la población general, las intervenciones multifactoriales (incluyendo las recomendaciones para las precauciones en la vida diaria), el ejercicio para aumentar el equilibrio y la fuerza muscular, y los suplementos de vitamina D han demostrado ser eficaces en la prevención de las caídas¹¹⁷⁻¹¹⁹. Estas medidas también podrían ser útiles en pacientes con cirrosis y deterioro cognitivo.

VII

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los objetivos de esta tesis, las conclusiones de los dos estudios realizados son las siguientes:

1. Los pacientes con cirrosis y deterioro cognitivo presentan una mayor incidencia de caídas que los pacientes con cirrosis sin deterioro cognitivo.
2. El deterioro cognitivo identificado por la alteración en el Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) es el principal factor predictivo de futuras caídas en los pacientes con cirrosis.
3. La probabilidad de presentar caídas en los pacientes con PHES alterado (<-4) es del 52,3% al año de seguimiento.
4. Los pacientes con cirrosis y deterioro cognitivo presentan más lesiones graves (p. ej. fracturas) y precisan más asistencia sanitaria debido a las caídas que los pacientes con cirrosis sin deterioro cognitivo.
5. Los pacientes con deterioro cognitivo y tratamiento con psicofármacos presentan la mayor incidencia de caídas.

6. No parece que la causa principal de la predisposición a caer en los pacientes con PHES alterado sea el deterioro cognitivo en sí mismo, sino un trastorno neuromuscular coincidente o concomitante.
7. Las caídas y el deterioro cognitivo se asocian con una peor calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con cirrosis.
8. Otros factores como el antecedente de hemorragia digestiva por varices esofagogástricas, la anemia, la hiponatremia y el género femenino se asocian a una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con cirrosis.

VIII

BIBLIOGRAFÍA

1. Sleisenger & Fordtran's. Gastrointestinal and Liver Disease. 8th ed. Philadelphia PA, USA: Saunders Elsevier;2006. Vol.2.
2. Farreras & Rozman. Medicina Interna. 17ª ed. Barcelona: Elsevier;2012. Vol.1.
3. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2001. National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System 2003;52:1-85.
4. García-Alvarez A, Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Castell C, Foz M, Uauy R, et al. Obesity and overweight trends in Catalonia, Spain (1992-2003): gender and socio-economic determinants. Public Health Nutr 2007;10:1368-1378.
5. Gutiérrez-Fisac JL. Indicadores del consumo de alcohol en España. Med Clin (Barc) 1995;104:544-550.
6. Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS, et al. Burden of cirrhosis on older americans and their families: analysis of the health and retirement study. Hepatology 2012;55:184-191.
7. Lucena MI, Cohen H, Hernández N, Bessone F, Dacoll C, Stephens C, et al. Hepatotoxicidad, un problema global con especificidades locales: hacia la creación de una Red Hispano Latinoamericana de Hepatotoxicidad. Gastroenterol Hepatol 2011;34:361-368.

8. Romero M, Grande L. Diagnóstico y seguimiento de la encefalopatía hepática. *Revista Andaluza de Patología Digestiva* 2004;27:29-37.
9. Córdoba J, Minguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 2008;28:70-80.
10. 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;30:890-895.
11. Vergara M, Flavià M, Gil M, Dalmau B, Córdoba J. Diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática en España: resultados de una encuesta dirigida a hepatólogos. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:1-6.
12. Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004;40:823-830.
13. García R, Córdoba J. Actualización en el tratamiento de la encefalopatía hepática. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:637-644.
14. Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002;36:1163-1171.
15. Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol* 2000;32:1035-1038.
16. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. *J Hepatol* 2003;39:278-285.

17. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder. *Hepatology* 2011;53:1372-1376.
18. Wright G, Davies NA, Shawcross DL, Hodges SJ, Zwingmann C, Brooks HF, et al. Endotoxemia produces coma and brain swelling in bile duct ligated rats. *Hepatology* 2007;45:1517-1526.
19. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(Suppl 1):3-9.
20. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332-2340.
21. Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Nardelli S, Pentassaglio I, Moscucci F, et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:181-183.
22. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739-747.
23. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009;50:2014-2021.
24. Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54:1030-1040.

25. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72:573-583.
26. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42:S45-S53.
27. Romero M, Córdoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramírez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879-885.
28. Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008;14:3609-3615.
29. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768-773.
30. Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Pentassuglio I, Nardelli S, Moscucci F, et al. A simplified psychometric evaluation for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:613-616.
31. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748-753.
32. Dhiman RK, Kumi 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.

33. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001;16:37-41.
34. Les I, Doval E, Flavià M, Jacas C, Cárdenas G, Esteban R, et al. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:221-227.
35. Kircheis G, Knoche A, Hilger N, Manhart F, Schnitzler A, Schulze H, et al. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology* 2009;137:1706-1715.
36. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Saeian K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1903-1909.
37. Schomerus H, Hamster W, Blunck H, Reinhard U, Mayer K, Döll W. Latent portalsystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci* 1981;26:622-630.
38. Munoz SJ. Driving with minimal hepatic encephalopathy: real world consequences? *Am J Gastroenterol* 2007;102:1910-1911.
39. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004;39:739-745.
40. Evans L. The dominant role of driver behavior in traffic safety. *Am J Public Health* 1996;86:784-786.
41. Watanabe A, Tuchida T, Yata Y, Kuwabara Y. Evaluation of neuropsychological function in patients with liver cirrhosis with special reference to their driving ability. *Metab Brain Dis* 1995;10:239-248.

42. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Varma RR, Franco J, Binion DG, et al. Navigation skill impairment: another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2008;47:596-604.
43. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009;50:1175-1183.
44. Groeneweg M, Quero JC, De Brujin I, Hartmann IJ, Essink-bot ML, Hop WC, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28:45-49.
45. Quero JC, Groeneweg M, Jiménez M, Schalm SW, Herrerías JM. ¿Es un error médico no investigar en los pacientes cirróticos la presencia de encefalopatía hepática mínima? *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94:544-550.
46. Lezak MD. Domains of behavior from a neuropsychological perspective: the whole story. *Nebr Symp Motiv* 1994;41:23-55.
47. Loguercio C, Del Vecchio-Blanco C, Coltorti M. Psychometric tests and "latent" portal-systemic encephalopathy. *Br J Clin Pract* 1984;38:407-411.
48. Weissenborn K, Scholz M, Hinrichs H, Wiltfang J, Schmidt FW, Künkel H. Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75:289-295.
49. Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, Hop WC, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996;24:556-560.

50. Romero M, Córdoba J, Jover R, del Olmo J, Fernández A, Flavià M, et al. Red Española de Encefalopatía Hepática. Tablas de normalidad de la población española para los tests psicométricos utilizados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. *Med Clin (Barc)* 2006;127:246-249.
51. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002;35:357-366.
52. Preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud, que fue adoptada por la Conferencia Sanitaria Internacional, celebrada en Nueva York del 19 de junio al 22 de julio de 1946, firmada el 22 de julio de 1946 por los representantes de 61 Estados (Official Records of the World Health Organization, Nº 2, p. 100), y entró en vigor el 7 de abril de 1948.
53. The World Health Organization Quality of Life Assessment Group (WHOQOL). Position Paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; 41:1403–1409.
54. Jay CL, Butt Z, Ladner DP, Skaro AI, Abecassis MM. A review of quality of life instruments used in liver transplantation. *J Hepatol* 2009;51:949-959.
55. Taminiau-Bloem EF, Visser MR, Tishelman C, Koeneman MA, van Zuuren FJ, Sprangers MA. Somatically ill persons' self-nominated quality of life domains: review of the literature and guidelines for future studies. *Qual Life Res* 2010;19:253-291.
56. Liu R, Page M, Solheim K, Fox S, Chang SM. Quality of life in adults with brain tumors: current knowledge and future directions. *Neuro-Oncology* 2009;11:330-339.

57. Gutteling JJ, de Man RA, Busschbach JJ, Darlington AS. Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Neth J Med* 2007;65:227-234.
58. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120:170-178.
59. Córdoba J, Flavio M, Jacas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 2003;39:231-238.
60. Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M, Guyatt G. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2199-2205.
61. Svrtlih N, Pavic S, Terzic D, Delic D, Simonovic J, Gvozdenovic E, et al. Reduced quality of life in patients with chronic viral liver disease assessed by SF12 questionnaire. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:405-409.
62. Bajaj JS, Thacker LR, Wade JB, Sanyal AJ, Heuman DM, Sterling RK, et al. PROMIS computerised adaptive tests are dynamic instruments to measure health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1123-1132.
63. Belle SH, Porayko MK, Hoofnagle JH, Lake JR, Zetterman RK. Changes in quality of life after liver transplantation among adults. *Liver Transplant Surg* 1997;3:93-104.
64. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La version española del SF-36: un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995;104:771-776.

65. Ferrer M, Córdoba J, Carín O, Olivé G, Flavià M, Vargas V, et al. Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment. *Liver Transplant* 2006;12:95-104.
66. Casanovas T, Jané L, Herdman M, Casado A, Pubill BP, Fabregat J. Validation of the Spanish version of the liver disease quality of life instrument among candidates for liver transplant. *Transplant Proc* 2007;39:2274-2277.
67. Kanwal F, Gralnek IM, Hays RD, Zeringue A, Durazo F, Han SB, et al. Health-related quality of life predicts mortality in patients with advanced chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:793-799.
68. Bjornsson E, Verbaan H, Oksanen A, Frydén A, Johansson J, Friberg S, et al. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:878-887.
69. Saab S, Ibrahim AB, Shpaner A, Younossi ZM, Lee C, Durazo F, et al. MELD fails to measure quality of life in liver transplant candidates. *Liver Transplant* 2005;11:218-223.
70. Soriano G, Román E. El reto de la calidad de vida en los pacientes con cirrosis. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35 (Espec Congr 1):52-59.
71. Hauser W, Holtmann G, Grandt D. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:157-163.
72. Albillos A, Muñoz L, Nieto M, Ubeda M, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M. Systemic effects of TNF- α secreted by circulating monocytes and fatigue in cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:1399.

73. Jones EA. Fatigue complicating chronic liver disease. *Metab Brain Dis* 2004;19:421-429.
74. Kalaitzakis E, Josefsson A, Castedal M, Henfridsson P, Bengtsson M, Hugosson I, et al. Factors related to fatigue in patients with cirrhosis before and after liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:174-181.
75. Kugelmas M. Preliminary observation: oral zinc sulphate replacement is effective in treating muscle cramps in cirrhotic patients. *J Am Coll Nutr* 2000;19:13-15.
76. Ginès P, Wong F, Smadja-Lew E, Diamand F. Hyponatremia: a major determinant of impaired health-related quality of life in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 2007;46(suppl.1):567A (abstract).
77. Durazzo M, Premoli A, Di Bisceglie C, Bo S, Ghigo E, Manieri C. Male sexual disturbances in liver diseases: what do we know? *J Endocrinol Invest* 2010;33:501-505.
78. Burra P, Germani G, Masier A, De Martin E, Gambato M, Salonia A, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation* 2010;89:1425-1429.
79. Sorrell JH, Brown JR. Sexual functioning in patients with end-stage liver disease before and after transplantation. *Liver Transp* 2006;12:1473-1477.
80. Huyghe E, Kamar N, Wagner F, Capietto AH, El-Kahwaji L, Muscari F, et al. Erectile dysfunction in end-stage liver disease men. *J Sex Med* 2009;6:1395-1401.

81. Abrams GA, Concato J, Fallon MB. Muscle cramps in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1996;7:1363-1366.
82. Angeli P, Albino G, Carrazo P, Dalla Pria M, Merkel C, Caregaro L, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a casual relationship. *Hepatology* 1996;23:264-273.
83. Nolte W, Schindler CG, Figulla HR, Wuttke W, Hübner M, Hartmann H, et al. Increase of serum estradiol in cirrhotic men treated with transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *J Hepatol* 2001;34:818-824.
84. Amodio P. Health related quality of life and minimal hepatic encephalopathy. It is time to insert "quality" in health care. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:408-415.
85. Falls. Geneva. World Health Organization 2007. Violence and injury prevention and disability department. http://www.who.int/violence_injury_prevention/other_injury/falls/en/index.html. Accessed on March 20, 2008.
86. Peeters G, van Schoor NM, Lips P. Fall risk: the clinical relevance of falls and how to integrate fall risk with fracture risk. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:797-804.
87. Anstey KJ, von Sanden C, Luszcz MA. An 8-year prospective study of the relationship between cognitive performance and falling in very old adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1169-1176.

88. Balash Y, Peretz C, Leibovich G, Herman T, Hausdorff JM, Giladi N. Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors. *J Neurol* 2005;252:1310-1315.
89. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:721-725.
90. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008;101:583-588.
91. Kerse N, Flicker L, Pfaff JJ, Draper B, Lautenschlager NT, Sim M. Falls, depression and antidepressants in later life: a large primary care appraisal. *PLoS One* 2008;3:e2423. doi:10.1371/journal.pone.0002423.
92. Nevitt MC, Cummings SR, Hudes ES. Risk factors for injurious falls: a prospective study. *J Gerontol* 1991;46:164-170.
93. Fischer ID, Krauss MJ, Dunagan WC, Birge S, Hitcho E, Johnson S, et al. Patterns and predictors of inpatient falls and fall-related injuries in a large academic hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:822-827.
94. Wolf SL, Barnhart HX, Kutner NG, McNeely E, Coogler C, Xu T. Reducing frailty and falls in older persons: an investigation of Tai Chi and computerized balance training. Atlanta FICSIT Group. Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:489-497.
95. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319:1701-1707.

96. Pike C, Birnbaum HG, Schiller M, Sharma H, Burge R, Edgell ET. Direct and indirect costs of non-vertebral fracture patients with osteoporosis in the US. *Pharmacoeconomics* 2010;28:395-409.
97. Roudsari BS, Ebel BE, Corso PS, Molinari NA, Koepsell TD. The acute medical care costs of fall-related injuries among the US older adults. *Injury* 2005;36:1316-1322.
98. Polinder S, Meerding WJ, van Baar ME, Toet H, Mulder S, van Beeck EF; EUROCCOST Reference Group. Cost estimation of injury-related hospital admissions in 10 European countries. *J Trauma* 2005;59:1283-1290.
99. Panel on Prevention of Falls in Older Persons. American Geriatrics Society and British Geriatrics Society. Summary of the Updated American Geriatrics Society/ British Geriatric Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:148-157.
100. Menéndez R, Sánchez C, de Tena A, Lázaro M, Cuesta F, Ribera JM. Utilidad de la estación unipodal en la valoración del riesgo de caídas. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2005;40 (Supp 1):18-23.
101. Verghese J, Holtzer R, Lipton RB, Wang C. Quantitative gait markers and incident fall risk in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:896-901.
102. Montero-Odasso M, Schapira M, Soriano ER, Varela M, Kaplan R, Camera LA, et al. Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1304-1309.

103. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging* 2009;13:881-889.
104. Viccaro LJ, Perera S, Studenski SA. Is timed up and go better than gait speed in predicting health, function, and falls in older adults? *J Am Geriatr Soc* 2011;59:887-892.
105. Casas-Herrero A, Martínez N, Alonso FJ. Deterioro cognitivo y riesgo de caída en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2011;46:311-8.
106. Hausdorff JM, Yogev G, Springer S, Simon ES, Giladi N. Walking is more like catching than tapping: gait in the elderly as a complex cognitive task. *Exp Brain Res* 2005;164:541-548.
107. Allan LM, Ballard CG, Burn DJ, Kenny RA. Prevalence and severity of gait disorders in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1681-1687.
108. Bloem BR, Gussekloo J, Lagaay AM, Remarque EJ, Haan J, Westendorp RG. Idiopathic senile gait disorders are signs of subclinical disease. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1098-1101.
109. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Higher incidence of falls in long-term stroke survivors than in population controls: depressive symptoms predict falls after stroke. *Stroke* 2002;33:542-547.

110. Herman T, Mirelman A, Giladi N, Schweiger A, Hausdorff JM. Executive control deficits as a prodrome to falls in healthy older adults: a prospective study linking thinking, walking, and falling. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65A:1086-1092.
111. Salvà A, Bolívar I, Pera G, Arias C. Incidence and consequences of falls among elderly people living in the community. *Med Clin (Barc)* 2004;122:172-176.
112. Tinetti ME, Inouye SK, Gill TM, Doucette JT. Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence. Unifying the approach to geriatric syndromes. *JAMA* 1995;273:1348-1353.
113. Mehta KM, Yaffe K, Covinsky KE. Cognitive impairment, depressive symptoms, and functional decline in older people. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1045-1050.
114. Shaw FE. Falls in cognitive impairment and dementia. *Clin Geriatr Med* 2002;18:159-173.
115. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Palvanen M. Fall-induced deaths among elderly people. *Am J Public Health* 2005;95:422-424.
116. Petridou ET, Dikaloti SK, Dessypris N, Skalkidis I, Barbone F, Fitzpatrick P, et al. The evolution of unintentional injury mortality among elderly in Europe. *J Aging Health* 2008;20:159-182.

117. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing* 2004;33:45-51.
118. Gates S, Fisher JD, Cooke MW, Carter YH, Lamb SE. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:130-133.
119. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010;153:815-825.
120. Fischer ID, Krauss MJ, Dunagan WC, Birge S, Hitcho E, Johnson S, et al. Patterns and predictors of inpatient falls and fall-related injuries in a large academic hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:822-827.
121. Brenneman SK, Barret-Connor E, Saijan S, Markson LE, Siris ES. Impact of recent fracture on health-related quality of life in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2006;21:809-816.
122. Iglesias CP, Manca A, Torgerson DJ. The health-related quality of life and cost implications of falls in elderly women. *Osteoporos Int* 2009;20:869-878.
123. Sherrington C, Tiedemann A, Cameron I. Physical exercise after hip fracture: an evidence overview. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011;47:297-307.
124. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007;46:1271-1278.

125. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990;31:82-87.
126. Cohen SM, Te HS, Levitsky J. Operative risk of total hip and knee arthroplasty in cirrhotic patients. *J Arthroplasty* 2005;20:460-466.
127. Kulisevsky J, Pujol J, Deus J, Balanzó J, Pujol A. Magnetic resonance imaging pallidal hypersignal in cirrhotic subjects. *Hepatology* 1996;24:282-283.
128. Schiff S, Vallesi A, Mapelli D, Orsato R, Pellegrini A, Umiltà C, et al. Impairment of response inhibition precedes motor alteration in the early stage of liver cirrhosis: a behavioral and electrophysiological study. *Metab Brain Dis* 2005;20:381-392.
129. 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;35:37-45.
130. Close J, Ellis M, Hooper R, Glucksman E, Jackson S, Swift C. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:93-97.
131. Ström O, Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, et al. Long-term cost and effect on quality of life of osteoporosis-related fractures in Sweden. *Acta Orthop* 2008;79:269-280.
132. Hauer K, Lamb SE, Jorstad EC, Todd C, Becker C; PROFANE-Group. Systematic review of definitions and methods of measuring falls in randomised controlled fall prevention trials. *Age Ageing* 2006;35:5-10.

133. Lozeva V, Montgomery JA, Tuomisto L, Rocheleau B, Pannunzio M, Huet PM, et al. Increased brain serotonin turnover correlates with the degree of shunting and hyperammonemia in rats following variable portal vein stenosis. *J Hepatol* 2004;40:742-748.
134. Schlatter C, Egger SS, Tchambaz L, Krähenbühl S. Pharmacokinetic changes of psychotropic drugs in patients with liver disease: implications for dose adaptation. *Drug Saf* 2009;32:561-578.
135. Stevens JA, Sogolow ED. Gender differences for non-fatal unintentional fall related injuries among older adults. *Inj Prev* 2005;11:115-119.
136. Schultz AB, Ashton-Miller JA, Alexander NB. What leads to age and gender differences in balance maintenance and recovery? *Muscle Nerve Suppl* 1997;5:S60-64.
137. Jover R, Compañy L, Gutiérrez A, Lorente M, Zapater P, Poveda MJ, et al. Clinical significance of extrapyramidal signs in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:659-665.
138. Burkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, Spahr L. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: a distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Arch Neurol* 2003;60:521-528.
139. Mak MK, Pang MY. Balance confidence and functional mobility are independently associated with falls in people with Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256:742-749.

140. Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1121-1129.
141. Frith J, Kerr S, Robinson L, Elliott C, Ghazala C, Wilton K, et al. Primary biliary cirrhosis is associated with falls and significant fall related injury. *QJM* 2010;103:153-161.
142. Casellas F, López-Vivancos J, Casado A, Malagelada JR. Factors affecting health related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 2002;11:775-781.
143. Campsmith ML, Nakashima AK, Davidson AJ. Self-reported health-related quality of life in persons with HIV infection: results from a multi-site interview project. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:12.
144. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, De la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del cuestionario de salud SF-36. *Med Clin (Barc)* 1998;111:410-416.
145. Hammarström A, Lehti A, Danielsson U, Bengs C, Johansson EE. Gender-related explanatory models of depression: a critical evaluation of medical articles. *Public Health* 2009;123:689-693.
146. Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D, Liappas I. Should impaired liver function be held responsible for cognitive impairment and poor health-related quality of life in alcoholic cirrhosis? *Hepatology* 2007;46:950-951.

147. 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;45:549-559.
148. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornitine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:725-732.
149. Cárdenas A, Ginès P, Marotta P, Czerwiec F, Oyuang J, Guevara M, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:571-578.
150. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Browm RS, et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy – a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:853-861.
151. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1441-1449.

IX

OTRAS ACTIVIDADES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE ESTA TESIS

Becas

Estudio de la relación entre la encefalopatía hepática mínima y el riesgo de accidentes en pacientes cirróticos.

Investigadora principal

BECA del Col.legi Oficial de Diplomats d'Infermeria de Barcelona en la Convocatoria de Ayudas a Proyectos de Investigación 2008. COIB 5348/08

Estudio del beneficio de un programa de ejercicio físico y suplementos de aminoácidos ramificados en la dieta dirigido a pacientes con cirrosis hepática.

Co-Investigadora

BECA Fundación MAPFRE. Ayudas a la Investigación 2009

Mecanismos implicados en los beneficios de un programa de ejercicio físico en pacientes con cirrosis hepática.

Co-Investigadora

BECA Fundación MAPFRE. Ayudas a la Investigación 2010

Publicaciones

Román E, Córdoba J, Torrens M, Torras J, Villanueva C, Vargas V, Guarner C, Soriano G.
Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. Am J Gastroenterol
2011;106:476-82.

Soriano G, Román E. El reto de la calidad de vida en los pacientes con cirrosis.
Gastroenterol Hepatol 2012;35(Espec Congr 1):38-45.

Comunicaciones a Congresos

La encefalopatía hepática mínima aumenta el riesgo de caídas en los pacientes con cirrosis hepática. Román E, Soriano G, Guarner C. Comunicación Oral. XVI Congreso de la Asociación Española de Enfermería de Patología Digestiva. Madrid 2009.

Accidental falls are more frequent in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. Román E, Soriano G, Torras X, Villanueva C, Guarner C. Póster. International Symposium on Hepatic Encephalopathy. Fundación de las Artes y las Ciencias. Septiembre 2009. Valencia. Spain.

La encefalopatía hepática mínima aumenta el riesgo de caídas en los pacientes con cirrosis hepática. Román E, Soriano G, Torras X, Villanueva C, Guarner C. Comunicación póster. III Jornadas del CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. Barcelona 2009.

La encefalopatía hepática mínima aumenta el riesgo de caídas en los pacientes con cirrosis hepática. Román E, Soriano G, Torras X, Villanueva C, Guarner C. Ponencia. XCII Curso de la Escuela de Patología Digestiva del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona 2009.

La encefalopatía hepática mínima aumenta el riesgo de caídas en los pacientes con cirrosis hepática. Román E, Soriano G, Torras X, Villanueva C, Guarner C. Póster. II Jornadas Asistenciales del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona 2009.

L'encefalopatia hepàtica mínima augmenta el risc de caigudes en els pacients amb cirrosi hepàtica. Román E, Soriano G, Torrens M, Córdoba J, Villanueva C, Torras X, Vargas V, Guarner C. Póster seleccionado para comentario oral. Congrès de la Societat Catalana de Digestologia (SCD). Montbrió del Camp. Tarragona 2010.

La encefalopatía hepática mínima aumenta el riesgo de caídas en los pacientes con cirrosis hepática. Román E, Soriano G, Torrens M, Córdoba J, Villanueva C, Torras X, Vargas V, Guarner C. Póster. XXXV Congreso Anual de la Asociación Española para el estudio del Hígado (AEEH). Madrid 2010.

Programa de ejercicio físico en pacientes con cirrosis hepática. Estudio de la capacidad funcional, calidad de vida y modificaciones metabólicas. Román E, Torrades MT, Soriano G. Ponencia. XXIV Jornada de Pruebas de Esfuerzo y Función Cardiorrespiratoria. Curso de doctorado por la UAB. Barcelona 2010.

El ejercicio físico moderado mejora a calidad de vida de los pacientes con cirrosis hepática compensada. Román E, Torrades MT, Cárdenas G, Córdoba J, Nadal MJ, Bascuñana H, Villanueva C, Guarner C, Soriano G. Comunicación oral. XVII Congreso de la Asociación Española de Enfermería de Patología Digestiva. Alicante 2010.

Minimal Hepatic Encephalopathy: Predictive factor of falls in patients with cirrhosis. Prospective Study. Román E, Soriano G, Córdoba J, Torrens M, Villanueva C, Torras X,

Vargas V, Guarner C. Comunicación oral. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Berlin 2011.

El deteriorament cognitiu i les caigudes afecten negativament la qualitat de vida dels pacients amb cirrosi. Román E, Torrens M, Córdoba J, Torras X, Vargas V, Villanueva C, Guarner C, Soriano G. Póster. XXI Congrés de la Societat Catalana de Digestologia. Girona 2012.

El parkinsonisme axial i els dèficits cognitius s'associen a caigudes en els pacients amb cirrosi. Román E, Soriano G, Fernández-Bobadilla R, Martínez S, Pagonabarraga J, Díaz-Manera J, Riba J, Núñez F, Gómez B, Córdoba J, Barbanoj M, Kulisevsky J, Guarner C. Póster. XXI Congrés de la Societat Catalana de Digestologia. Girona 2012.

El parkinsonismo y los déficits cognitivos se asocian a caídas en los pacientes con cirrosis. Román E, Soriano G, Fernández-Bobadilla R, Martínez S, Pagonabarraga J, Díaz-Manera J, Riba J, Núñez F, Gómez B, Córdoba J, Barbanoj M, Kulisevsky J, Guarner C. Póster. XIX Congreso de la Asociación Española de Enfermería de Patología Digestiva. San Sebastián 2012.

Premios

La encefalopatía hepática mínima aumenta el riesgo de caídas en los pacientes con cirrosis hepática. Román E, Soriano G, Guarner C. Premio a la mejor Comunicación Oral. XVI Congreso de la Asociación Española de Enfermería de Patología Digestiva. Madrid 2009.

El ejercicio físico moderado mejora a calidad de vida de los pacientes con cirrosis hepática compensada. Román E, Torrades MT, Cárdenas G, Córdoba J, Nadal MJ, Bascuñana H, Villanueva C, Guarner C, Soriano G. Premio a la mejor Comunicación Oral. XVII Congreso de la Asociación Española de Enfermería de Patología Digestiva. Alicante 2010.

Repercusión entre la Comunidad Científica

Butterworth R.F. Risk of falls in cirrhosis predicted by psychometric testing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:197-198.

X

ANEXOS

ANEXO I

PSYCHOMETRIC HEPATIC ENCEPHALOPATHY SCORE (PHES)

Examinador:

Fecha:

Primer test: SI

NO

Nº repeticiones:

Ensayo:

Tiempo en realizar el test (minutos):

Problemas al aplicar el test:

Nivel de educación:

0- Analfabeto

1- Leer, escribir, sumar y restar. Educación primaria incompleta (3 años)

2- Leer, escribir, 4 operaciones. Educación primaria completa (7 años)

3- Bachillerato, FP-1, comercio (9 años)

4- FP-2, COU, peritaje mercantil, diplomatura (11 años)

5- Licenciatura superior (16 años)

Evaluación

Test 1 (DS) Número de aciertos excluyendo errores:

Test 2 (TCN A) Tiempo total en segundos:

Test 3 (TCN B) Tiempo total en segundos:

Test 4 (SD) Tiempo total en segundos:

Test 5 (LT1) Tiempo total en segundos:

Test 6 (LT2) Número de errores:

TEST DE SÍMBOLOS Y NÚMEROS

NOMBRE:
NIVEL DE ESTUDIOS:
HORA:
PUNTUACIÓN:

EDAD:
FECHA:

PROFESIÓN:
CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

1	2	3	4	5	6	7	8	9
∧	□	◦	∨	○	Γ	⊔	⊖	⊥

→	2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1
	□	∧	◦	∧	∨															

1	2	3	4	5	6	7	8	9
∧	□	◦	∨	○	Γ	⊔	⊖	⊥

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

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

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

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

TCN - TEST DE CONEXIÓN NUMÉRICA A (PRUEBA)

NOMBRE:

NIVEL DE ESTUDIOS:

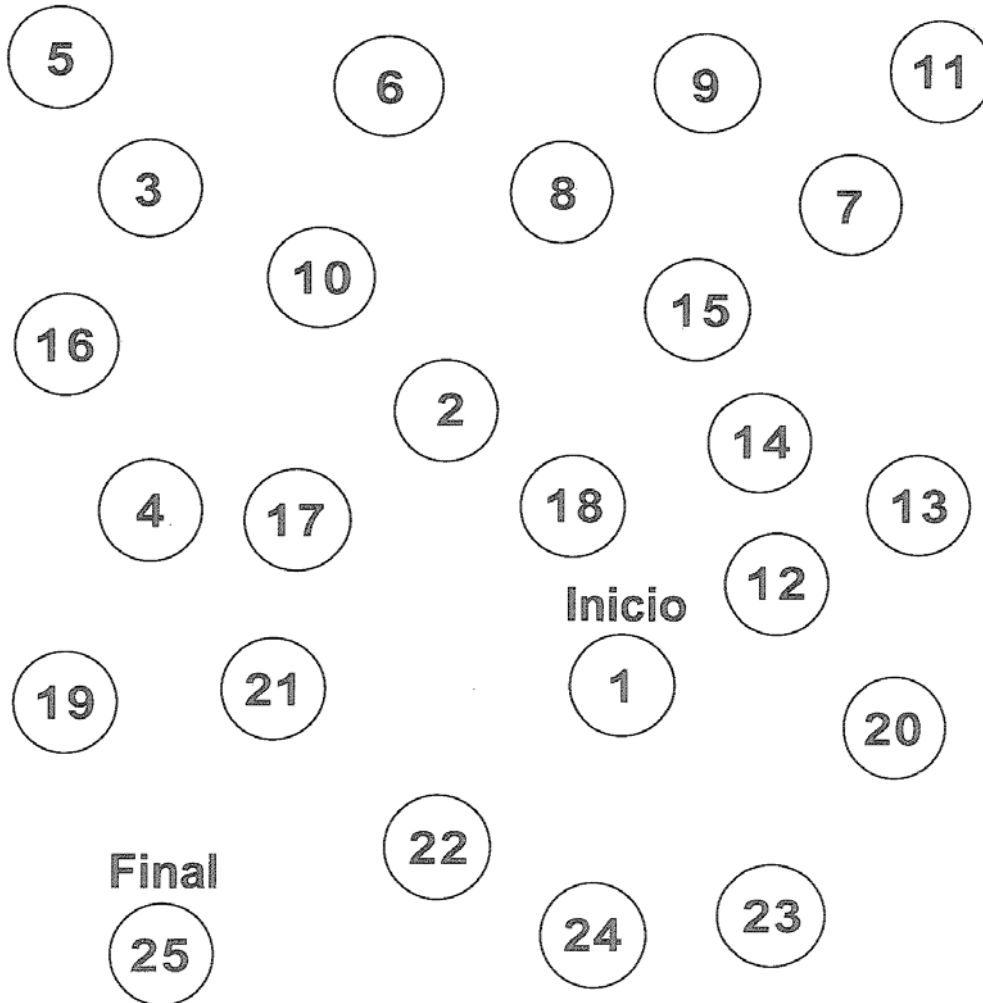
HORA:

EDAD:

CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

PROFESIÓN:

FECHA:



TCNA

NOMBRE:

EDAD:

PROFESIÓN:

NIVEL DE ESTUDIOS:

CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

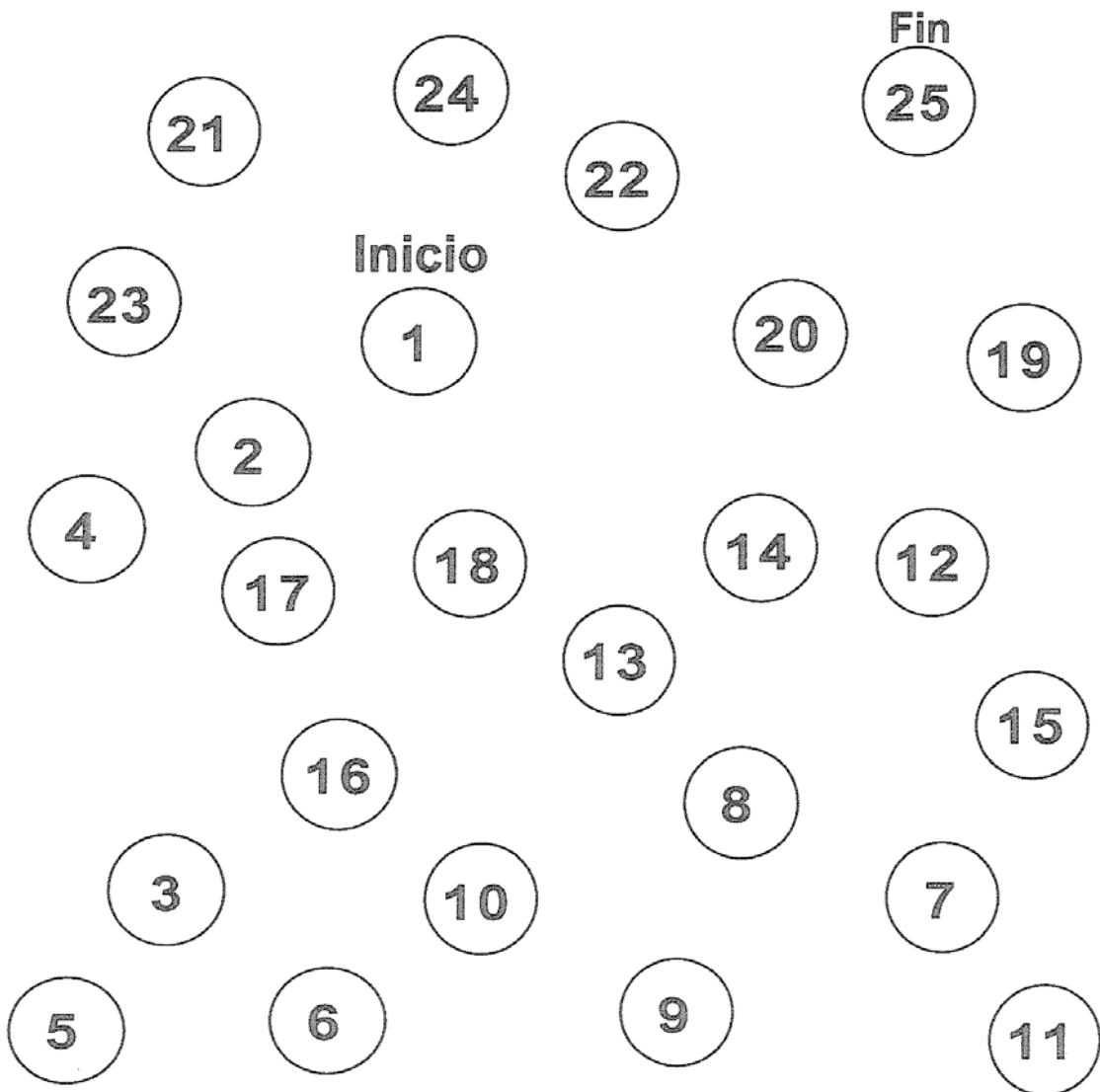
HORA:

FECHA:

TIEMPO:

segundos

PUNTUACIÓN:

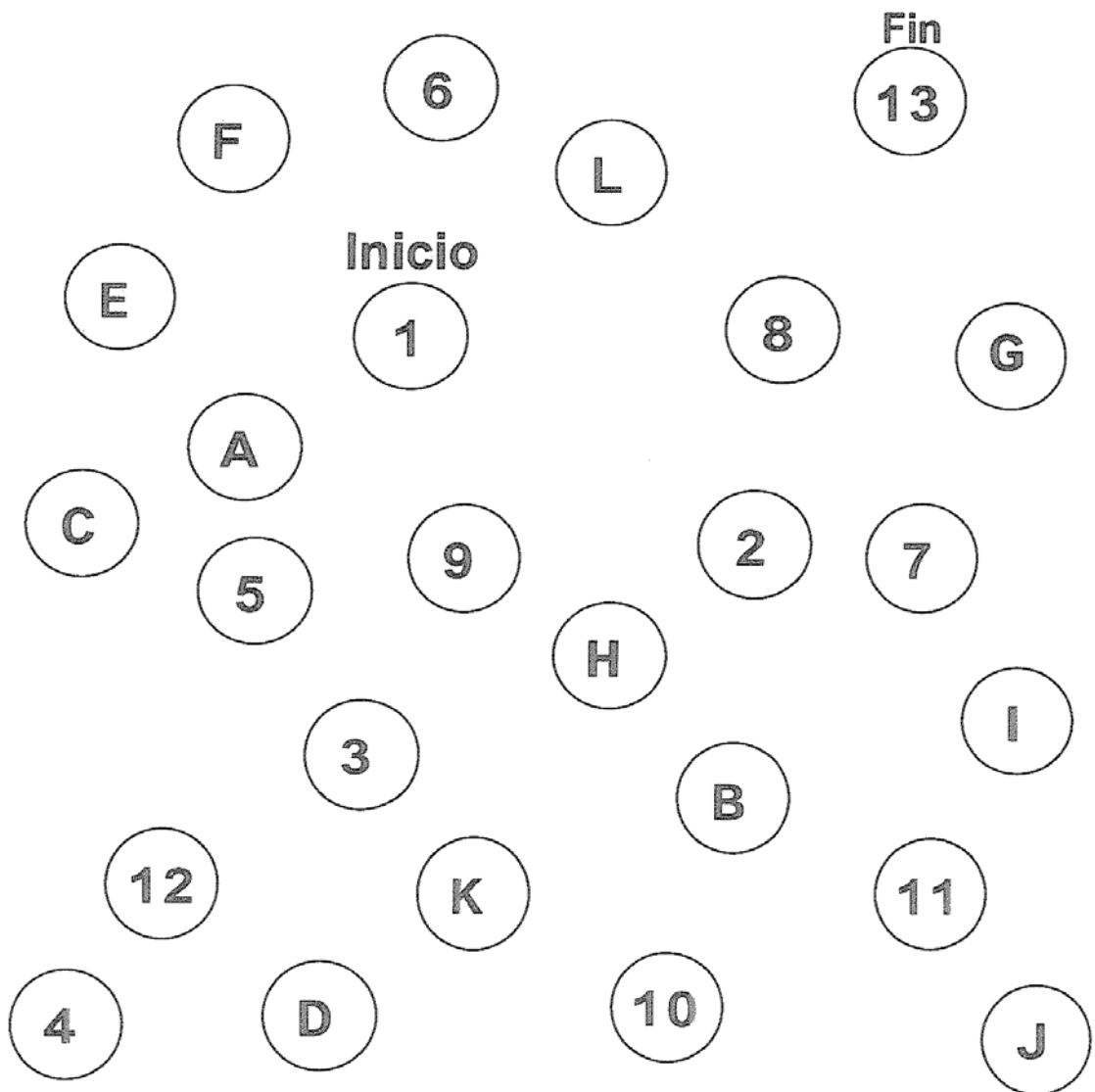


TCN B

NOMBRE:
NIVEL DE ESTUDIOS:
HORA:
TIEMPO:

EDAD: **PROFESIÓN:**
CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

FECHA:
PUNTUACIÓN:



SERIE DE PUNTOS

NOMBRE:

EDAD:

PROFESIÓN:

NIVEL DE ESTUDIOS:

CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

HORA:

FECHA:

TIEMPO: segundos

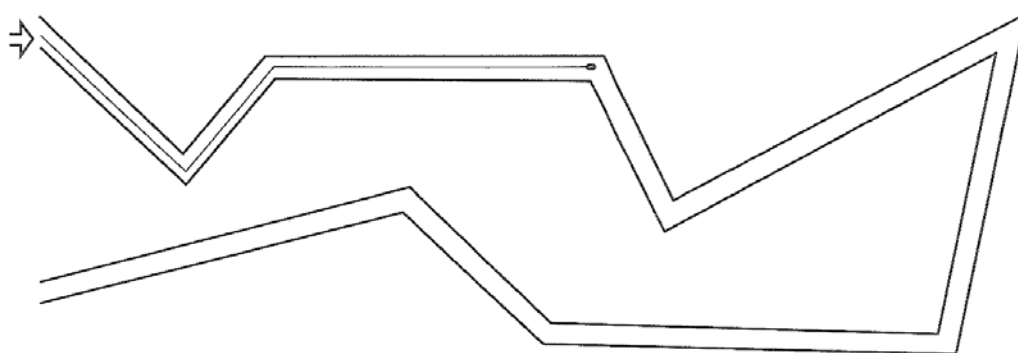
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<hr/>									
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

LT - TEST DE LÍNEAS (PRUEBA)

NOMBRE:
NIVEL DE ESTUDIOS:
HORA:

FECHA:

EDAD: **PROFESIÓN:**
CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):



LT:

NOMBRE:

EDAD:

PROFESIÓN:

NIVEL DE ESTUDIOS:

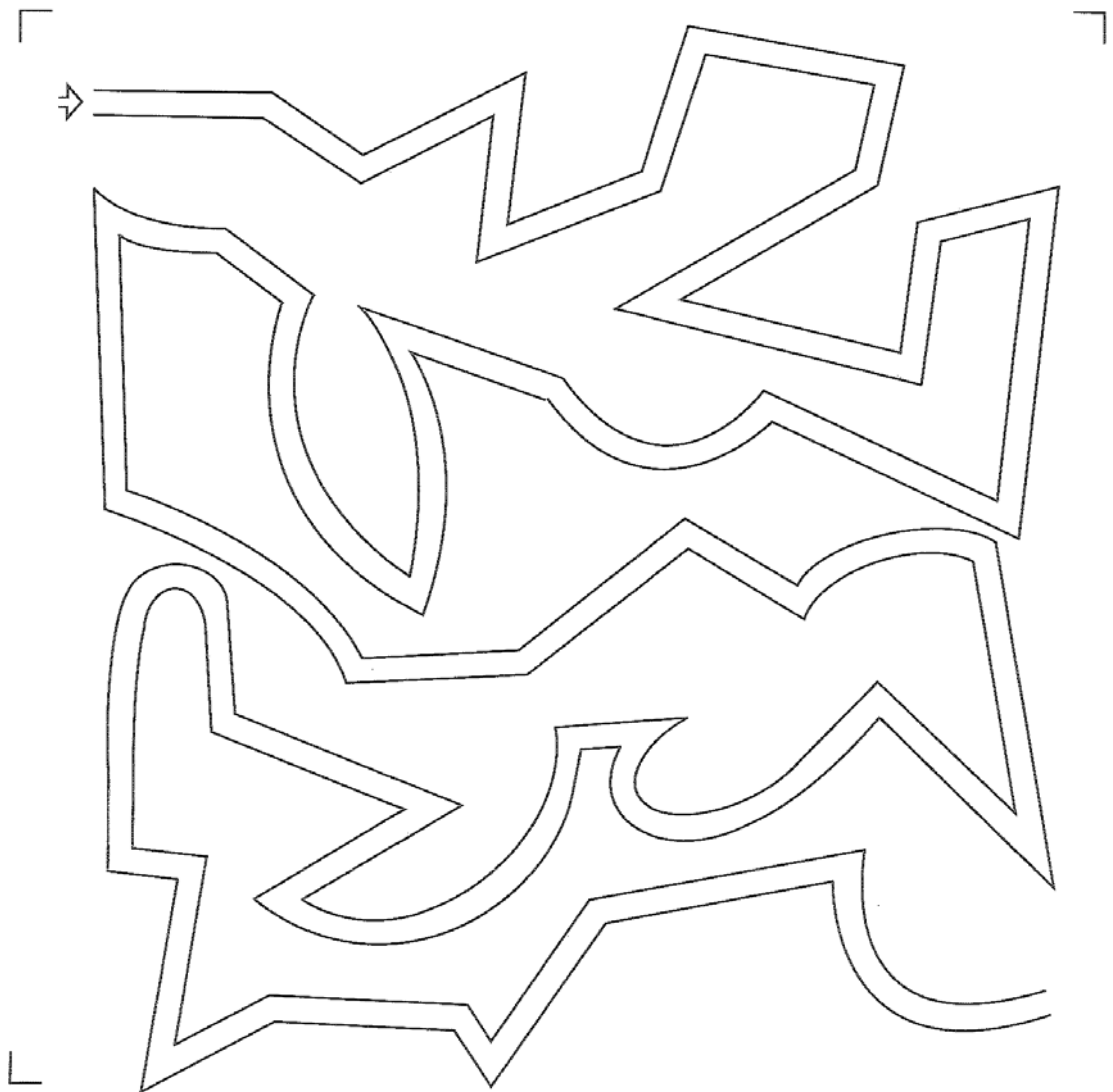
CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d):

HORA:

FECHA:

TIEMPO: segundos

PUNTUACIÓN:



ANEXO II

CUESTIONARIO DE SALUD SF-36 VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (junio de 1999)

INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Por favor conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más adecuado.

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1 Excelente
- 2 Muy buena
- 3 Buena
- 4 Regular
- 5 Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 Algo mejor ahora que hace un año
- 3 Más o menos igual que hace un año
- 4 Algo peor ahora que hace un año
- 5 Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes que exijan una actividad intensa?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1 Si, me limita mucho
- 2 Si, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

- 1 Si, me limita mucho
- 2 Si, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- 1 Si, me limita mucho
- 2 Si, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

- 1 Si, me limita mucho
- 2 Si, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

- 1 Si, me limita mucho
- 2 Si, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1 Si, me limita mucho
- 2 Si, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por si mismo**?

- 1 Si, me limita mucho
- 2 Si, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS
EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1 Si
- 2 No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- 1 Si
- 2 No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1 Si
- 2 No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

- 1 Si
- 2 No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1 Si
- 2 No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1 Si
- 2 No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1 Si
- 2 No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1 No, ninguno
- 2 Si, muy poco
- 3 Si, un poco
- 4 Si, moderado
- 5 Si, mucho
- 6 Si, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

ANEXO III

Artículo original

Román E, Córdoba J, Torrens M, Torras X, Villanueva C, Vargas V, Guarner C, Soriano G.

Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol* 2011;106:476-482.

Minimal Hepatic Encephalopathy Is Associated With Falls

Eva Román, RN^{1,2}, Joan Córdoba, MD, PhD^{1,3,4}, Maria Torrens, RN³, Xavier Torras, MD^{1,2}, Cándid Villanueva, MD, PhD^{1,2}, Víctor Vargas, MD, PhD^{1,3,4}, Carlos Guarner, MD, PhD^{1,2} and Germán Soriano, MD, PhD^{1,2}

- OBJECTIVES:** Minimal hepatic encephalopathy (MHE) reduces quality of life and impacts daily functioning. It is known to impair fitness to drive, but deficits in attention and reaction may also be associated with falls. Falls may have important consequences in patients with cirrhosis due to coagulopathy, osteoporosis, and operative risk. However, the relationship between MHE and falls has not yet been evaluated. The objective of this study is to retrospectively investigate whether MHE is associated with falls in patients with cirrhosis.
- METHODS:** We included 130 cirrhotic outpatients and 43 controls. MHE was diagnosed according to the results of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES). We recorded the reported incidence and number of falls in the 12 months before the study, the severity of injuries, and the need for healthcare services.
- RESULTS:** Forty-five (34.6%) patients with cirrhosis exhibited MHE. The proportion of patients with MHE that reported falls (40%) was higher than those without MHE (12.9%, $P < 0.001$), which was similar to controls (11.6%). In patients with MHE, there was a higher need for primary healthcare services (8.8 vs. 0%, $P = 0.004$) and hospitalization (6.6 vs. 2.3%, $P = 0.34$) due to falls than in patients without MHE. Patients on psychoactive drugs ($n = 21$) showed a stronger association between MHE and falls: 6/8 (75%) patients with MHE presented falls vs. 2/13 (15.3%) patients without MHE ($P = 0.01$). In patients not receiving psychoactive drugs ($n = 109$), the incidence of falls was 12/37 (32.4%) in patients with MHE vs. 9/72 (12.5%) in those without MHE ($P = 0.01$). Multivariate analysis showed that MHE (odds ratio (OR): 2.91, 95% confidence interval (CI): 1.13–7.48, $P = 0.02$), previous encephalopathy (OR: 2.87, 95% CI: 1.10–7.50, $P = 0.03$), and antidepressant therapy (OR: 3.91, 95% CI: 0.96–15.9, $P = 0.05$) were independent factors associated to previous falls.
- CONCLUSIONS:** Falls are more frequent in cirrhotic patients with MHE, particularly in those on treatment with psychoactive drugs, and are a significant cause for healthcare and hospitalization requirements.

Am J Gastroenterol advance online publication, 26 October 2010; doi:10.1038/ajg.2010.413

INTRODUCTION

Minimal hepatic encephalopathy (MHE) consists of subtle cognitive abnormalities, especially affecting attention, vigilance, and executive function (1–7). Patients with MHE show a normal neurological examination, and impairment in cognitive function can only be detected by psychometric or neurophysiological testing (5–7). Such abnormalities are present in a variable proportion of patients with cirrhosis depending on the populations studied and the criteria used for diagnosis (1–5).

Interest in MHE has intensified in recent years, as this entity has been shown to be a predictive factor of overt encephalopathy

(2) and mortality (8). It has also been demonstrated that cirrhotic patients with MHE have a reduced quality of life and deterioration in daily functioning (1,3,9,10). Patients with MHE are more predisposed to suffer traffic accidents, probably in relation to the characteristics of the subclinical cognitive impairment, that affects navigation skills and the capacity to respond to unexpected traffic conditions (11–16). As MHE decreases attention and reaction (1,6), it could also predispose to falls. However, no studies to date have evaluated the possible relationship between MHE and falls.

Patients with cirrhosis have an increased risk of fracture that has been attributed to osteoporosis due to malnutrition, hypogonadism,

¹CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ²Department of Gastroenterology, Institute of Biomedical Research (IIB Sant Pau), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Liver Unit, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁴Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. **Correspondence:** Germán Soriano, MD, PhD, Department of Gastroenterology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Mas Casanovas, 90, 08041 Barcelona, Spain. E-mail: gsoriano@santpau.cat
Received 12 July 2010; accepted 21 September 2010

and liver insufficiency (17–20). Moreover, traumatism—especially fractures—and any surgery required constitute a significant cause of morbidity, decompensation, and mortality in cirrhotic patients (18). In addition to the negative consequences for the patient, falls and fractures have indirect effects on the patient's family and the community and carry a high economic burden to the society (21,22).

The aim of the present study was to determine the occurrence of falls in patients with cirrhosis who had MHE as compared with those without MHE and a control group. We also analyzed the severity of injuries and healthcare requirements secondary to falls.

METHODS

Patient selection

From March 2008 to January 2010, we included 130 outpatients with cirrhosis visited at two tertiary care hospitals: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. Cirrhosis was diagnosed by clinical, analytical, and ultrasonographic findings or by liver biopsy. Exclusion criteria were the following: any hospitalization in the previous month due to decompensation of cirrhosis, advanced hepatocellular carcinoma (beyond Milan criteria), active alcohol intake (in the previous 3 months), current overt hepatic encephalopathy, chronic encephalopathy, cognitive impairment (mini-mental test <24), neurologic disease, inability to perform psychometric tests, marked symptomatic comorbidities (cardiac, pulmonary, renal, untreated active depression), or life expectancy <6 months.

We recorded demographic parameters and clinical and analytical data, such as etiology of cirrhosis, previous decompensations, hepatocellular carcinoma, previous transjugular intrahepatic portosystemic shunt or portocaval shunt, diabetes, Child-Pugh class, model for end-stage liver disease score, and pharmacologic treatment.

A control group of 43 subjects, representative of the general population and matched by age and sex, was recruited from the community.

Psychometric test

The battery of tests included in the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) was administered to assess the presence of MHE (1,6). This battery includes the following paper-and-pencil tests: digit symbol test, the number connection test-A, the number connection test-B, the serial dotting test, and the line drawing test (1,6). The results of the five tests were used to calculate the PHES score using the computer programme of the *Red Española de Encefalopatía Hepática* (<http://www.redeh.org>). The PHES has been validated for the Spanish population (23). Results were adjusted for age and educational level. Patients were considered to have MHE when the PHES score was lower than –4 points (6,23).

Critical flicker frequency

Critical flicker frequency (CFF) was performed as a complementary test. A portable, battery-powered analyzer (Hepatonorm Analyzer[®]; R&R Medi-Business Freiburg GmbH, Freiburg, Germany) was used. Using this method, an intermittent red light gradually

decreases the initially high-frequency pulse (60 Hz), and when the patient perceives that the red light turns from steady to intermittent, he/she presses a hand-held switch, and the frequency at which the patient perceives the change is recorded (2,4). The procedure was repeated five times to ensure patient understanding. The test was then repeated 10 more times and mean±s.d. values were calculated for each patient. CFF was not performed in patients with visual defects that precluded accurate performance of the procedure. CFF was measured in a quiet, semi-darkened room. A CFF value of <38 Hz was considered pathologic and suggestive of MHE (2).

Falls

We retrospectively recorded the incidence and number of falls in the previous year reported through interviews with patients and families and revision of medical records. Interviews were performed before the MHE study and were specifically addressed to determine the incidence and characteristics of falls based on a previously described questionnaire (24). Falls were considered according to the World Health Organization definition: "A fall is an event which results in a person coming to rest inadvertently on the ground or floor or other lower level" (25). The mean number of falls per patient was determined. The severity of injuries and the healthcare needed for falls were also recorded. Fall injuries were classified as contusion, wound, or fracture (26). Healthcare needed was classified as primary healthcare, emergency room care, and hospitalization (27). We also recorded the length of hospitalization due to falls and whether or not the patients presented decompensation of cirrhosis during this hospitalization. If a patient had more than one fall in the previous year, we considered the severity of the more severe fall. Falls were analyzed comparing cirrhotic patients with MHE to those without and to controls.

Timed up-and-go test and orthostatic hypotension

In a preliminary analysis, we observed a higher trend for falls among patients with MHE. We therefore decided to include additional tests to assess possible mechanisms in a subgroup of patients (the last 26 patients included in the study). This subgroup completed the "timed up-and-go test" and was assessed for the presence of orthostatic hypotension. The "timed up-and-go test" consists of determining the time needed to get up from a chair, walking 3 m, turning around, and walking back to sit down again without support in a standardized environment. This test is considered an instrument to assess the risk of falls (28). Blood pressure was measured twice before this test, first with the patient seated, and then after standing up. Orthostatic hypotension was defined as a systolic blood pressure decrease of at least 20 mm Hg or a diastolic blood pressure decrease of at least 10 mm Hg within 3 min of standing (29).

Statistical analysis

Using the χ^2 test or Fisher's exact test for qualitative variables and Student's *t*-test and Mann-Whitney test for quantitative variables, patients with MHE were compared with those without MHE and controls, and patients with previous falls were compared with

those without. Parameters that reached statistical significance in univariate analyses were included in a multivariate analysis by logistic regression to identify the independent factors associated to previous falls. A forward procedure with Wald test was used to determine the best model. The predictive ability of the model was evaluated using the area under the receiver operating characteristic curve. Calibration was assessed using the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test. Results are presented as mean±s.d. or frequencies. Calculations were performed with the SPSS Statistical Package (version 17.0, 2006; SPSS, Chicago, IL). A *P* value <0.05 was considered statistically significant.

The study was approved by the Research Ethics Committee at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and Hospital Vall d'Hebron. All patients gave consent to be included in the study after receiving appropriate information.

RESULTS

Control group

The control group comprised 43 individuals, 67.4% men and 32.5% women, with a mean age of 61.6±12.2 years. There were no statistically significant differences in these parameters with cirrhotic patients as a whole.

Cirrhotic patients and MHE

Forty-five of the 130 cirrhotic patients in the study (34.6%) had MHE (i.e., PHES < -4) and 85 (65.3%) did not. Patient characteristics concerning the presence or absence of MHE are shown in Table 1. Patients with MHE were older and there were more women. They had less frequent alcoholic etiology, more severe liver insufficiency, and more frequent prior overt hepatic encephalopathy. They also had more diabetes (20/45, 44.4% vs. 22/85, 25.8%, *P*=0.03) and more transjugular intrahepatic portosystemic shunt (6/45, 13.3% vs. 2/85, 2.3%, *P*=0.02). Hemoglobin and serum sodium were lower in patients with MHE, and treatment with lactitol and antidepressants was more frequent. Patients with MHE had a worse CFF score than patients without. Multivariate analysis showed that age (odds ratio (OR): 1.06, 95% confidence interval (CI): 1.02–1.10, *P*=0.001), antidepressant treatment (OR: 5.80, 95% CI: 1.12–30.0, *P*=0.03), and CFF results (OR: 0.82–0.93, *P*<0.001) were independent factors associated with MHE. The result of the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test was *P*=0.60 and area under the receiver operating characteristic curve was 0.77.

Among the subgroup of patients that completed the “timed up-and-go test,” those with MHE (*n*=7) needed more time to perform the test than those without (*n*=17) (17.8±7.4 vs. 11.4±2.5 s, *P*=0.004). Orthostatic hypotension was present in 0/7 patients with MHE and 3/19 (15.7%) patients without MHE (*P*=0.54).

Falls

The proportion of patients who reported falls in the previous year was higher in patients with MHE (18/45, 40%) than in patients without (11/85, 12.9%) (Figure 1). In comparison, the proportion of patients without MHE that reported falls did not

Table 1. Clinical and analytical characteristics of cirrhotic patients with and without MHE

	MHE (n=45)	No MHE (n=85)	<i>P</i>
Age (years)	67.0±8.7	60.8±10.3	0.001
Sex (male/female)	22 (48.8)/23 (51.1)	64 (75.2)/21 (24.7)	0.002
Etiology			0.003
Alcohol	18 (40)	50 (58.8)	
HCV	20 (44.4)	18 (21.2)	
Alcohol+HCV	0	9 (10.6)	
Other	7 (15.5)	8 (9.4)	
Hepatocellular carcinoma	1 (2.2)	3 (3.5)	1.0
Child-Pugh class A/B/C	21 (46.6)/18 (40)/6 (13.3)	57 (67)/24 (28.2)/4 (4.7)	0.01
Child-Pugh score	6.9±1.8	6.2±1.4	0.03
MELD score	12.0±3.9	11.5±3.6	0.46
Previous ascites	41 (91.1)	66 (77.6)	0.05
Previous encephalopathy	20 (44.4)	15 (17.6)	0.001
Previous variceal bleeding	12 (26.6)	21 (24.7)	0.80
Hemoglobin (g/l)	121.0±19.8	133.3±18.6	0.001
Sodium (mmol/l)	137±4.3	139±3.0	0.003
Bilirubin (μmol/l)	30.9±21.8	29.0±18.9	0.60
Albumin (g/l)	34.2±6.8	37.8±5.7	0.002
INR	1.33±0.3	1.31±0.4	0.70
Creatinine (μmol/l)	77.0±27.2	81.9±24.2	0.30
Diuretics	35 (77.7)	57 (67.0)	0.20
β-Blockers/nitrites	18 (40)/2 (4.4)	39 (45.8)/13 (15.2)	0.52/0.06
Antibiotics/lactitol	11 (24.4)/20 (44.4)	11 (12.9)/15 (17.6)	0.09/0.001
Psychoactive drugs*			
Sedatives	5 (11.1)	13 (15.2)	0.51
Antidepressants	8 (17.7)	3 (3.5)	0.009
CFF (Hz)	38.7±5.6	43.1±5.2	<0.001

CFF, critical flicker frequency; HCV, hepatitis C virus; INR, international normalized ratio; MELD, model for end stage liver disease score; MHE, minimal hepatic encephalopathy.

Data are presented as mean±s.d. or frequency (%).

*Number of patients taking sedatives and/or antidepressants. Five patients with MHE and three patients without MHE were taking both sedatives and antidepressants.

differ from those of controls (11.6%). The mean number of falls per patient was 0.62±0.98 for MHE vs. 0.13±0.33 for no-MHE (*P*<0.001). The severity of injuries as a consequence of falls was equally distributed in both groups, with a trend for higher severity among those without MHE (Figure 1). The fractures were as follows: one fibula and one humerus in patients with MHE, and one pelvis, two Colles fracture, one femur and two humerus in

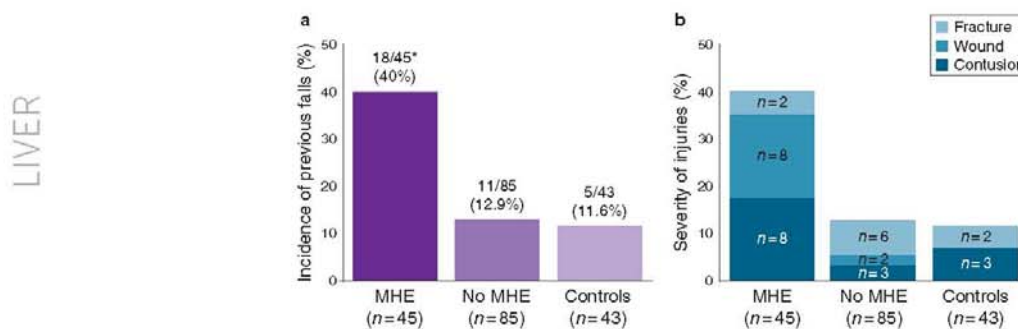


Figure 1. Incidence of falls and severity of injuries. **(a)** Incidence of previous falls in patients with and without minimal hepatic encephalopathy (MHE) and controls. * $P < 0.001$ with respect to no MHE and $P = 0.002$ with respect to controls. **(b)** Severity of injuries due to accidental falls ($P = 0.06$ between MHE and no MHE, $P = 0.93$ between MHE and controls, and $P = 0.38$ between no MHE and controls).

patients without MHE. Surgery was only required for the patient with the femur fracture.

Patients with MHE required healthcare due to falls (11/45, 24.4%) more often than patients without MHE (6/85, 7.0%) ($P = 0.005$) and controls (2/43, 4.6%) ($P = 0.009$ with respect to patients with MHE). Considering the type of medical assistance needed, patients with MHE required more primary healthcare (4/45, 8.8% vs. 0/85, $P = 0.004$) and emergency room care (4/45, 8.8% vs. 4/85, 4.7%, $P = 0.44$) than patients without MHE. Although the number of patients requiring hospitalization due to falls did not differ between patients with and without MHE (3/45, 6.6% vs. 2/85, 2.3% $P = 0.34$), all those with MHE developed decompensations during admission (two encephalopathy and one ascites and edema). In contrast, neither of the two patients without MHE that required hospitalization due to falls presented decompensation of cirrhosis. The total number of days of hospitalization due to falls was 34 for the 45 patients with MHE and 24 for the 85 patients without. The mean number of days of hospitalization due to falls per patient was 0.76 ± 3.1 in patients with MHE vs. 0.28 ± 1.8 in patients without MHE, $P = 0.35$.

Patients with previous falls were older and more frequently women; they had a lower prevalence of alcoholic etiology, a higher prevalence of hepatitis C virus, worse liver function, more previous encephalopathy, more lactitol and antidepressant treatment, and worse PHEs and CFF results (Table 2). Multivariate analysis showed that MHE (OR: 2.91, 95% CI: 1.13–7.48, $P = 0.02$), previous encephalopathy (OR: 2.87, 95% CI: 1.10–7.50, $P = 0.03$), and antidepressant therapy (OR: 3.91, 95% CI: 0.96–15.9, $P = 0.05$) were independent factors associated with previous falls. The result of the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test was $P = 0.82$ and area under the receiver operating characteristic curve was 0.73.

Figure 2 shows the incidence of falls in patients with and without treatment with psychoactive drugs (antidepressants and/or sedatives). The incidence of previous falls was higher in patients who presented MHE and received psychoactive drugs than in those with MHE who were not taking these treatments.

In the subgroup of patients that completed the “timed up-and-go test,” there was a trend for this test to be longer in patients

with previous falls ($n = 7$) than in patients without falls ($n = 17$) (15.5 ± 7.5 vs. 12.3 ± 3.9 s) ($P = 0.18$). Orthostatic hypotension was present in 3/18 (16.6%) patients without falls and in 0/8 patients with previous falls ($P = 0.52$).

DISCUSSION

The main finding in the present retrospective study is that falls were more frequent in cirrhotic patients with MHE than in cirrhotic patients without MHE and controls. The percentage of cirrhotic patients with MHE, 34.6%, was similar to previously reported figures (1–5). Also in agreement with other studies, MHE was associated with factors such as age (30), the degree of liver insufficiency (10), previous episodes of overt encephalopathy (10), transjugular intrahepatic portosystemic shunt (4), serum sodium (31), or CFF results (2,4).

The higher incidence of prior self-reported falls in patients with MHE than in those without may be related to the impaired attention, visuomotor coordination, psychomotor speed, and reaction times inherent to MHE (1,5–7). These disturbances have also been suggested to explain the higher risk of traffic accidents in these patients (11–16).

Among the general population, falls are a common cause of consultation in emergency rooms (32,33) and account for 90% of all fractures (33). Factors such as age, neurological diseases, and treatment with psychoactive drugs have been shown to increase the risk, particularly in the elderly (33,34).

In cirrhotic patients, the risk of fractures is higher than in the general population (20) and may be related, at least in part, to a higher incidence of falls, as suggested by our findings. The consequences of falls and fractures in these patients can be especially severe due to associated osteoporosis and coagulopathy, and the possibility of triggering decompensation of cirrhosis or even death (17,18). In our study, one third of cirrhotic patients who fell sustained a fracture.

It is interesting to point out that patients with MHE had higher healthcare requirements due to falls than patients without MHE, mainly in primary healthcare. Among patients who were hospitalized

Table 2. Clinical and analytical data of cirrhotic patients according to previous falls

	Falls (n=29)	No falls (n=101)	P
Age (years)	67.4±9.6	61.6±10.0	0.001
Sex (male/female)	14 (48.2)/15 (51.7)	72 (71.2)/29 (28.7)	0.02
Etiology			0.02
Alcohol	9 (31.0)	59 (58.4)	
HCV	14 (48.2)	24 (23.7)	
Alcohol + HCV	1 (3.4)	8 (7.9)	
Other	5 (17.2)	10 (9.9)	
Hepatocellular carcinoma	1 (3.4)	3 (2.9)	1.0
Child-Pugh class A/B/C	12 (41.3)/12 (41.3)/5 (17.2)	66 (65.3)/30 (29.7)/5 (4.9)	0.01
Child-Pugh score	7.2±1.9	6.3±1.4	0.02
MELD score	12.5±4.1	11.5±3.6	0.21
Previous ascites	25 (86.2)	82 (81.1)	0.50
Previous encephalopathy	14 (48.2)	21 (20.7)	0.003
Previous variceal bleeding	10 (34.4)	23 (22.7)	0.21
Hemoglobin (g/dl)	125.2±19.9	130.2±19.8	0.24
Sodium (mmol/l)	137±3.9	138±3.5	0.07
Creatinine (μmol/l)	82.4±30.1	79.6±23.8	0.59
Bilirubin (μmol/l)	33.0±21.8	28.7±19.3	0.31
Albumin (g/l)	34.6±6.7	37.1±6.2	0.06
INR	1.39±0.4	1.29±0.3	0.20
MAP (mm Hg)/HR (bpm)	89.1±14.2/69.8±11.0	91.7±15.0/75.7±16.2	0.43/0.04
Diuretics	19 (65.5)	73 (72.2)	0.48
β-Blockers/nitrites	14 (48.2)/2 (6.8)	43 (42.5)/13 (12.8)	0.58/0.51
Antibiotics/lactitol	7 (24.1)/12 (41.3)	15 (14.8)/23 (22.7)	0.25/0.04
Psychoactive drugs*			
Sedatives	7 (24.1)	11 (10.8)	0.12
Antidepressants	6 (20.6)	5 (4.9)	0.01
Abnormal PHES	18 (62.0)	27 (26.7)	<0.001
PHES score	-5.0±3.4	-2.4±3.4	<0.001
CFF (Hz)	38.9±5.2	42.5±5.6	0.01

CFF, critical flicker frequency; HCV, hepatitis C virus; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; MELD, model for end stage liver disease score; PHES, psychometric hepatic encephalopathy score.
Data are presented as mean ± s.d. or frequency (%).
*Number of patients taking sedatives and/or antidepressants. Five patients with falls and three patients without falls were taking both sedatives and antidepressants.

for falls, all patients with MHE presented decompensation of cirrhosis during hospitalization compared with none of the patients without MHE. This could have contributed to the trend to a longer

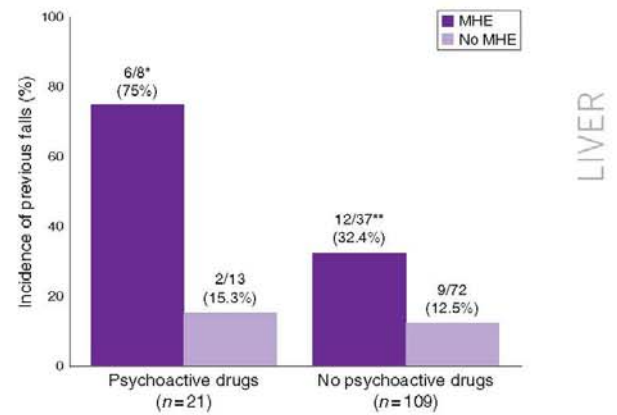


Figure 2. Relationship between treatment with psychoactive drugs and the incidence of falls in patients with and without minimal hepatic encephalopathy (MHE). From 21 patients on psychoactive drugs, 8 presented MHE and 13 did not. From 109 patients without psychoactive drugs, 37 presented MHE and 72 did not. **P*=0.01 with respect to psychoactive drugs and no MHE, and *P*=0.04 with respect to no psychoactive drugs and MHE. ***P*=0.01 with respect to no psychoactive drugs and no MHE.

hospitalization period in patients with MHE and seems to be in line with the findings from previous studies reporting that MHE is associated with worse prognosis (2,8). And finally, although not evaluated in the present study, it could be expected that the higher incidence of falls and the corresponding healthcare requirements in patients with MHE would imply an increase in the economic and social costs (21,22,33).

Another interesting observation is that treatment with psychoactive drugs, mainly antidepressants, was associated with MHE and previous falls. Most studies assessing MHE exclude patients on these treatments to avoid their confounding effect (4,5,10,13). However, as up to one third of cirrhotic patients regularly take psychoactive drugs (11), we wanted to include them in order to analyze a representative sample of daily clinical practice. Nevertheless, to avoid this bias, we performed an additional separate analysis excluding patients on psychoactive drugs, and the incidence of falls was also significantly higher in patients with MHE than in those without (32.4 vs. 12.5%), although the difference was not so important as it was in patients on these treatments (MHE 75% vs. no MHE 15.3%). Our data suggest an apparent cumulative effect between MHE and treatment with psychoactive drugs.

The association between psychoactive drugs and falls has been widely described in the general population (33). Selective serotonin-reuptake inhibitors in particular have been associated to falls and fractures (24,34). Although the mechanisms implicated are not well known and still controversial, increase in postural sway, hypotension, decrease in bone mineral density, and even the effects of depression itself have been suggested (34–36). We can hypothesize that, in addition to these factors, in cirrhotic patients, the effects of antidepressants on serotonin metabolism could also predispose to MHE and falls (37). This might also be favored by the decreased

hepatic metabolism of many selective serotonin-reuptake inhibitors in liver failure (38).

Strategies addressed to the prevention of falls in cirrhotic patients should include identifying, treating, and preventing MHE and overt encephalopathy (1,39–42), independently associated factors in the present study. Other preventive measures could also include treatment of hyponatremia, anemia, and malnutrition, and the rational use of psychoactive drugs (43,44). Recommendations for precautions in daily life and physical exercise to improve muscle strength can also contribute to avoiding falls (43,44).

It has been recommended that patients with cirrhosis who are at risk of accidents, such as those who drive, should be screened for MHE (1). Our findings suggest that an added value of diagnosing MHE could be the identification of those at risk for falls. There are some additional tests that may be better suited for this purpose, such as the “timed up-and-go test” (28). Interestingly, in our study, the time to perform this test was prolonged in patients with MHE. This could be related to the parkinsonian-type manifestations associated to MHE (45) and can contribute to explain why patients with MHE had a higher incidence of falls.

The present study has some limitations. First, the study was retrospective. Second, it is likely we did not consider all the possible factors that might influence the incidence of falls in this setting (33). Finally, the presence of MHE at the time of the study does not necessarily mean that the patient had MHE when he/she fell in the previous year. The natural history of MHE is not well known (11). However, psychometric tests seem to be relatively stable during follow-up unless they improve under specific treatment for MHE (40,41) or deteriorate after recurrent episodes of overt hepatic encephalopathy (46).

We conclude that our results indicate an association between MHE and falls. Future prospective studies to confirm this hypothesis and to investigate the mechanisms implicated are warranted.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Carolyn Newey for English language revision and Ignasi Gich from Clinical Epidemiology Department of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau for assistance with statistical analysis.

CONFLICT OF INTEREST

Guarantor of the article: Germán Soriano, MD, PhD.

Specific author contributions: Planned and conducted the study, analyzed the results, and wrote the manuscript: Eva Román and Germán Soriano; performed the studies to determine the presence of minimal hepatic encephalopathy: Eva Román and María Torrens; recruited patients for the study: Xavier Torras, Cándid Villanueva, Víctor Vargas, Joan Córdoba, and Germán Soriano; made a critical revision of the manuscript: Joan Córdoba and Carlos Guarner; performed statistical analysis: Eva Román and Germán Soriano. All the authors have approved the final draft submitted.

Financial support: This study was supported by grant 5348/08 from Col·legi Oficial d'Infermeria de Barcelona, Spain. CIBERehd is supported by Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain.

Potential competing interests: None.

Study Highlights

WHAT IS CURRENT KNOWLEDGE

- ✓ Minimal hepatic encephalopathy (MHE) causes a decline in cognitive function and impairs the ability to perform daily activities.
- ✓ Falls are a potential cause of morbidity and mortality in cirrhosis.
- ✓ No studies to date have evaluated the possible relationship between MHE and falls.

WHAT IS NEW HERE

- ✓ Previous falls are more frequent in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy (MHE) than in those without MHE and controls.
- ✓ Falls represent a significant cause for healthcare and hospitalization requirements in cirrhosis.

REFERENCES

1. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42:S45–53.
2. Romero-Gómez M, Córdoba J, Rodrigo M *et al.* Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879–85.
3. Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008;14:3609–15.
4. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L *et al.* Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002;35:357–66.
5. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J *et al.* Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008;135:1591–600.
6. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H *et al.* Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768–73.
7. Schiff S, Vallesi A, Mapelli D *et al.* Impairment of response inhibition precedes motor alteration in the early stage of liver cirrhosis: a behavioral and electrophysiological study. *Metab Brain Dis* 2005;20:381–92.
8. Romero-Gómez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2004;39:939–43.
9. Les I, Doval E, Flavià M *et al.* Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:221–7.
10. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC *et al.* Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748–53.
11. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG *et al.* Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1903–9.
12. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG *et al.* Navigation skill impairment: another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2008;47:596–604.
13. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM *et al.* Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009;50:1175–83.
14. Wein C, Koch H, Popp B *et al.* Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004;39:739–45.
15. Córdoba J, Lucke R. Driving under the influence of minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2004;39:599–601.
16. Schomerus H, Hamster W, Blunck H *et al.* Latent portosystemic encephalopathy. I Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci* 1981;26:622–30.
17. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007;46:1271–8.
18. Cohen SM, Te HS, Levitsky J. Operative risk of total hip and knee arthroplasty in cirrhotic patients. *J Arthroplasty* 2005;20:460–6.
19. Guañabens N, Parés A, Ros I *et al.* Severity of cholestasis and advanced histological stage but no menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:573–7.
20. Diamond T, Stiel D, Lunzer M *et al.* Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990;31:82–7.

21. Ström O, Borgstrom E, Zethraeus N *et al.* Long-term cost and effect on quality of life of osteoporosis-related fractures in Sweden. *Acta Orthop* 2008;79:269–80.
22. Pike C, Birnbaum HG, Schiller M *et al.* Direct and indirect costs of non-vertebral fracture patients with osteoporosis in the US. *Pharmacoeconomics* 2010;28:395–409.
23. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R *et al.* Red Nacional de Investigación de Encefalopatía Hepática. Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Med Clin (Barc)* 2006;127:246–9.
24. Kerse N, Flicker L, Pfaff JJ *et al.* Falls, depression and antidepressants in later life: a large primary care appraisal. *PLoS One* 2008;3:e2423.
25. Falls. Geneva. World Health Organization. Violence and injury prevention and disability department (http://www.who.int/violence_injury_prevention/other_injury/falls/en/index.html. Accessed 20 March 2008).
26. Fischer ID, Krauss MJ, Dunagan WC *et al.* Patterns and predictors of inpatient falls and fall-related injuries in a large academic hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:822–7.
27. Gates S, Lamb SE, Fisher JD *et al.* Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:130–3.
28. Nordin E, Lindelöf N, Rosendahl E *et al.* Prognostic validity of the Timed Up-and-Go test, a modified Get-Up-and-Go test, staff's global judgement and fall history in evaluating fall risk in residential care facilities. *Age Ageing* 2008;37:442–8.
29. Medow MS, Stewart JM, Sanyal S *et al.* Pathophysiology, diagnosis, and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiol Rev* 2008;16:4–20.
30. Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J *et al.* The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996;24:556–60.
31. Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E *et al.* Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37–45.
32. Close J, Ellis M, Hooper R *et al.* Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:93–7.
33. Peeters G, Van Schoor NM, Lips P. Fall risk: the clinical relevance of falls and how to integrate fall risk with fracture risk. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:797–804.
34. Vestergaard P. Fracture risks of antidepressants. *Expert Rev Neurother* 2009;9:137–41.
35. Thapa PB, Gideon B, Cost TW *et al.* Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med* 1998;339:875–82.
36. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD *et al.* Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007;167:188–94.
37. Lozeva V, Montgomery JA, Tuomisto L *et al.* Increased brain serotonin turnover correlates with the degree of shunting and hyperammonemia in rats following variable portal vein stenosis. *J Hepatol* 2004;40:742–8.
38. Schlatter C, Egger SS, Tchambaz L *et al.* Pharmacokinetic changes of psychotropic drugs in patients with liver disease: implications for dose adaptation. *Drug Saf* 2009;32:561–78.
39. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A *et al.* Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071–81.
40. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A *et al.* Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549–59.
41. Liu Q, Ping Duan Z, Kang Ha D *et al.* Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1441–9.
42. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A *et al.* Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885–91.
43. Tinetti E, Kumar C. The patient who falls: "It's always a trade-off". *JAMA* 2010;303:258–66.
44. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC *et al.* Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (2): CD000340; doi: 10.1002/14651858.CD000340.pub2.
45. Jover R, Company L, Gutiérrez A *et al.* Minimal hepatic encephalopathy and extrapyramidal signs in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1599–604.
46. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM *et al.* Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332–40.

ANEXO IV

CUESTIONARIO DE CAÍDAS

Iniciales:

Edad:

Sexo:

Fecha de evaluación:

Tratamiento actual:

Diuréticos:

Tipo:

Betabloqueantes:

Nitritos:

Lactitol:

Insulina y/o ADOS:

Antidepresivos:

Tipo:

Sedantes:

Antibióticos:

Tipo:

TA sedest/decúbito:

FC:

TA de pie:

FC:

Consumo de alcohol:

Conduce:

En el último año:

 Accidentes de tráfico:

 Multas:

 Accidentes laborales:

Caídas accidentales en el año previo:

Nº:

Fecha:

Cómo fueron las caídas?:

Tipo de lesión:

Contusión

Contusión+herida

Fractura

Asistencia sanitaria:

CAP

Ucias

Hospitalización

Ingreso:

Días ingreso:

Gafas:

Problema visión:

Agudeza Visual:

Tiempo en segundos Test “Get Up & Go”:

Tiempo en segundos Test “Get Up & Go” y “Dual Task”:

Seguimiento prospectivo

Caídas 3 meses si no nº caídas

Cómo fue la caída?:

Tipo de lesión: Contusión Contusión+herida Fractura

Asistencia sanitaria: CAP Ucias Hospitalización

Ingreso:

Días ingreso:

Caídas 6 meses si no nº caídas

Cómo fue la caída?:

Tipo de lesión: Contusión Contusión+herida Fractura

Asistencia sanitaria: CAP Ucias Hospitalización

Ingreso:

Días ingreso:

Caídas 9 meses si no nº caídas

Cómo fue la caída?:

Tipo de lesión: Contusión Contusión+herida Fractura

Asistencia sanitaria: CAP Ucias Hospitalización

Ingreso:

Días ingreso:

Caídas 12 meses si no nº caídas

Cómo fue la caída?:

Tipo de lesión: Contusión Contusión+herida Fractura

Asistencia sanitaria: CAP Ucias Hospitalización

Ingreso:

Días ingreso: