

PAPEL DEL MANGANESO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA: PROTOCOLO DE REVISIÓN GENERAL

Pérez-Neri Iván^{1*} | Sandoval Hugo² | Malvaso Antonio³ | Indika Neluwa-Liyanage R.⁴ | Alarcon-Ruiz Christoper A.⁵ | Ebrahimian Manoochehr⁶ | Ríos Camilo¹

1. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. México.

2. Dirección General. Instituto Nacional de Rehabilitación. México.

3. Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Vita-Salute San Raffaele. Milán, Italia.

4. Departamento de Bioquímica, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Sri Jaywardenepura. Sri Lanka.

5. Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.

6. Departamento de Cirugía General, Hospital Loghman Hakim, Universidad de Ciencias Médicas Shahid Beheshti. Teherán, Irán.

Correspondencia

Iván Pérez-Neri, PhD.

Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, La Fama, Tlalpan. Ciudad de México, México. C. P. 14269.

✉ ipneri03@gmail.com

Resumen

Introducción: La encefalopatía hepática (EH) es una complicación neuropsiquiátrica de la enfermedad hepática y/o de la derivación sanguínea portosistémica, caracterizada por alteraciones del estado de alerta, la personalidad, la cognición y las funciones motoras. Su gravedad puede clasificarse en cuatro grados, de leve a coma. Esta enfermedad puede afectar a varias regiones cerebrales, como el giro cingulado, el córtex insular y el globo pálido. Se cree que la fisiopatología de la EH es multifactorial e implica la acumulación de manganeso en el cerebro, el efecto dañino del amoníaco en las células gliales, etc. Estudios previos describen la fisiopatología de la EH o el efecto del manganeso en el sistema nervioso central. Sin embargo, no existe ninguna revisión que aborde ambos temas desde una perspectiva integradora mediante una metodología sistemática. Esta revisión tiene como objetivo evaluar el papel del manganeso en la ES.

Métodos: Los estudios publicados (todos los tipos de publicación) se recuperarán de Web of Science, Medline, Scopus, EBSCOhost, Ovid y Google Scholar.

Criterios de inclusión: estudios que informen de niveles de manganeso en cualquier muestra biológica o tisular de pacientes con EH, cualquier modelo experimental que informe del efecto de la administración de manganeso como medida de neuroprotección en modelos de daño hepático, o que muestre un efecto sobre los niveles de manganeso en el hígado y/o el cerebro. **Criterios de exclusión:** estudios que informen sobre sujetos expuestos ocupacional o ambientalmente al manganeso, o escritos en idiomas diferentes al español o inglés que no hayan podido ser traducidos adecuadamente, o cuyos archivos de texto completo no hayan podido ser recuperados. Los estudios clínicos o preclínicos se analizarán por separado, pero podrían discutirse conjuntamente. Los resúmenes de datos se presentarán en gráficos, figuras y tablas. Se presentará una síntesis narrativa. Este protocolo cumple con PRISMA-P.

Palabras clave: manganeso, amoníaco, estrés oxidativo, neurotransmisor, muerte neuronal

Introducción

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación neuropsiquiátrica de la enfermedad hepática y/o de la derivación sanguínea portosistémica, caracterizada por alteraciones transitorias o persistentes del estado de alerta, la personalidad, la cognición y las funciones motoras,¹ que se produce principalmente en la cirrosis alcohólica.¹ La EH puede desencadenarse por varios factores de estrés, como hemorragias gastrointestinales, hipopotasemia, infecciones, deshidratación, estreñimiento, hipotensión, carga proteica

oral, deterioro de la función hepática, anestesia y cirugía.² También puede producirse en especies no humanas.³

La EH se clasifica en tres tipos principales: tipo A, debida a insuficiencia hepática aguda; tipo B, resultante de derivación o bypass portosistémico, y tipo C, asociada a cirrosis.² Además, su gravedad se clasifica en cuatro grados (I, II, III y IV), desde síntomas leves hasta el coma.² Esta enfermedad puede afectar a varias regiones cerebrales, como el giro cingulado, el córtex insular y el globo pálido,⁴ entre otras. La EH mínima (EHM) es una forma leve de la enfermedad que no muestra alteraciones



cognitivas ni motoras, pero que afecta a la calidad de vida de los pacientes.¹ Esta última presentación se da en el 70% de los pacientes cirróticos.²

Los episodios repetidos de EH podrían conducir a una degeneración hepatocerebral adquirida, causando pérdida neuronal y astrocitosis en varias regiones cerebrales como los ganglios basales, la corteza cerebral y el cerebelo, entre otras.^{1,4} Se cree que la fisiopatología de la HE es multifactorial. Los mecanismos patogénicos propuestos incluyen la acumulación de manganeso (Mn) en el cerebro, la toxicidad por amoníaco, la disbiosis intestinal, etc.^{4,5} La lesión de los ganglios basales puede provocar síntomas extrapiramidales similares a los observados en la enfermedad de Parkinson.^{1,2} Esto es diferente del parkinsonismo relacionado con la cirrosis, que no responde al tratamiento con HE y también está asociado a la acumulación de Mn en el cerebro.⁴

La fisiopatología de la EH implica principalmente mecanismos mediados por el amoníaco.¹ Esto ocurre porque el hígado es el principal órgano responsable del metabolismo del amoníaco a través del ciclo de la urea y la síntesis de glutamina.¹ En la EH, el amoníaco se acumula en el cerebro - incluso en casos leves¹ - y daña las células gliales (astrocitos y microglía) en mayor medida que las neuronas, lo que conduce a la neuroinflamación.¹ La hiperamonemia puede causar edema cerebral, especialmente en la EH de tipo A.² Esto conduce a la inflamación de los astrocitos, la interrupción de la barrera hematoencefálica y el aumento de la presión intracraneal,² que puede conducir a la hernia cerebral y la muerte.² Los pacientes con EH pueden ser candidatos a un trasplante de hígado, tras el cual la EH mejora significativamente, aunque algunos pacientes muestran signos de deterioro cognitivo persistente.² Sin embargo, esta intervención está limitada por la disponibilidad de órganos.

La astrocitosis tipo II del Alzheimer es una característica neuropatológica común de este trastorno. Estos cambios pueden diferir histológicamente entre las distintas regiones cerebrales: en la corteza cerebral se observan formas esféricas, mientras que en los ganglios basales se presenta una forma irregular.¹ No obstante, este tipo de astrocitosis se asocia a varios síndromes hiperamonémicos, y no sólo al daño hepático.¹

En el sistema nervioso central, los astrocitos contribuyen a la eliminación del amoníaco mediante la síntesis de glutamina.³ La disfunción de los astrocitos provoca un aumento del nivel de glutamina y una disminución de la disponibilidad de

glutamato.³ A su vez, la glutamina se libera de los astrocitos y es absorbida por las neuronas, que la convierten de nuevo en glutamato mediante la actividad de la glutaminasa.³ Las concentraciones extracelulares elevadas de glutamina inhiben la liberación ulterior de este aminoácido, lo que conduce a su acumulación intracelular y a la inflamación.³ Además, el amoníaco puede alterar la función de los canales de cloruro, lo que aumenta la excitabilidad celular¹ y estimula la síntesis de glutamina, potenciando el edema cerebral.² Por otra parte, el amoníaco puede alterar el ciclo de Krebs,¹ afectando al metabolismo energético.

Los sistemas neurotransmisores y moduladores afectados en la EH incluyen GABA, serotonina, histamina, dopamina y neuroesteroides,¹ también, la vía glutamato-NO puede estar alterada² debido a la regulación mediada por glutamina de la síntesis de NO.⁶ Esto también puede causar estrés oxidativo.² A pesar del papel del amoníaco en la fisiopatología de la EH, sus niveles séricos no se correlacionan con la gravedad de la EH,² y las concentraciones normales en sangre no excluyen el diagnóstico de EH.³ Esto sugiere la implicación de mecanismos adicionales, como la neuroinflamación y la acumulación de Mn.³ El daño hepático puede alterar el aclaramiento de todas las sustancias que utilizan esta vía para su excreción primaria, incluido el Mn.¹ Así, los niveles séricos de Mn aumentan hasta 7 veces en pacientes con cirrosis; en el cerebro, el Mn se acumula principalmente en el globo pálido.¹ Los astrocitos son el principal tipo celular que acumula Mn, y pueden alcanzar una concentración intracelular 50 veces superior a la de las células circundantes.³ Esto provoca astrocitosis de tipo II en la enfermedad de Alzheimer,³ al igual que el amoníaco. Además, el Mn puede estimular una respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo mediado por la microglía.³

El Mn es un oligoelemento esencial que sirve de cofactor para varias enzimas como la arginasa, la glutamina sintetasa y la superóxido dismutasa de Mn.⁷ Es un micronutriente que suele estar presente en las mezclas de nutrición parenteral.⁷ En consecuencia, se considera que grandes dosis intravenosas de Mn durante la nutrición parenteral pueden causar estrés oxidativo, daño hepático y síntomas neurológicos y psiquiátricos⁷ - algunos autores consideran que el Mn puede generar estrés oxidativo en esas condiciones.⁷ El Mn también puede alterar la captación de glutamina por los astrocitos, perjudicando el ciclo glutamina/glutamato.⁷

Se ha sugerido que reducir los niveles de amoníaco podría ser beneficioso para los pacientes con EH.¹ Además, los antagonistas de los receptores de las benzodiazepinas, los

antagonistas de la histamina o los agonistas dopaminérgicos han mostrado una eficacia limitada en ensayos clínicos.¹ Entre las intervenciones no farmacológicas se incluyen los sistemas de soporte hepático artificial y el trasplante de hígado,¹ pero no están disponibles para todos los pacientes, especialmente en veterinaria;³ los síntomas extrapiramidales pueden no revertirse con el trasplante.¹ Por estas razones, la modulación de los niveles de Mn o sus mecanismos descendentes podría beneficiar a los pacientes con EH. Sin embargo, la reducción de la ingesta oral no es una estrategia eficaz para este fin,⁷ por lo que otras estrategias terapéuticas están pendientes de desarrollo.

Justificación del estudio

Revisiones narrativas anteriores describen la fisiopatología de la EH o el efecto del Mn en el sistema nervioso central⁸ pero, hasta donde sabemos, no existe ninguna síntesis de pruebas que aborde ambos temas desde una perspectiva integradora y utilizando una metodología sistemática. Por estas razones, la realización de una revisión del alcance puede ser el siguiente paso necesario para dilucidar el papel real del Mn en la EH, los mecanismos que subyacen a esta relación y las alternativas terapéuticas que podrían surgir de su análisis.

Métodos

Desarrollo de protocolos

Esta metodología se basa en un protocolo anterior.⁹ Después de elaborar las preguntas de investigación preliminares, utilizamos una herramienta en línea para definir el tipo de artículo de revisión apropiado para nuestro estudio, como se informó anteriormente;¹⁰ el resultado fue: revisión de alcance (<https://whatreviewisrightforyou.knowledgetranslation.net/map/results?id=6448&code=hna8IHck7j>).

Se consultaron el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO, <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>), la Red Clínica on-line de Evidencia en Cuidados y Procedimientos JBI (JBI CONNECT+, <https://connect.jbiconnectplus.org/>), y el Open Science Framework (<https://osf.io/>), para identificar protocolos en curso para revisiones sistemáticas o de alcance relacionadas con nuestras preguntas de investigación, pero no se encontraron registros relevantes (28 de julio del 2021; actualizado en 14 de marzo del 2022).

Nuestro protocolo fue redactado por el equipo de investigación y revisado cuando fue necesario. Los materiales de apoyo (listas de comprobación y formularios) están disponibles públicamente a través del Open Science Framework (<https://osf.io/>

p7gdm/?view_only=123a09c13cd44ad3a6587e922f44c36e) como se informó anteriormente¹¹ (fecha de registro 9 de octubre del 2021; última actualización 11 de febrero del 2022). Nuestro equipo de investigación está formado por investigadores con diferentes perfiles de interesados: preclínicos, clínicos y sociomédicos, reclutados con la ayuda de Cochrane TaskExchange (<https://taskexchange.cochrane.org/>).

Este protocolo cumple con la declaración de Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA 2020¹²), complementada con las extensiones PRISMA para resúmenes (PRISMA-A¹³), protocolos (PRISMA-P¹⁴), revisiones de alcance (PRISMA-Scr¹⁵), y el Manual de Síntesis de la Evidencia del JBI.¹⁶ Estas directrices se aplicaron en la medida en que eran adecuadas para un protocolo de revisión del alcance. Las listas de comprobación PRISMA 2020 y PRISMA-A se elaboraron utilizando plantillas en línea (<https://prisma.shinyapps.io/checklist/>).

Objetivos

El objetivo primario de esta revisión es evaluar el papel fisiopatológico de la acumulación de Mn en la EH. Los objetivos secundarios son:

- Evaluar el papel de la acumulación de Mn en la modulación del estrés oxidativo.
- Evaluar la posible interacción entre la acumulación de Mn y el metabolismo cerebral del amoníaco.
- Evaluar el efecto de la acumulación de Mn en los sistemas neurotransmisores relevantes para la EH.
- Evaluar el posible efecto del sexo en la neurotoxicidad inducida por Mn.
- Evaluar el potencial terapéutico de la modulación de los niveles de Mn para la EH.

Las preguntas de investigación para esta revisión se describen en la **Tabla 1**.¹⁶⁻¹⁸

Estrategia de búsqueda

Esta estrategia de búsqueda se presenta de acuerdo con PRISMA-S.¹⁹ Fue elaborada por un investigador capacitado, y ha sido revisada por pares utilizando la Declaración de Directrices PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015.²⁰ Los estudios publicados (todos los tipos de publicación) se recuperarán de Web of Science (Clarivate), Medline (PubMed), Scopus, EBSCOhost (Academic Search Ultimate) y Ovid, desde el inicio de la base de datos hasta la actualidad. Además, se recuperarán los 100 primeros resultados de Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), ordenados por relevancia y sin citas,¹¹ utilizando el programa informático Publish or Perish.²¹

Tabla 1. Preguntas de investigación para esta revisión sistemática.

Tipo de pregunta	Marco	Descripción
Pregunta principal de investigación	PCC (Población, Concepto y Contexto)	En la encefalopatía hepática (P), ¿cuál es el papel fisiopatológico (C) de la acumulación de manganeso (C)?
Pregunta de investigación secundaria 1	CIMO (Contexto, Intervención, Mecanismos, Resultados)	En la encefalopatía hepática (C), ¿cuál es el papel de la acumulación de manganeso (I) en la modulación del estrés oxidativo (M) para los efectos neurotóxicos (O)?
Pregunta de investigación secundaria 2	CIMO (Contexto, Intervención, Mecanismos, Resultados)	En la encefalopatía hepática (C), ¿interactúa la acumulación de manganeso (I) con otros mecanismos patogénicos (M) causando neurotoxicidad (O)?
Pregunta de investigación secundaria 3	CIMO (Contexto, Intervención, Mecanismos, Resultados)	En la encefalopatía hepática (C), ¿cuál es el efecto de la acumulación de manganeso (I) sobre los sistemas neurotransmisores (M) implicados en su fisiopatología (O)?
Pregunta de investigación secundaria 4	PCC (Población, Concepto y Contexto)	En la encefalopatía hepática (P), ¿cuál es la influencia del sexo/género (C) en la neurotoxicidad del manganeso (C)?
Pregunta de investigación secundaria 5	Marco MIP (Metodología, Cuestiones, Participantes)	¿Tiene la modulación de los niveles de manganeso (M) un potencial terapéutico (I) para la encefalopatía hepática (P)?

También se tendrán en cuenta las colecciones del autor. No se consultarán otras fuentes. Se utilizará la configuración por defecto de EBSCOhost (Limitadores - Hidden NetLibrary Holdings; Expansores - Apply equivalent subjects; Modos de búsqueda - Boolean/Phrase). No se aplicarán otros filtros o límites.

Las bases de datos consultadas, sus proveedores y las fechas de cobertura (si están disponibles) figuran en el Apéndice A (disponible en https://osf.io/p7gdm/?view_only=123a09c13cd44ad3a6587e922f44c36e). Los algoritmos de búsqueda se elaboraron utilizando una herramienta en línea (excepto el de EBSCOhost, que se adaptó a partir de otros algoritmos) y están a disposición del público (<https://app.2dsearch.com/new-query/611956d77e2b2d00042239a8>). Dichos algoritmos se ajustaron en caso necesario durante el análisis línea por línea, que se describe en el Apéndice B (disponible en https://osf.io/p7gdm/?view_only=123a09c13cd44ad3a6587e922f44c36e).

Los artículos escritos en idiomas distintos del inglés y el español se incluirán si se traducen adecuadamente mediante Google Translate²² o si se encuentran traducciones al inglés o al español.²³ La literatura gris se consultará a través del Conference Proceedings Citation Index - Science (Web of Science Core Collection) y OpenDissertations (EBSCOhost). Las referencias recuperadas se deduplicarán utilizando el algoritmo por defecto Rayyan QCRI, complementado con Zotero y Bookends; dentro de esa plataforma se

utilizará la herramienta de deduplicación²⁴ Ovid. Los duplicados identificados se revisarán manualmente para confirmar las publicaciones duplicadas y se eliminarán.²⁴

Selección para estudios

Dos investigadores independientes evaluarán la elegibilidad de todas las referencias utilizando Sysrev²⁵ según criterios predefinidos. Un tercer investigador resolverá las discrepancias. La concordancia entre los revisores se evaluará mediante la herramienta de concordancia Sysrev.²⁵ Se realizarán dos fases de cribado: Título/resumen y texto completo.¹⁶ Ambas etapas se someterán a una prueba piloto con una muestra aleatoria de 25-50 estudios.^{16,26}

Los estudios seleccionados para su inclusión se recuperarán utilizando la base de datos Retraction Watch (<http://retractiondatabase.org/>) para identificar estudios retractados, que serán eliminados. La estrategia de búsqueda se repetirá seis meses después de las búsquedas iniciales para identificar estudios más recientes para su posible inclusión. Los resultados de la estrategia de búsqueda se describirán en un diagrama de flujo PRISMA.²⁷

Criterios de admisibilidad

Criterios de inclusión

- Estudios originales, experimentales o teóricos que informen de los niveles de Mn en cualquier muestra biológica o tisular, evaluada por cualquier método

de imagen o bioquímico, en pacientes con EH. Se tendrá en cuenta cualquier diseño de estudio.

- No se tendrán en cuenta criterios diagnósticos específicos para la EH si los estudios describen a su población como que presenta esta afección específica, como se ha informado anteriormente.²⁸
- El análisis no se limitará a ningún entorno clínico o tipo de artículo. Se tendrán en cuenta todos los estudios cuantitativos, cualitativos o de métodos mixtos.
- Estudios originales, experimentales o teóricos que describan modelos experimentales que informen del efecto de la administración de Mn (cualquier régimen farmacológico) sobre medidas de neuroprotección (muerte celular, estrés oxidativo, excitotoxicidad) en modelos de daño hepático. Se tendrá en cuenta cualquier diseño de estudio.
- Modelos experimentales de daño hepático que muestran un efecto sobre los niveles de Mn en el hígado y/o el cerebro.

Crterios de exclusión

- Estudios sobre sujetos expuestos ocupacional o ambientalmente al Mn.
- Estudios escritos en idiomas distintos del español o el inglés que no hayan podido traducirse adecuadamente.
- Estudios cuyos archivos de texto completo no pudieron recuperarse.

Como se informó anteriormente,¹¹ estos criterios pueden ajustarse durante el proceso de selección. Los ajustes se aplicarán a todos los estudios y se informará en consecuencia.

Gráficas de datos

Entre las variables que deben registrarse figuran la edad (años para los seres humanos, peso corporal o meses para los animales de experimentación), el sexo, el tipo de HE (A, B o C), la gravedad de la HE (MHE, grados I, II, III o IV), los niveles de Mn (cualquier unidad de medida), la muestra biológica (cualquier tejido o fluido), la región cerebral o el tipo de célula (neuronas o células gliales), mecanismo de daño celular/tisular (muerte celular, edema, excitotoxicidad, estrés oxidativo, astrocitosis), medidas de calidad de vida, tratamiento farmacológico o quirúrgico, estancia intrahospitalaria, evolución de los pacientes, consumo de sustancias, sistema neurotransmisor afectado, modelo experimental (cultivo celular, roedores, primates no humanos). Los gráficos de datos se someterán a una prueba piloto con una muestra aleatoria de 25-50 estudios.¹⁶ Además, se registrarán algunas variables recomendadas por el Manual de Síntesis de la Evidencia del JBI¹⁶ (autores, año de publicación, objetivos/propósito, población del estudio, tamaño de la

muestra, diseño/metodología del estudio, tipo/duración de las intervenciones, comparador, medidas de resultado, resultados clave). Sólo los estudios originales son elegibles para estos métodos de registro.

Síntesis de datos

Los estudios clínicos o preclínicos se analizarán por separado, pero podrían discutirse conjuntamente. Los resúmenes de datos se presentarán en gráficos, figuras y tablas. Los resultados se presentarán en las unidades en que fueron comunicados y no se aplicarán conversiones. Los estudios se analizarán por separado según el tipo de modelo experimental (cultivos celulares, roedores o primates no humanos). Se realizará una síntesis narrativa de todos los estudios. Sólo los estudios de investigación originales son elegibles para la elaboración de gráficos de datos. Se presentará un artículo científico a una revista líder en este campo.

Puntos fuertes y limitaciones del presente protocolo

Esta revisión de alcance proporcionará una perspectiva integradora del papel de la Mn para la EH basada en una búsqueda exhaustiva de estudios clínicos y preclínicos. A diferencia de otros protocolos,¹¹ nuestras preguntas de investigación se elaboraron de acuerdo con marcos sistemáticos que apoyan nuestra estrategia de búsqueda, que también fue revisada por pares. Se hará un esfuerzo por incluir artículos escritos en cualquier idioma. El grupo de investigación multidisciplinar aporta perspectivas complementarias desde varios perfiles.

Este protocolo cumple con varias directrices metodológicas, incluyendo algunas para revisiones sistemáticas (PRISMA 2020, PRISMA-P, PRISMA-S, PRESS) y no sólo las de las revisiones de alcance (PRISMA-Scr, y el Manual de Síntesis de la Evidencia del JBI). Sin embargo, sólo se presentará un análisis narrativo de la evidencia. No se incluye un análisis de riesgo de sesgo ni una evaluación de la certeza de la evidencia. La heterogeneidad de los estudios incluidos puede ser un punto fuerte de esta revisión ya que permite un análisis exhaustivo del tema de investigación. Sin embargo, también es una limitación, ya que impide realizar una revisión sistemática de la intervención o un metanálisis.

Conflictos de intereses

I.P.N. es editor de Archivos de Neurociencias.

Financiación

Este protocolo no ha recibido financiación de ninguna entidad académica o gubernamental.

Contribuciones del autor

I.P.N. aportó conocimientos temáticos y metodológicos, contribuyó al diseño de la metodología del protocolo (incluida la elaboración de la estrategia de búsqueda), coordinó el equipo de revisores, redactó y aprobó el manuscrito. H.S. aportó conocimientos metodológicos, contribuyó al diseño de la metodología del protocolo (incluida la revisión por pares de la estrategia de búsqueda), corrigió y aprobó el borrador final. A.M. y N.L.R.I. aportaron su experiencia en el tema, contribuyeron al diseño de la metodología del protocolo (incluida la estrategia de búsqueda), corrigieron y aprobaron el borrador final. C.A.A.R., M.E. y C.R. aportaron su experiencia metodológica, corrigieron y aprobaron el borrador final.

Referencias

- Butterworth RF. Hepatic encephalopathy in alcoholic cirrhosis (Encefalopatía hepática en la cirrosis alcohólica). Manual de neurología clínica. 2014;125:589-602. doi: [10.1016/B978-0-444-62619-6.00034-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00034-3)
- Feltracco P, Cagnin A, Carollo C, Barbieri S, Ori C. Neurological disorders in liver transplant candidates: Fisiopatología y evaluación clínica. Transplantation Reviews. 2017; 31(3):193-206. doi: [10.1016/j.tre.2017.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tre.2017.02.006)
- AG. Hepatic Encephalopathy. Clínicas Veterinarias de Norteamérica: Práctica de Pequeños Animales. 2017; 47(3):585-99. doi: [10.1016/j.cvs.2016.11.008](https://doi.org/10.1016/j.cvs.2016.11.008)
- Sureka B, Bansal K, Patidar Y, Rajesh S, Mukund A, Arora A. Neurologic manifestations of chronic liver disease and liver cirrhosis. Curr Probl Diagn Radiol. 2015; 44(5):449-61. doi: [10.1067/j.cpradiol.2015.03.004](https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2015.03.004)
- Elwir S, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy: An update on the pathophysiology and therapeutic options. Revista de hepatología clínica y traslacional. 2017; XX:1-10. doi: [10.14218/JCTH.2016.00069](https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00069)
- Pérez-Neri I, Ríos-Castañeda C. La inhibición de la óxido nítrico sintasa mediada por glutamina podría explicar la "paradoja de la arginina". Arch Neurocién. 2021; 26(2):7-9. doi: [10.31157/archneurocienciasmex.v26i2.277](https://doi.org/10.31157/archneurocienciasmex.v26i2.277)
- Hardy G. Manganeso en nutrición parenteral: Quién, cuándo y por qué debemos suplementar. Gastroenterology. 2009; 137(5):S29-S35. doi: [10.1053/j.gastro.2009.08.011](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.011)
- Rivera-Mancía S, Ríos C, Montes S. Acumulación de manganeso en el SNC y patologías asociadas. BioMetales. 2011; 24(5):811-25. doi: [10.1007/s10534-011-9454-1](https://doi.org/10.1007/s10534-011-9454-1)
- Pérez-Neri I, Diéguez-Campa CE, Sandoval H, Chávez VA, Castro-Martínez E, Ríos C. Therapeutic potential of dehydroepiandrosterone for Parkinson's disease: scoping review protocol. Arch Neurocién. 2022; en prensa.
- Rosca EC, Tudor R, Cornea A, Simu M. Parkinson's disease in Romania: A scoping review protocol. Brain Sci. 2021;11(2):251. doi: [10.3390/brainsci11020251](https://doi.org/10.3390/brainsci11020251)
- Polhemus AM, Bergquist R, Bosch de Basea M, Brittain G, BATTERY SC, Chynkiamis N, et al. Walking-related digital mobility outcomes as clinical trial endpoint measures: Protocol for a scoping review. BMJ Open. 2020;10(7):e038704. doi: [10.1136/bmjopen-2020-038704](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038704)
- Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. BMJ. 2021; 372:n160. doi: [10.1136/bmj.n160](https://doi.org/10.1136/bmj.n160)
- EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, Chalmers I, et al. PRISMA for abstracts: reporting systematic reviews in journal and conference abstracts. PLoS Med. 2013;10(4):e1001419. doi: [10.1371/journal.pmed.1001419](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001419)
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboración y explicación. BMJ. 2015;350:g7647. doi: [10.1136/bmj.g7647](https://doi.org/10.1136/bmj.g7647)
- AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med. 2018;169(7):467-73. doi: [10.7326/M18-0850](https://doi.org/10.7326/M18-0850)
- E, Munn Z, editores. Manual de Síntesis de la Evidencia del JBI. JBI; 2020. <https://synthesismanual.jbi.global>. doi: [10.46658/JBIMES-20-01](https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01)
- Tanila T, Tenhunen H, Hirvonen P. Valuemechanisms in the implementation of intelligent patient flow management system - a multiple case study. Stud Health Technol Inform. 2020;270:708-12. doi: [10.3233/SHIT200252](https://doi.org/10.3233/SHIT200252)
- Strech D, Synofzik M, Marckmann G. Systematic reviews of empirical bioethics. J Med Ethics. 2008;34(6):472-7. doi: [10.1136/jme.2007.021709](https://doi.org/10.1136/jme.2007.021709)
- ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: An extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev. 2021;10(1):39. doi: [10.5195/jmla.2021.962](https://doi.org/10.5195/jmla.2021.962)
- McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol. 2016;75:40-6. doi: [10.1016/j.jclinepi.2016.01.021](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021)
- WM, de Jonge GB. Mejora de la eficiencia y la confianza en la búsqueda sistemática de bibliografía. EAHIL+ ICAHIS+ ICLC. 2015.
- Willcox MDP, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. Clin Exp Optom. 2020;103(4):418-24. doi: [10.1111/cxo.13088](https://doi.org/10.1111/cxo.13088)
- Pérez-Neri I, González-Aguilar A, Sandoval H, Pineda C, Ríos C. Potencial terapéutico de la neuromodulación por ultrasonidos en la disminución del dolor neuropático: Evidencia clínica y experimental. Curr Neuropharmacol. 2021;19(3):334-48. doi: [10.2174/1570159X18666200720175253](https://doi.org/10.2174/1570159X18666200720175253)
- McKeown S, Mir ZM. Consideraciones para la realización de revisiones sistemáticas: Evaluating the performance of different methods for de-duplicating references. Syst Rev. 2021;10(1):38. doi: [10.1186/s13643-021-01583-y](https://doi.org/10.1186/s13643-021-01583-y)
- Bozada T, Borden J, Workman J, Del Cid M, Malinowski J, Luechtefeld T. Sysrev: A FAIR Platform for Data Curation and Systematic Evidence Review. Front Artif Intell. 2021;4:685298. doi: [10.3389/frai.2021.685298](https://doi.org/10.3389/frai.2021.685298). eCollection 2021
- Garrity C, Garlehn G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. J Clin Epidemiol. 2021;130:13-22. doi: [10.1016/j.jclinepi.2020.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.10.007)
- Haddaway NR, McGuinness LA. PRISMA 2020: R package and ShinyApp for producing PRISMA 2020 compliant flow diagrams (Versión 0.0.2). medRxiv. 2021. doi: [10.5281/zenodo.5082518](https://doi.org/10.5281/zenodo.5082518)
- Usher R, Stapleton T. Approaches for assessing decision-making capacity in older adults: A scoping review protocol. Síntesis de Evidencia del JBI. 2020;18(4):832-40. doi: [10.11124/JBISRI-D-19-00068](https://doi.org/10.11124/JBISRI-D-19-00068)

Article without conflict of interest

© Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez