

Encefalopatía hepática mínima: conceptos actuales sobre una entidad emergente

Paula Rey G.¹ y Marco Arrese J.¹

Minimal hepatic encephalopathy: current concepts of an emerging clinical entity

Hepatic encephalopathy (HE) is a reversible neuropsychiatric disorder, consequence of hepatocellular failure and/or portal shunt to the systemic circulation. The neurological abnormalities are heterogeneous, affecting different cognitive and motor functions and its magnitude has a wide spectrum, ranging from a subclinical level (minimal hepatic encephalopathy, MHE) to coma. The relevance of MHE has been recognized only recently, with studies that have shown high prevalence among cirrhotic patients and significant complications such as poor quality of life, risk of vehicular accidents, predisposition to development overt HE and increased mortality. Despite this, one of the limitations for routine screening is the lack of a simple and objective diagnostic method, since MHE is not detectable by conventional medical assessment and diagnosis is only made through specialized tests that assess different cognitive domains. There isn't a diagnostic gold standard; and some of the most recognizable methods that have been implemented in clinical practice in some countries are: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score, Critical Flicker Frequency, and Inhibitory Control Test. The main therapies that have been evaluated for EHM are lactulose and rifaximin, with favorable impact on different outcomes. More multicentric studies with longer follow-up and clinically relevant outcomes that demonstrate the cost-effectiveness of screening and treatment of this important complication are needed.

Key words: Cirrhosis, encephalopathy confusion, portal hypertension.

¹Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido: 14 de octubre de 2013
Aceptado: 21 de octubre de 2013

Correspondencia a:

Dr. Marco Arrese J.
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile,
Marcoleta #367,
Santiago, Chile.
Teléfono: (+56 2) 26397780
E-mail: marrese@med.puc.cl

La cirrosis hepática es una de las principales enfermedades crónicas que afectan a la población. En Chile constituye la cuarta causa de muerte, empujándose en los primeros lugares en el subgrupo de hombres en edad productiva¹. Los avances en el manejo de las complicaciones agudas del paciente con cirrosis han determinado una mayor supervivencia de estos pacientes y, por lo tanto, las complicaciones crónicas han tomado un rol preponderante en la carga de la enfermedad. Entre dichas complicaciones, la encefalopatía hepática (EH) ha recibido comparativamente menos atención en la literatura en las décadas pasadas que las otras complicaciones de la hipertensión portal como la ascitis o la hemorragia digestiva asociada a várices esófago-gástricas. Ello explica que exista una relativa escasez de estudios rigurosos sobre el diagnóstico y tratamiento de la EH. Dicho escenario ha experimentado cambios recientemente, dada la aparición de nuevos agentes terapéuticos y el desarrollo de nuevas herramientas de evaluación de la EH subclínica, también denominada EH mínima (EHM). Varios estudios han demostrado que la EHM posee trascendencia clínica en cuanto impacta la calidad de vida y aumenta el riesgo de accidentabilidad de

los pacientes con cirrosis². El objetivo de la presente revisión es resumir la información actualmente disponible sobre la EHM con énfasis en las técnicas de evaluación diagnóstica.

EHM: Concepto y trascendencia

La EH se define como un trastorno neuropsiquiátrico reversible producido en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o en falla hepática aguda severa³. El compromiso es heterogéneo, con alteraciones cognitivas, conductuales, intelectuales, emocionales y motoras. La magnitud de la EH presenta un espectro amplio que abarca desde un nivel subclínico, correspondiente a la EHM, hasta el coma. En el Consenso de Viena de 1998³ se propuso una clasificación multiaxial según la condición que origina la EH, su duración y las características de las manifestaciones neurológicas (Tabla 1) y se reconoció la EHM como parte del espectro de la EH. La EHM fue inicialmente descrita en 1970 por Zeegen y cols.⁴, en un grupo de pacientes que tras una cirugía de derivación portal, presentaban un deterioro en el rendimiento en un

Artículo de Revisión

Tabla 1. Nomenclatura propuesta para la clasificación de la encefalopatía hepática en el Consenso de Viena, 1998

Tipo EH	Descripción	Categoría	Subcategoría
A	Encefalopatía asociada a falla hepática aguda	EH evidente episódica	Precipitada Espontánea Recurrente
B	Encefalopatía asociada a derivación portosistémica, sin enfermedad hepatocelular intrínseca	EH evidente persistente	Leve Severa Dependiente de tratamiento
C	Encefalopatía asociada a cirrosis e hipertensión portal o derivación portosistémica	EH mínima	

EH: encefalopatía hepática.

test psicométrico de conexión numérica. En los años posteriores otros grupos reportaron experiencias de pacientes cirróticos sin EH evidente, pero que exhibían un rendimiento significativamente inferior en diversos *test* psicométricos comparados con controles, hallazgos que consolidaron el reconocimiento de esta complicación^{5,6}. Así, la EHM se define como una alteración neuropsiquiátrica relacionada con hipertensión portal no pesquizable mediante una evaluación médica convencional y sólo detectable a través de *test* especializados que evalúan principalmente la atención, velocidad de procesamiento de la información y reacción, y habilidades visuo-espaciales, motoras finas y de coordinación^{2,7}. Los pacientes con EHM exhiben un rendimiento inferior en tareas complejas sin compromiso de las capacidades verbales ni de comunicación, conservando así las habilidades necesarias para realizar las actividades básicas de la vida diaria⁸. Diversos estudios han documentado el impacto de la EHM en distintos aspectos de la calidad de vida, interacciones sociales, actividades laborales y como un factor general de mal pronóstico en el paciente cirrótico. Además, la EHM se ha asociado a una mayor incidencia de caídas, infracciones de las normas del tránsito y accidentalidad vial⁹⁻¹¹. La EHM determina también un mayor riesgo de desarrollar EH evidente en los meses siguientes a su diagnóstico. En un estudio prospectivo de Saxena y colaboradores¹², 59% de los pacientes con diagnóstico de EHM desarrolló EH evidente dentro de un promedio de 4 meses. Finalmente, se ha reportado que la presencia de EHM es un factor independientemente asociado a menor supervivencia en pacientes con cirrosis¹³. Los datos mencionados sobre las consecuencias de la EHM han motivado que la Sociedad Internacional para la Encefalopatía Hepática y Metabolismo Nitrogenado (ISHEN) sugiriera cambiar la denominación de EHM por EH cubierta (“*covert*”) ya que el término “mínima” puede inducir a subestimar su relevancia¹⁴.

Epidemiología

A pesar de ser un área de activa investigación durante los últimos años, existen considerables vacíos en el conocimiento de la prevalencia, impacto clínico e historia natural de la EHM. Se han comunicado prevalencias entre 22 y 80% en pacientes cirróticos ambulatorios. Esta variabilidad se explica por las diferencias en las poblaciones estudiadas, métodos y criterios diagnósticos empleados^{2,15}. Algunas series reportan mayor prevalencia en pacientes de sexo masculino, con cirrosis de origen alcohólica y que son portadores de várices esofágicas. No existe información publicada al respecto a nivel nacional.

Patogenia

Tanto la EHM como EH evidente tendrían el mismo origen, constituyendo un continuo y se generan como consecuencia de una falla hepatocelular y/o de la desviación del flujo portal a la circulación sistémica. Se han involucrado múltiples mecanismos patogénicos, sin embargo, cómo se relacionan e influyen los distintos elementos es aún un aspecto no dilucidado. Revisar la patogenia de la EH escapa de los objetivos de esta revisión, por lo que el lector es referido a publicaciones recientes que actualizan este tema^{16,17}. A continuación se resumen los factores más relevantes en la génesis de la EH.

El amonio es producido a partir del metabolismo normal de la flora intestinal y del músculo estriado, y luego depurado por el hígado a través de su conversión a urea y glutamina. En presencia de falla hepática aguda o crónica o de cortocircuitos portosistémicos, los niveles de amonemia pueden incrementarse significativamente y se acumulan en el cerebro de pacientes con EH evidente y mínima^{2,18}. En el cerebro, los astrocitos son las únicas células que poseen glutamin-

sintetasa, que cataliza la conversión de amonio a glutamina. La hiperamonemia determinaría una mayor producción de glutamina en los astrocitos, que a su vez funcionaría como un osmolito, generando la tumefacción de estas células. En la falla hepática aguda la hiperamonemia produce también un aumento de la permeabilidad y, secundariamente, edema cerebral¹⁹. La observación de que la EH responde a maniobras que reducen la absorción desde el colon de compuestos nitrogenados precursores de amonio, apoya un rol patogénico del amonio²⁰. Sin embargo, la ausencia de correlación entre los niveles séricos y cerebrales de amonio y la magnitud de la EH hace evidente la participación de factores adicionales; entre ellos se pueden mencionar los siguientes: a) alteraciones morfológicas y funcionales de los astrocitos¹⁶; b) la activación de circuitos de neurotransmisión inhibitorios (ácido- γ -aminobutírico y neuroesteroides inhibitorios)¹⁷; c) la disminución del tono excitatorio (glutamato y catecolaminas)²¹; y d) la ocurrencia de estrés oxidativo glial¹⁶, neuroinflamación²² y depósito de minerales como el manganeso²³. La neuroinflamación puede estar asociada a la presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) en la cirrosis. En efecto, Gupta y cols.²⁴, demostraron una alta prevalencia de SBI en pacientes cirróticos y tras un análisis multivariado fue el único factor que se asoció en forma independiente a la presencia de EHM. La observación de que la modulación de la microbiota a través de antibióticos no absorbibles y probióticos es efectiva en el tratamiento de EH evidente y mínima apoya un papel relevante de la microbiota en la patogenia de estas complicaciones.

Diagnóstico de la EHM

Aunque existe consenso sobre la relevancia de la EHM y su indicación de tratamiento²⁵, en la práctica clínica la mayoría de los pacientes cirróticos no son rutinariamente evaluados. Una de las limitantes para su pesquisa es la falta de un método diagnóstico que sea simple y objetivo. Aunque se han desarrollado herramientas que evalúan distintos aspectos de la función cerebral, incluyendo *test* psicométricos, electrofisiológicos y neuroimágenes, los estudios disponibles presentan una significativa heterogeneidad en cuanto a los métodos y las poblaciones evaluadas. Además, las variables que pueden afectar los resultados como la edad, sexo, nivel educacional y comorbilidades habitualmente no son controladas. Por último, la mayoría de los métodos diagnósticos requieren un tiempo considerable de ejecución, personal entrenado y algunos presentan restricciones para su uso por derechos de autor. Por otra parte, es importante destacar que no existen alteraciones patognomónicas de EHM, por tanto, deben considerarse los posibles diagnósticos diferenciales tales como el abuso de alcohol, uso

de fármacos que afecten el Sistema Nervioso Central (SNC), síndrome urémico, hipercapnia, hipoxia, déficit de vitamina B12 o hipoglucemia²⁶.

En cuanto a los exámenes más utilizados para diagnosticar EHM, debe señalarse que no existe actualmente un método reconocido como estándar de oro para diagnosticar esta complicación. Sin embargo, se acepta que una batería que evalúe distintos dominios cognitivos es más confiable que un *test* único. A continuación se expone una reseña de los métodos más utilizados en la actualidad a nivel clínico y en investigación.

a. Score psicométrico de encefalopatía hepática (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score, PHES)

Comprende una batería de 5 *tests* de lápiz y papel: *test* de conexión numérica A y B, claves de números, puntos seriados y trazado de líneas. Evalúa la atención, exactitud y velocidad motriz, percepción visual, orientación y construcción visuo-espacial, concentración y en menor medida la memoria. Esta batería fue inicialmente aplicada a un grupo de controles sanos, uno de pacientes cirróticos sin encefalopatía evidente, uno de cirróticos con EH grado I y una cohorte control con enfermedad inflamatoria intestinal. El PHES presenta una sensibilidad de 96% y especificidad de 100% para EH grado I^{8,26}. Además de la valoración de un puntaje total, se sugiere que un desempeño inferior a dos desviaciones estándar de la media, controlado por edad y nivel educacional, en al menos 2 de los 5 *test* también constituye diagnóstico de EHM (3). Se ha demostrado una correlación significativa de esta batería con el metabolismo cerebral en áreas relacionadas con la atención en pacientes con EH evidente y mínima. El PHES ha sido validado en países como Italia, España, Gran Bretaña, Polonia, México y Corea del Sur. Consideraciones respecto al *test* son el tiempo que emplea su ejecución, requerimiento de personal entrenado, la influencia de la edad, nivel educacional y la necesidad de normas locales. El PHES es uno de los *test* recomendados por ISHEN para el diagnóstico de EHM¹⁴.

b. Test de Control Inhibitorio (Inhibitory Control Test, ICT)

Corresponde a un *test* computarizado de ejecución continua que evalúa la atención sostenida, la capacidad de inhibir respuestas y la memoria de trabajo²⁰. Se presentan en una pantalla distintas letras a un intervalo de 500 milisegundos, con las letras "X" e "Y" entre ellas. Se instruye al paciente a responder sólo cuando estas dos letras aparecen en forma alternante (constituyendo los blancos), y evitarlo cuando aparece repetida (señuelos). Demora aproximadamente 15 minutos y la secuencia comprende 40 señuelos, 212

Artículo de Revisión

blancos y 1.728 letras al azar entre éstas. Al finalizar, el programa informa la tasa de blancos y señuelos. Un desempeño deficiente se caracteriza por baja respuesta ante los blancos y alta ante los señuelos. Bajaj y cols.²⁷, proponen como punto de corte la respuesta a más de 5 señuelos, que en su experiencia presentó una sensibilidad de 88% y un área bajo la curva ROC (*area under the ROC curve-AUROC*) de 0,9 para EHM utilizando una batería psicométrica como *test* control. En el mismo estudio demostraron una buena concordancia tras la repetición del *test* y se correlacionó adecuadamente con cambios en el estado clínico del paciente, mejorando el desempeño tras un tratamiento para la encefalopatía hepática y empeorando tras la instalación de un cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt-TIPS*). Entre los ensayos publicados que han utilizado este método existe heterogeneidad en relación a los umbrales de normalidad y también al patrón más sensible y específico para diagnosticar EHM. En este contexto, únicamente analizar la respuesta a los señuelos podría subestimar la presencia de una alteración cognitiva, dado que los pacientes que tienen una baja capacidad de respuesta a todos los estímulos, tanto a blancos como señuelos, podrían ser considerados erróneamente como normales. Amodio y cols.²⁸, sugieren considerar el porcentaje de respuesta a los blancos. Este grupo, tras evaluar a pacientes cirróticos y a controles, encontró que la exactitud de respuesta a blancos fue más efectiva en discriminar pacientes con alteraciones del PHES, con una AUROC de 0,81, con punto de corte sugerido de 75%. Entre los beneficios del *test* se encuentra su alta reproductibilidad, la simple capacitación para su uso pudiendo ser operado por personal paramédico entrenado y la disponibilidad de una versión gratuita (www.hecme.tv). Otras consideraciones respecto a este *test* son la influencia de la edad, la educación, el impacto del entrenamiento y que requiere pacientes con un grado de funcionalidad alto, ya que los estímulos aparecen a alta velocidad y también la falta de familiaridad con computadores puede ser un obstáculo.

c. Test de Frecuencia Crítica de Parpadeo (*Critical Flicker Frequency, CFF*)

Utiliza un instrumento que produce una estimulación intrafoveal con un diodo luminoso. La frecuencia de onda de la luz se inicia a 60 Hz con una disminución progresiva hasta 25 Hz. El paciente debe pulsar un botón en el momento en que deja de percibir la luz como continua y la observa parpadeante. Se realizan entre 8 a 10 mediciones, de las cuales se obtiene un promedio. Este método se ha utilizado ampliamente en los últimos 40 años en distintos escenarios, como la evaluación del efecto de drogas psicotrópicas, la enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple²⁹. En

EH, las primeras experiencias datan de 2002³⁰, en este caso, se basa en el principio de que las células gliales de la retina al igual que las células gliales cerebrales de pacientes con EH presentan edema, condición reconocida como retinopatía hepática. Además de evaluar la discriminación visual permite valorar el estado de alerta en general. En el estudio inicial de Kircheis el umbral considerado como CFF anormal fue < 39 Hz, el cual presentó una sensibilidad de 55% y especificidad de 100% para EHM, con una batería psicométrica computacional como método control. Sharma y cols.³¹, demostraron una asociación significativa del CFF con alteraciones de potenciales evocados P300 auditivos y una batería psicométrica en un grupo de pacientes cirróticos sin EH evidente. Otro estudio reportó una asociación independiente del CFF con mayor riesgo de desarrollar EH evidente dentro del primer año de seguimiento³². Entre sus ventajas se encuentra ser un *test* simple, de corta duración (promedio 10 minutos), reproducible, requiere mínima capacitación para su implementación y no se ve influenciado por el nivel educacional, la edad o el entrenamiento. Como limitación puede considerarse el costo del equipo y que los resultados pueden alterarse por el uso de medicamentos (sedantes, psicoactivos, inhibidores de la recaptura de serotonina y cafeína)³¹.

d. Electroencefalografía (EEG)

Refleja la actividad cortical neuronal. Se han descrito diversas alteraciones en la EH, las cuales no son patognomónicas. Entre las principales se encuentran el enlentecimiento de la frecuencia, desincronización de la actividad dominante, disminución de actividad en las bandas θ y/o δ y aparición de ondas trifásicas. Se ha descrito una sensibilidad entre 83-100% en pacientes con EH evidente y alteraciones en 8 a 40% de pacientes cirróticos sin déficit clínicamente evidente, pudiendo corresponder a manifestaciones de EHM³³. En la EHM estas alteraciones en el patrón de EEG y también en potenciales evocados se han asociado a anormalidades en el PHES³⁴ y también un rol pronóstico con mayor riesgo de desarrollo de EH evidente y menor supervivencia^{12,35}.

Los métodos descritos tienen los beneficios de ser reproducibles y objetivos, permitiendo también el seguimiento de los pacientes. Sin embargo, requieren equipos sofisticados, personal entrenado y su realización en el paciente ambulatorio puede verse limitada. En experiencia de los autores, el ICT y la CFF son *test* sencillos y relativamente rápidos de realizar. El ICT exhibe una buena correlación con el PHES que es la herramienta recomendada por la ISHEN mientras que el CFF aporta información de dominios adicionales. De este modo, la alteración concomitante de ambos *test* podría considerarse diagnóstica de EHM.

Otros métodos que han sido utilizados para la evaluación de la EHM incluyen los estudios dinámicos con neuroimágenes como la resonancia magnética cerebral con espectroscopía para la evaluación de ciertos metabolitos (glutamina, glutamato y mioinositol), la tomografía por emisión de fotón único y de positrones que permiten evidenciar alteraciones anatómicas, metabólicas y también de la composición de los tejidos o demostrar alteraciones en los flujos sanguíneos cerebrales, áreas con atrofia, edema e hiperintensidad de núcleos subcorticales en pacientes sin EH evidente^{36,37}. Sin embargo, la utilidad diagnóstica de estas técnicas es limitada y empleada sólo en escenarios de investigación.

Una pregunta clínica obviamente relevante es en cuáles pacientes se debería procurar pesquisar EHM. En este sentido, se ha sugerido que la selección de los pacientes a ser testeados debe dirigirse a pacientes con mayores riesgos de complicaciones asociadas tales como conductores de vehículos motorizados, pacientes laboralmente activos, con síntomas de probable déficit cognitivo referido por el mismo paciente o sus familiares y con deterioro pesquizable de la calidad de vida. Si el estudio es negativo, se sugiere una reevaluación en 6 meses (Figura 1).

Tratamiento

El tratamiento óptimo, la duración y la costo-efectividad de la terapia de la EHM no están definitivamente demostrados. Considerando la patogenia común, múltiples terapias empleadas en la EH evidente se han probado durante los últimos años en la EHM, entre éstas, lactulosa, prebióticos, probióticos, aminoácidos ramificados, L-orinitina L-aspartato (LOLA), y antibióticos como rifaximina^{38,39}. Estos agentes han tenido un impacto favorable en el desempeño de los pacientes en *test* psicométricos y en cuestionarios de calidad de vida, menor riesgo de infracciones de las normas del tránsito y menores tasas de desarrollo de EH evidente^{7,40}. Al igual que en la EH evidente, las alternativas más utilizadas son la lactulosa oral y la rifaximina. Un estudio reciente sugiere que el tratamiento con lactulosa puede ser costo-efectivo en relación a la potencial disminución de accidentes viales, no así la rifaximina debido a su mayor costo⁴¹. No existen estudios que hayan observado impacto en otros objetivos clínicamente relevantes como la supervivencia. Los estudios disponibles son limitados y la mayoría de ellos incluyen un número reducido de pacientes y contemplan cortos períodos de seguimiento. La adherencia al tratamiento es un factor importante de evaluar en pacientes con EHM debido a la naturaleza oligosintomática de esta condición. A la fecha, el tratamiento de la EHM no se considera

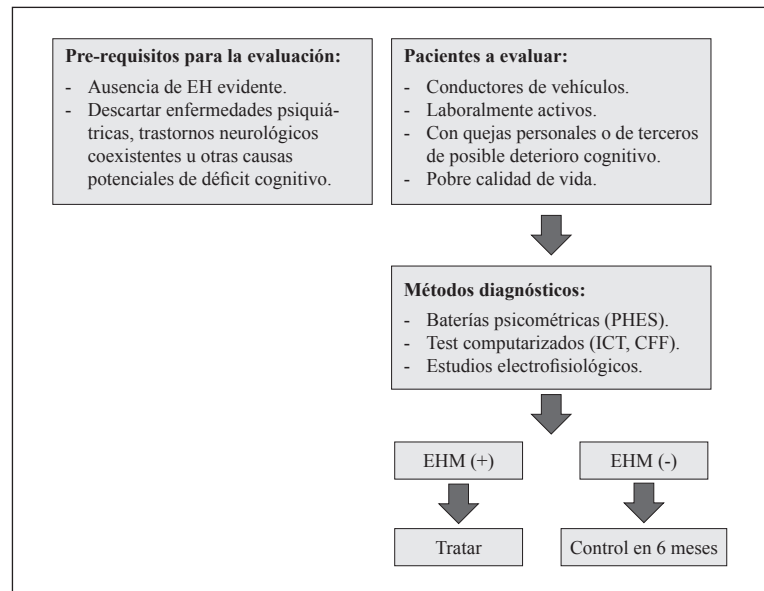


Figura 1. Algoritmo de manejo propuesto para pacientes cirróticos sin EH evidente.

una recomendación estándar para todos los pacientes y se sugiere una evaluación caso a caso. El algoritmo propuesto en la Figura 1 sugiere considerar la terapia en pacientes laboralmente activos, aquellos que se documente deterioro de la calidad de vida o pacientes que realizan labores que requieran motricidad fina incluyendo la conducción de vehículos.

Conclusión

La EHM es una complicación de la cirrosis altamente prevalente asociada a una pobre calidad de vida, riesgos de accidentalidad vial, predisposición a desarrollo de EH evidente y mayor mortalidad. A pesar de no existir un estándar de oro diagnóstico, actualmente se dispone de diversos métodos que pueden ser implementados en la práctica clínica. Faltan estudios multicéntricos, con seguimientos prolongados y con objetivos clínicamente relevantes que demuestren la costo-efectividad de la pesquisa y tratamiento de esta relevante complicación.

Resumen

La encefalopatía hepática (EH) corresponde a un trastorno neuropsiquiátrico reversible producido como consecuencia de una falla hepatocelular y/o de la desviación del flujo portal a la circulación sistémica. El compromiso producido es heterogéneo, afectando diversas funciones cognitivas y motoras y su magnitud presenta un amplio espectro que abarca desde un

Artículo de Revisión

nivel subclínico correspondiente a la encefalopatía hepática mínima (EHM), hasta el coma. La relevancia de la EHM se ha reconocido sólo recientemente, con estudios que han mostrado su alta prevalencia entre los pacientes cirróticos y una trascendencia clínica significativa, asociándose a una pobre calidad de vida, riesgos de accidentalidad vial, predisposición a desarrollo de EH evidente y mayor mortalidad. A pesar de lo anterior, una de las limitantes para su pesquisa rutinaria es la falta de un método diagnóstico simple y objetivo, ya que la EHM no es detectable mediante una evaluación médica convencional y sólo se diagnostica a través de *test* especializados que evalúan distintos dominios cognitivos. No existe un estándar de

oro diagnóstico; entre los métodos más reconocidos y que se han implementado en la práctica clínica en algunos países se encuentran el *Score* Psicométrico de Encefalopatía Hepática, el *Test* de Frecuencia Crítica de Parpadeo, y el *Test* de Control Inhibitorio. Entre las terapias para EHM más evaluadas se encuentran la lactulosa y rifaximina, con impacto favorable en distintos *outcomes*, sin embargo, faltan estudios multicéntricos, con seguimientos prolongados y con objetivos clínicamente relevantes que demuestren la costo-efectividad de la pesquisa y tratamiento de esta relevante complicación.

Palabras clave: Cirrosis, encefalopatía, confusión, hipertensión portal.

Referencias

- 1.- Chile MdSd. Diez primeras causas de defunción en Ambos Sexos, Chile 2000-2010. In: Chile DdEeldSDMdSd, Ed.; 2010.
- 2.- Montgomery JY, Bajaj JS. Advances in the evaluation and management of minimal hepatic encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 26-33.
- 3.- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
- 4.- Zeegen R, Drinkwater JE, Dawson AM. Method for measuring cerebral dysfunction in patients with liver disease. *Br Med J* 1970; 2: 633-6.
- 5.- Gilbertstadt SJ, Gilbertstadt H, Zieve L, Buegel B, Collier RO, Jr., McClain CJ. Psychomotor performance defects in cirrhotic patients without overt encephalopathy. *Arch Intern Med* 1980; 140: 519-21.
- 6.- Schomerus H, Hamster W, Blunck H, Reinhard U, Mayer K, Dolle W. Latent portasystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 622-30.
- 7.- Kappus MR, Bajaj JS. Assessment of minimal hepatic encephalopathy (with emphasis on computerized psychometric tests). *Clin Liver Dis* 2012; 16: 43-55.
- 8.- Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34: 768-73.
- 9.- Roman E, Cordoba J, Torrens M, Torras X, Villanueva C, Vargas V, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 476-82.
- 10.- Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004; 39: 739-45.
- 11.- Bianchi G, Giovagnoli M, Sasdelli AS, Marchesini G. Hepatic encephalopathy and health-related quality of life. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 159-70.
- 12.- Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Dwivedi SN, Tandon RK. Electrophysiological and neuropsychological tests for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy. *Liver* 2002; 22: 190-7.
- 13.- 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: 2381-90.
- 14.- 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: 739-47.
- 15.- Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 531-5.
- 16.- Cichoz-Lach H, Michalak A. Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 26-34.
- 17.- Jones EA, Mullen KD. Theories of the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 7-26.
- 18.- Mpabanzi L, Olde Damink SW, van de Poll MC, Soeters PB, Jalan R, Dejong CH. To pee or not to pee: ammonia hypothesis of hepatic encephalopathy revisited. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 449-54.
- 19.- Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1062-9.
- 20.- Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 321-31.
- 21.- Lemberg A, Fernández MA. Hepatic encephalopathy, ammonia, glutamate, glutamine and oxidative stress. *Ann Hepatol* 2009; 8: 95-102.
- 22.- Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology* 2011; 53: 1372-6.
- 23.- Chetri K, Choudhuri G. Role of trace

- elements in hepatic encephalopathy: zinc and manganese. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22 Suppl 2: S28-30.
- 24.- Gupta A, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010; 53: 849-55.
- 25.- Bajaj JS, Etemadian A, Hafeezullah M, Saecian K. Testing for minimal hepatic encephalopathy in the United States: An AASLD survey. *Hepatology* 2007; 45: 833-4.
- 26.- Weissenborn K. Psychometric tests for diagnosing minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 227-9.
- 27.- Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008; 135: 1591-1600 e1591.
- 28.- Amodio P, Ridola L, Schiff S, Montagnese S, Pasquale C, Nardelli S, et al. Improving the inhibitory control task to detect minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 139: 510-18, 518 e511-2.
- 29.- Smith JM, Misiak H. Critical flicker frequency (CFF) and psychotropic drugs in normal human subjects-a review. *Psychopharmacologia* 1976; 47: 175-82.
- 30.- Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35: 357-66.
- 31.- Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007; 47: 67-73.
- 32.- 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: 879-85.
- 33.- Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 281-312.
- 34.- Amodio P, Campagna F, Olinas S, Iannizzi P, Mapelli D, Penzo M, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol* 2008; 49: 346-53.
- 35.- Marchetti P, D'Avanzo C, Orsato R, Montagnese S, Schiff S, Kaplan PW, et al. Electroencephalography in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1680-9.
- 36.- Weissenborn K, Bokemeyer M, Ahl B, Fischer-Wasels D, Giewekemeyer K, van den Hoff J, et al. Functional imaging of the brain in patients with liver cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 269-80.
- 37.- Singhal A, Nagarajan R, Hinkin CH, Kumar R, Sayre J, Elderkin-Thompson V, et al. Two-dimensional MR spectroscopy of minimal hepatic encephalopathy and neuropsychological correlates *in vivo*. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32: 35-43.
- 38.- Kumashiro R. Treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Hepatol Res* 2008; 38 Suppl 1: S128-31.
- 39.- Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 307-16.
- 40.- 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: 549-59.
- 41.- Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012; 55: 1164-71.