

Medicent Electrón 2013 oct.-dic.; 17(4)

HOSPITAL UNIVERSITARIO
«ARNALDO MILIÁN CASTRO»
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Encefalopatía hepática mínima. Implicaciones clínicas, diagnóstico y manejo

Minimal hepatic encephalopathy. Clinical implications, diagnosis and management

MSc. Dr. Maykel Alain Padilla Ruiz¹, MSc. Dra. María Emilia Fernández Aguilar²

1. Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Máster en Procedimientos Diagnósticos. Instructor. Hospital Universitario «Arnaldo Milián Castro». Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: padillagastroenterologo@gmail.com
2. Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología. Máster en Longevidad Satisfactoria. Asistente. Hospital Universitario «Celestino Hernández Robau». Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: mariaefa@hchr.vcl.sld.cu

DeCS: encefalopatía hepática/etiología, cirrosis hepática/complicaciones

DeCS: hepatic encephalopathy/etiology, liver cirrhosis/complications

La encefalopatía hepática (EH) es la mayor complicación de los pacientes con cirrosis hepática (CH), que ocurre en alrededor del 30-45 % de los pacientes con CH y entre un 10 - 50 % de los pacientes con shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS, por sus siglas en inglés). La encefalopatía hepática mínima (EHM) es una forma mínima de EH, caracterizada por discretos trastornos motores y déficits cognitivos que afectan significativamente la calidad de vida.¹

Definición

La EHM puede ser definida como la presencia de defectos cognitivos medibles en pacientes con enfermedad hepática, shunts portosistémicos o ambos, que no son identificados a través de una historia clínica detallada y un examen neurológico completo, que incluye entrevista a familiares cercanos, pero que sí son detectados por anomalías en pruebas neuropsicométricas o neurofisiológicas que se pueden realizar en la cabecera del paciente y en el contexto ambulatorio, en ausencia de otras causas conocidas de anomalías en las pruebas cognitivas.²⁻⁴

La verdadera prevalencia de EHM en pacientes con hipertensión portal es desconocida. A pesar que ha sido tradicionalmente diagnosticada en pacientes con cirrosis hepática, la alteración de la función cognitiva también se ha demostrado en pacientes no cirróticos con hipertensión portal. La prevalencia de la EHM se ha informado que varía entre 22 y 74 % en pacientes con cirrosis hepática, en función del grado de afectación de la enfermedad y los valores de referencia establecidos. La causa de la enfermedad hepática no afecta la tasa de prevalencia de la EHM.⁵⁻¹⁰

Afectación de la calidad de vida

Las actividades de la vida diaria se ven afectadas en la EHM debido a un deterioro cognitivo que puede tener un efecto perjudicial sobre la calidad de vida. Afecta principalmente a las actividades

complejas relacionadas con la atención, procesamiento de la información y habilidades psicomotoras, tales como conducir un coche, planificar un viaje, ir de compras, entre otras; mientras que actividades básicas de la vida cotidiana, como vestirse, la higiene personal, etc., se conservan. Estudios realizados han demostrado que pacientes con EHM presentan un deterioro significativo del funcionamiento diario como: la interacción social, el estado de alerta, la conducta emocional, el sueño, el trabajo, la administración del hogar, el ocio y los pasatiempos en comparación con los pacientes cirróticos que no tenían EHM. El tratamiento con lactulosa mejora las funciones afectadas.¹¹

Efectos de la EHM en la conducción

Para demostrar el efecto negativo del déficit psicomotor en pacientes con EHM en la conducción de vehículos, Schomerus y colaboradores estudiaron 40 pacientes con cirrosis hepática, de los cuales el 60 % fueron considerados no aptos para conducir, según los resultados en las pruebas psicométricas. Estos autores fueron los primeros en realizar estos estudios, sin embargo, no dieron más detalles sobre los métodos aplicados para evaluar la aptitud de conducción. Weissenborn cols. utilizaron una prueba de conducción estándar, de 90 minutos en la carretera y encontraron que la aptitud para conducir un automóvil se vio afectada en pacientes cirróticos con EHM. Existe un aumento del riesgo de accidentes automovilísticos relacionados con una disminución en la función cognitiva.

El deterioro de la atención y de la velocidad de procesamiento mental afecta negativamente a un individuo en su capacidad para reaccionar a las condiciones del tráfico inesperado, como una incursión ilegal por otro vehículo en una intersección. Bajaj y cols. encontraron un mayor índice de la tasa de violaciones de tráfico y accidentes en los pacientes cirróticos con EHM, en comparación con los controles. También se ha demostrado una tasa significativamente mayor de accidentes de vehículos de motor, durante el año anterior en pacientes con EHM, en comparación con pacientes sin EHM. Un informe reciente determinó que los cirróticos con EHM tuvieron una tasa de accidentes significativamente superior, respecto al año anterior, así como en seguimiento prospectivo, en comparación con los pacientes sin EHM, según informes del Departamento de Transporte de la India.¹²⁻¹⁷

Carga económica de la EHM

En los EE.UU. en el 2003, se estima que los gastos totales de las hospitalizaciones relacionadas con la EH fue de más de \$ US 930m. Los gastos totales de la encefalopatía no especificada, hipertensión portal y cirrosis alcohólica y no alcohólica fueron de aproximadamente \$ US 268m, \$ y \$ US 90m US 3.3bn, respectivamente. El impacto de la EHM en la vida cotidiana es significativo, la mitad de los pacientes con EHM no tienen un empleo regular, en comparación con el 15 % de los pacientes sin EHM. Los obreros con cirrosis hepática y EHM tienen menos probabilidades de tener un empleo «de cuello blanco» que los trabajadores sin EHM. La disminución del rendimiento laboral y la pérdida de salarios también tienen implicaciones importantes, además de repercusiones socioeconómicas negativas en el funcionamiento del lugar de trabajo.⁹

Manifestaciones clínicas

Por definición, los pacientes con EHM tienen un examen neurológico normal, sin embargo pueden ser sintomáticos. Los síntomas se relacionan con alteraciones en el sueño, la memoria, atención, concentración y otras áreas de la esfera cognitiva. Los trastornos del sueño son un signo clásico de la EH. En un cuestionario sobre el sueño, la alteración del mismo se observó en el 47 % de cirróticos y el 38 % de los pacientes con insuficiencia renal crónica, en comparación con el 4,5 % de los controles sanos.^{6,10}

El sueño insatisfactorio se asocia con las puntuaciones más altas de depresión y ansiedad, lo que aumenta la posibilidad de que los efectos de las enfermedades crónicas pueden ser la base de la patogénesis de los trastornos del sueño. Las alteraciones en pacientes con cirrosis también puede estar relacionado con alteraciones del ritmo circadiano. La memoria defectuosa también ha

demostrado ser una característica de la EHM. Weissenborn y cols. han demostrado que los pacientes con encefalopatía hepática mínima tienen deterioro de la memoria a corto plazo, al parecer sin afectación de la memoria a largo plazo. Este deterioro fue predominantemente relacionado con déficit de atención y de la percepción visual. Esto puede ser descrito como un defecto en la codificación, mientras que la memoria de recuerdo (o recuperación) está intacta. Varios estados cognitivos poseen valores predictivos para la EHM, incluyendo el rendimiento psicomotor («tengo dificultades para realizar trabajos manuales, no estoy trabajando en todo»); deterioro del sueño o del descanso («Me paso casi todo el día tumbado en la cama para descansar»); disminución de la atención ("estoy confundido, empiezo varias acciones a la vez"), y mala memoria («no recuerdo mucho, por ejemplo, lo que ha ocurrido recientemente, donde pongo las cosas, etc.»).^{8-10,17}

Se ha demostrado de manera concluyente que las funciones cognitivas mejoran con la terapia en la EHM. Esta terapia puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con EHM y retrasar el desarrollo de HE clínica. Por lo tanto, todos los pacientes con cirrosis hepática deben ser sometidos a las pruebas de HEM. Se debe prestar especial atención a aquellos que tienen síntomas cognitivos y constituyen grupos de alto riesgo, tales como, los conductores activos, los pacientes que manejan maquinaria pesada o los que puedan presentar disminución del rendimiento laboral como en la presentación de informes.¹⁸⁻²¹

Historia natural

La frecuencia de la EHM aumenta proporcionalmente a la severidad de la enfermedad hepática. Es necesario tener en cuenta la alta frecuencia de la EHM en los pacientes con enfermedad hepática, para comprender su impacto en la aparición de EH clínicamente manifiesta, y que el tratamiento de la EHM puede inducir mejoras en estos resultados. Algunos estudios han demostrado un mayor riesgo de muerte en pacientes con cirrosis hepática y EHM, en comparación con aquellos sin EHM, sin embargo, los pacientes con EHM tenían peor función hepática que aquellos que no presentaban EHM en estos estudios, por lo que es difícil atribuir los resultados de la presencia de EHM.^{7,22}

Diagnóstico

El diagnóstico de la EHM se basa en: (I) La presencia de una enfermedad que puede causar EHM, como por ejemplo, la cirrosis, la presencia de una derivación portosistémica o ambas, (II) Un estado mental normal en el examen clínico, (III) La demostración de las anomalías del estado cognitivo, variables neurofisiológicas o ambas, y (IV) la exclusión de trastornos neurológicos concomitantes.

La EH se ha clasificado tradicionalmente en cuatro grados de acuerdo a los criterios de West Haven, sin embargo, la asignación de los pacientes con cirrosis en el ámbito clínico en estadios de 0-2, depende en gran medida de la impresión subjetiva del médico, que no invalida la escala en los casos individuales, pero puede causar discrepancias entre los distintos observadores y afectar los resultados de ensayos multicéntricos. La fiabilidad de la escala de West Haven se puede mejorar si se combina con el Mini Examen del Estado Mental (MMSE, por sus siglas en inglés). Diversas herramientas han sido evaluadas para el diagnóstico de la EHM que incluyen las pruebas neuropsicológicas, las pruebas informatizadas, test neuropsicológicos breves computarizados y pruebas neurofisiológicas.^{10,7,22}

Aunque la mayoría de los clínicos están de acuerdo que la EHM es un problema significativo que requiere un diagnóstico ambulatorio, existen muchos factores que atentan en contra de la aplicación de estas pruebas de forma rutinaria, como son: el tiempo de aplicación, la ausencia de parámetros de normalidad poblacionales para referencia, la interpretación de los resultados, así como el costo de su aplicación.^{9,23}

Es reconocido que una batería de pruebas que explore múltiples dominios cognitivos es preferible a una sola prueba. La disfunción cognitiva en la EHM se caracteriza por déficits de atención, alteraciones de la memoria a corto plazo y las respuestas inhibitorias. Las estrategias diagnósticas se enfocan en estos dominios. En el estudio de Stewart y cols. la estrategia diagnóstica se

encaminó hacia ellos. Ferenci y cols. recomiendan la aplicación de al menos dos de las pruebas neuropsicológicas en el diagnóstico de la EHM. La definición de EHM requiere al menos dos desviaciones estándar menores que los valores normales, en al menos dos de las pruebas.²⁴

Hasta el momento los métodos diagnósticos más utilizados por su accesibilidad, reproductibilidad, sensibilidad y especificidad han sido las pruebas psicométricas. No obstante, son muchas las combinaciones de pruebas psicométricas que pueden explorar los principales defectos neuropsicológicos que se observan en cirróticos con EHM, desde la habilidad motora fina hasta la atención. En 2001 Weissenborn y cols. comunicaron la utilidad de una serie de 5 pruebas psicométricas: –test de símbolos y números (TSN), test de conexión numérica tipo A (NCT-A, por sus siglas en inglés) y tipo B (NCT-B), test del marcado seriado (TMS) y el test de la línea quebrada (TLQ)– en el diagnóstico de la EHM, tras comparar los resultados obtenidos en pacientes cirróticos sin encefalopatía, con un grupo de pacientes cirróticos con encefalopatía hepática de grados I-II, así como frente a controles sanos y pacientes con enfermedades no hepáticas. El rendimiento en la realización de estas pruebas psicométricas se ve influido por la edad y el nivel de estudios; de ahí que sean necesarios los datos de un grupo control sano, ajustado por edad y nivel de estudios, para comprobar la existencia o no de alteración en la ejecución de dichas pruebas. Se han observado grandes variaciones geográficas en la realización de las pruebas psicométricas, de forma que los valores de normalidad en Alemania son diferentes de los de Italia o España.^{25,26}

El *Psychometric hepatic encephalopathy score* (PHES) es una batería de pruebas estandarizadas que ha sido ampliamente validada en la población española, alemana y de la India y se puede realizar en 15-20 min. Esta batería examina muchas de las anomalías en pacientes con EHM, como la velocidad motora y la precisión, la orientación visual-espacial, la percepción visual, la construcción visual, atención, concentración, y, en menor medida, de la memoria. La PHES tiene un valor pronóstico para la ocurrencia de episodios de EH manifiesta y de la mortalidad en pacientes cirróticos. En una versión india, la NCT-B ha sido sustituida por el *figure connection test* (FCT-A) a causa de la preocupación de que algunos pacientes pueden no estar familiarizados con el alfabeto inglés, y por lo tanto, ser incapaces de completar el NCT-B.^{25,27-29}

La mayoría de los pacientes con EHM presentan déficit de atención y deterioro en la habilidad motora fina, dado que la batería PHES consiste en la realización de estas pruebas con lápiz y papel, que son muy sensibles para detectar signos extrapiramidales. En un estudio reciente se comprobó que la EHM se relacionaba con la existencia de alteraciones extrapiramidales, independientemente del tipo de pruebas empleadas en su diagnóstico.³⁰

Su aplicación supone disponer de una herramienta muy útil en el diagnóstico de la EHM. Asimismo, podría ser la prueba de referencia en la comparación con nuevos procedimientos diagnósticos, o incluso, podría emplearse en el seguimiento de los efectos terapéuticos de futuros fármacos.

La realización del PHES requiere unos 15 min por paciente. Ha sido objeto de debate si debe estudiarse a todos los pacientes cirróticos, a los candidatos a trasplante hepático, o solo a aquellos con factores de riesgo, tales como: datos indicativos de deterioro cognitivo, pacientes que conducen o desarrollan tareas laborales peligrosas o aquellos con pérdida importante de rendimiento en el trabajo.

La Sociedad Internacional para Encefalopatía Hepática y Metabolismo del Nitrógeno (ISHEN, por sus siglas en inglés) en sus guías prácticas recomienda el PHES debido a que puede ser aplicado transculturalmente, además de requerir una traducción mínima para su aplicación; sin embargo los valores de normalidad deben ser establecidos independientemente para cada país. Una segunda batería estandarizada ha sido aplicada, la *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS), que fue diseñada inicialmente. Cinco dominios se exploran en la misma: memoria inmediata, orientación espacial, lenguaje, atención y memoria a largo plazo.³⁰

Ferenci y cols. recomiendan la aplicación de herramientas neuropsicológicas cuantitativas, de ser posible, en conjunto con las pruebas neuropsicológicas. Estas incluyen técnicas asistidas por computadora: determinación de frecuencias electroencefalográficas dominantes, potenciales evocados somatosensoriales o respuestas a potenciales evocados auditivos y visuales. Las pruebas neurofisiológicas son objetivas y repetibles, sin embargo su aplicación no es fácil en pacientes ambulatorios, además de requerir equipamiento sofisticado y técnicos expertos en su aplicación.²⁵

Los potenciales evocados (PE) endógenos, en principio, manifiestan mejor la presencia de EHM, ya que reflejan fenómenos cognitivos, más que estímulos de conducción. De los PE endógenos solo el P300 ha sido estudiado en pacientes con cirrosis y ausencia de evidencia clínica de encefalopatía. La amplitud de P300 se considera el reflejo de la cantidad de atención que el paciente dedica a una tarea; la latencia es considerada el reflejo de la velocidad para la clasificación de estímulos antes que se ha iniciado un mecanismo de selección de respuesta. La onda P300 es provocada por un paradigma activo que se encontró alterado en 20 a 80 % de los pacientes cirróticos que tenían evidencia clínica de encefalopatía hepática. Ellos también demostraron, en un estudio de seguimiento, que los cambios en la latencia del P300 puede predecir la ocurrencia de encefalopatía hepática.³⁰

La prueba de la luz oscilante *The critical flicker frequency* (CFF) mide la máxima frecuencia en la cual la misma puede ser percibida como oscilante. Con un punto de corte de 39 Hz, CFF muestra una correlación con PHES del 73 % - 83 % en el diagnóstico de la EHM. El uso de esta prueba puede verse afectada por medicamentos como sedantes, drogas psicoactivas o cafeína, es reproducible y no es afectada por el nivel educacional, sin embargo requiere de un equipamiento costoso.³¹

La prueba de control inhibitorio, *Inhibitory Control Test* (ICT) es una prueba computarizada que mide la atención y respuesta. Consiste en una presentación de varias letras a un intervalo de 500- ms, con las letras «X» y «Y» entre ellas. Su reconocimiento, combinaciones y tiempo de reacción son registrados. Los pacientes con EHM presentan elevados registros de errores, menos aciertos y mayor tiempo de reacción.^{23,32}

Aunque en la EHM no se identifican anomalías estructurales en el cerebro, las técnicas de neuroimagen son necesarias para descartar lesiones encefálicas antes del diagnóstico de EH. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) se ha considerado recientemente como una herramienta diagnóstica de encefalopatía hepática. Estudios recientes han investigado cambios en ERM en la corteza visual, materia blanca occipital, región parietal y ganglios basales, donde se observó un incremento sustancial de concentraciones de glutamina-glutamato y una disminución de las concentraciones de inositol y colina en pacientes con síntomas de encefalopatía hepática. Recientemente se han demostrado diferencias particulares entre los patrones metabólicos entre la materia blanca y gris, asociadas a déficit visuales y motores en pacientes con EHM, lo que sugiere que la ERM podría ser considerada de utilidad en el diagnóstico de EHM.³³

Estrategias diagnósticas

Aún con los avances en el diagnóstico de la EHM la pregunta permanece: ¿Cuáles y con qué frecuencia los pacientes deben ser pesquisados para EHM?. Los pacientes con cirrosis hepática, aún con capacidad de mantener una vida independiente son los más afectados de EHM. Si esta es sospechada deben ser aplicados las pruebas neuropsicométricas, CFF o ICT. Aunque no existe un consenso de la frecuencia de aplicación de las mismas, algunos estudios sugieren, en ausencia de sucesos agudos, aplicarlos cada 6 meses; aunque varios autores sugieren su repetición en 1-3 meses después del inicio del tratamiento. Futuros estudios y documentos de consenso definirán los métodos diagnósticos de la EHM y en qué grupo de pacientes se ha de investigar su presencia.^{5,9}

Tratamiento

La mayoría de los tratamientos en la EHM se enfoca en la disminución de los niveles de amoníaco a través de la disminución de su producción, el incremento en su fijación y eliminación. Estas medidas producen una mejoría en el desempeño durante las pruebas psicométricas y en la calidad de vida. Varias modalidades han sido utilizadas, incluyendo el uso de lactulosa, disminución de la ingestión proteica, la L-ornitina L-aspartato (LOLA), el uso de probióticos, simbióticos y antibióticos como neomicina y rifaximina, medicamentos con efecto neurológico directo como la bromocriptina y el flumazenil, y otros con efectos sobre la inflamación, que incluyen antagonistas de N-metil D-aspartato, leucodepletores, antagonistas de citocinas proinflamatorias, antioxidantes como la N-acetilcisteína y la albúmina, inhibidores de la ciclooxigenasa, probióticos e hipotermia, han sido también propuestos.^{9,34-38}

La lactulosa es un disacárido no absorbible utilizado durante décadas en el tratamiento de la EH. Un metaanálisis reciente demuestra que su uso mejora el estado de la función cognitiva en pacientes con EHM. La lactulosa puede ser una terapia segura, pero la adherencia de los pacientes al tratamiento, al parecer por los efectos indeseables del mismo, es baja en pacientes con EH, por lo que otras terapias alternativas se requieren. Una alternativa (LOLA), ha sido utilizada para disminuir las concentraciones plasmáticas de amoniaco, al estimular el metabolismo del amonio a glutamina. Los pacientes mejoran su estatus cognitivo con una disminución de la estadía hospitalaria. McGwire y cols. recientemente estudiaron el efecto del fenilbutirato de glicerol (GPB), sin embargo, se requieren futuras investigaciones al respecto.^{7,35,36,39,40}

Los probióticos y simbióticos son eficaces en el tratamiento de la EHM. Bajaj y cols. demostraron que la administración de yogurt en pacientes con EHM no alcohólica produce una completa reversión de los síntomas en el 71 % de los pacientes. Liu y cols. encontraron que la suplementación con simbióticos por 30 días conduce a la disminución de la flora intestinal productora de amonio, acidificación de la luz del colon, y reversión de la EHM en la mitad de sus pacientes. Los probióticos y simbióticos son seguros efectivos, bien tolerados y baratos y representan una terapia a largo plazo de la EHM. Futuros estudios se requieren acerca del impacto de estas terapias en la calidad de vida y duración de las mismas. En su estudio Sidhu y cols. demostraron que la rifaximina mejora la calidad de vida de estos pacientes. Bajaj y cols. demostraron que la rifaximina mejora la conducción en el simulador, así como otros aspectos psicosociales de la calidad de vida en pacientes con EHM.^{37,41,42}

Después de esta revisión sobre el tema concluimos que la EHM es un problema real y en aumento en pacientes con cirrosis. Se asocia al detrimento de la calidad de vida, afectación laboral y social, mayor progresión a complicaciones, mortalidad y costos de los servicios de salud, en estos pacientes. El diagnóstico precoz de la EHM y su tratamiento, así como el establecimiento de estrategias de pesquijaje y seguimiento de esta condición, constituyen una necesidad y al mismo tiempo un reto a enfrentar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montgomery JY, Bajaj JS. Advances in the Evaluation and Management of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13:26-33.
2. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2009;50:2014-21.
3. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103:1406-12.
4. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Natural history of minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:885-90.
5. Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, Sarin SK, Chawla YK, Butterworth R, et al. Indian National Association for Study of the Liver: Minimal hepatic encephalopathy: Consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1029-41.
6. Sharma P. Minimal hepatic encephalopathy. *J Assoc Physicians India.* 2009;57: 760–3.
7. Radha K, Dhiman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol.* 2009 Jan.-Feb.;28:5-16.
8. Sharma P, Sharma BC. Predictors of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol.* 2010;16:181-7.
9. Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3609-15.
10. Aguilar J, Serrano P. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. [CD-ROOM]. España: Asociación española para estudio del hígado; 2007.
11. Zhou YQ, Chen SY, Jiang LD. Development and evaluation of the quality of life instrument in chronic liver disease patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:408-15.

12. Kim Y, Park G, Lee M, Lee JH. Impairment of driving ability and neuropsychological function in patients with MHE disease. *Cyberpsychol Behav.* 2009;12:433-6.
13. Bajaj JS, Hafeezullah M, Zadvornova Y. The effect of fatigue on driving skills in patients with hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:898-905.
14. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology.* 2009;50:1175-83.
15. Kircheis G, Knoche A, Hilger N. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology.* 2009;137:1706-15.
16. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Saeian K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1903-9.
17. Weissenborn K, Heidenreich S, Giewekemeyer K, Ruckert N, Hecker H. Memory function in early hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2003;39:320-5.
18. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1707-15.
19. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:506-11.
20. Mittal VV, Sharma P, Sharma BC, Sarin S. Treatment of minimal hepatic encephalopathy: A randomised controlled trial comparing lactulose, probiotics and l-ornithine l-aspartate with placebo. *Hepatology.* 2009;50(Suppl.):4-7.
21. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology.* 2009;137:885-91.
22. Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci* 2010;55:2381-90.
23. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2008;135:1591-600.
24. Stewart CA, Enders FT, Schneider N. Development of a three-factor neuropsychological approach for detecting minimal hepatic encephalopathy *Liver Int.* 2010;30:841–9.
25. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K. 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.
26. Amodio P, Wenin H, Del Piccolo F, Mapelli D, Montagnese S, Pellegrini A, et al. Variability of trail making test, symbol digit test and line trait test in normal people. A normative study taking into account age-dependent decline and sociobiological variables. *Aging Clin Exp Res.* 2002;14:117-31.
27. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int.* 2009;29:629–35.
28. Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci.* De próxima aparición 2010.
29. Weissenborn K. PHES: one label, different goods? *J Hepatol.* 2008;49:308-12.
30. Amodio P, Campagna F, Olianias S. 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.
31. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010;9:27-32.
32. Amodio P, Ridola L, Schiff S. Improving the inhibitory control task to detect minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2010;139:510-8.
33. Singhal A, Nagarajan R, Hinkin CH. Two-dimensional MR spectroscopy of minimal hepatic encephalopathy and neuropsychological correlates in vivo. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32:35-43.
34. Holecek M. Three targets of branched-chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease. *Nutrition.* 2010;26:482-90.

35. Abdo-Francis J, Perez-Hernandez J, Hinojosa-Ruiz A, Hernandez-Vasquez J. Use of L-ornithine L-aspartate (LOLA) reduces time of hospital stay in patients with hepatic encephalopathy [in Spanish]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010; 75:135-41.
36. Schmid M, Peck-Radosavljevic M, Konig F. A doubleblind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous Lornithine-L-aspartate on postural control in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2010;30:574-82.
37. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010 Jun. 25;362:1071-81.
38. Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3347-57.
39. Bajaj JS. The modern management of hepatic encephalopathy [review article]. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:537-47.
40. McGuire BM, Zupanets IA, Lowe ME. Pharmacology and safety of glycerol phenylbutyrate in healthy adults and adults with cirrhosis. *Hepatology.* 2010; 51:2077-85.
41. Sidhu S, Goyal O, Mishra BP. Rifaximin improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (the RIME Trial) [abstract]. *Gastroenterology.* 2010;139:e18-e19.
42. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2010 Sep. 21;140(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020996/>

Recibido: 23 de junio de 2013

Aprobado: 7 de septiembre de 2013

MSc. Dr. Maykel Alain Padilla Ruiz. Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Máster en Procedimientos Diagnósticos. Instructor. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: padillagastroenterologo@gmail.com