

## XXXIV CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

### Encefalopatía hepática mínima: diagnóstico e implicaciones

J. Córdoba Cardona\*

Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Departamento de Medicina-Universidad Autónoma de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

#### Introducción

Las exploraciones neuropsicológicas y neurofisiológicas permiten el diagnóstico de diversas enfermedades neurológicas antes de que sean evidentes en la exploración física como, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer o en la presencia de focos irritativos corticales. El término de encefalopatía hepática subclínica fue propuesto con el fin de identificar a los enfermos con manifestaciones de encefalopatía hepática de un grado tan leve que eran difíciles de reconocer con una simple exploración física<sup>1</sup>. El término de encefalopatía hepática *subclínica* fue criticado y sustituido por el de encefalopatía hepática *mínima* desde el momento en que se reconoció que la enfermedad podía interferir en la calidad de vida del enfermo; si tenía una repercusión no podía ser considerada subclínica<sup>2</sup>. Otros autores han preferido el término *latente* o *precoz* para resaltar que con frecuencia es un estadio que precede a la aparición de la encefalopatía hepática *clínica*; un diagnóstico y tratamiento tempranos podrían frenar la progresión hacia el coma hepático<sup>3</sup>. El consenso actual es el de utilizar el término *encefalopatía hepática mínima*, propuesto en el XI Congreso Mundial de Gastroenterología de Viena; este término resalta que es la forma más leve de encefalopatía hepática<sup>4</sup>.

#### Diagnóstico

La encefalopatía hepática mínima se puede definir como un trastorno cognitivo en un paciente con un nivel de conciencia normal, es decir, en un paciente que no presenta un síndrome confusional agudo. Este trastorno cognitivo es relativamente leve, es decir, no tiene suficiente importancia como para ser clasificado como demencia. Se considera que se debe a los mismos mecanismos fisiopatológicos que la encefalopatía hepática. El diagnóstico se establece cuando se cumplen los criterios que se muestran en la tabla I<sup>5</sup>:

1. Se ha de demostrar la presencia de una enfermedad que puede causar encefalopatía hepática; es decir, se ha de demostrar la presencia de una cirrosis hepática o de colaterales portosistémicas de gran diámetro<sup>6,7</sup>. El diagnóstico de cirrosis hepática es obvio en los pacientes que han presentado una descompensación previa propia de ésta, como la ascitis, la hemorragia por varices esofágica, la encefalopatía hepática, etc. En enfermos sin descompensación previa ni signos de cirrosis hepática (tanto clínicos como analíticos) se puede recurrir a pruebas de imagen, como la tomografía computarizada, para demostrar la presencia de una comunicación portosistémica, o a la endoscopia para demostrar la presencia de varices esofágicas. Se han demostrado trastornos neurocognitivos en pacientes con hepatitis aguda grave que son atribui-

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcordoba@vhebron.net (J. Córdoba Cardona).

**TABLA I Criterios diagnósticos de la encefalopatía hepática mínima**

1. Demostración de una enfermedad que puede causar encefalopatía mínima:  
Cirrosis hepática  
Otra: colaterales portosistémicas congénitas, trombosis venosa portal
2. Nivel de conciencia normal y ausencia de signos de encefalopatía hepática (disartria, ataxia, asterixis, desorientación, etc.)
3. Documentación del trastorno cognitivo:  
Evaluación neuropsicológica  
Batería psicométrica  
Exploraciones computarizadas  
Pruebas neurofisiológicas
4. Exclusión de otras enfermedades neurológicas

bles a una encefalopatía hepática mínima<sup>8</sup>. En pacientes con hepatitis crónica C se considera que los trastornos cognitivos son secundarios a la hepatitis viral y no a la insuficiencia hepática<sup>9</sup>.

2. La demostración del nivel de conciencia normal implica que el paciente está orientado y aparentemente despierto. Una manera de demostrarlo es una respuesta normal en la escala *Confusion Assessment Method* (CAM)<sup>10</sup>. Esta escala es un método de detección rápida del síndrome confusional que resulta muy útil (sensibilidad y especificidad superiores al 95%). Utiliza 4 criterios clínicos para llegar al diagnóstico (tabla II). Para establecer el diagnóstico de confusión es necesario que se den los primeros 2 criterios (1 y 2) y uno de los 2 segundos (3 o 4).
3. La constatación de un trastorno característico de encefalopatía hepática mínima precisa un estudio neuropsicológico. Este estudio debe ser practicado por un neuropsicólogo experto y los resultados deben ser ajustados a la edad y al nivel de educación del paciente. Debido a la complejidad de la valoración neuropsicológica se han propuesto diversos métodos sencillos que permiten demostrar el trastorno cognitivo sin la necesidad de un psicólogo. Es probable que estas pruebas sustituyan la evaluación neuropsicológica por un experto, pero todavía se precisan más estudios antes de que se empleen para establecer un diagnóstico.
4. La exclusión de otras enfermedades que puedan ocasionar el trastorno cognitivo puede ser difícil. En muchas ocasiones no hay técnicas lo suficientemente específicas para ello y será necesario el juicio clínico para evaluar la influencia de comorbilidades, como el consumo de alcohol, o la presencia de diferencias culturales o problemas sensoriales (audición, visión). Por otro lado, si el paciente

**TABLA II Escala CAM (*Confusion Assessment Method*)**

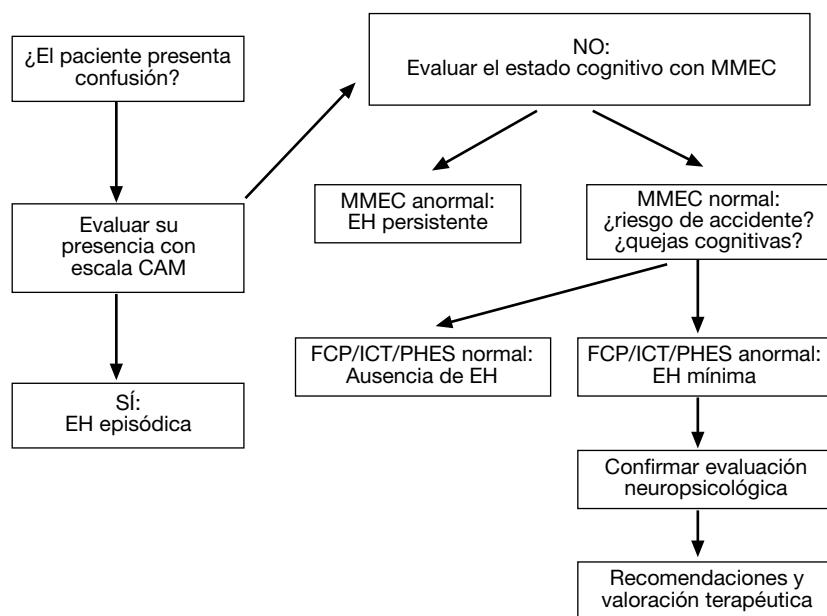
1. Comienzo agudo o evolución fluctuante  
Es positivo si la respuesta es Sí a 1A o 1B  
1A ¿Hay evidencia de un cambio agudo en el estado mental sobre el estado basal?  
1B ¿Ha fluctuado el comportamiento (anormal) en las últimas 24 h? Es decir, ¿tiende a aparecer y desaparecer, o aumenta y disminuye en gravedad?
2. Falta de atención  
¿Tiene el paciente dificultad para fijar la atención, por ejemplo durante una conversación o una prueba de retención de palabras?
3. Pensamiento desorganizado  
¿Hay evidencia de pensamiento desorganizado o incoherente, evidenciado por respuestas incorrectas a dos o más preguntas o por incapacidad para obedecer órdenes?  
*Preguntas*  
¿Puede flotar una piedra en el agua?  
¿Hay peces en el mar?  
¿Pesa más un kilo que 2 kilos?  
¿Se puede usar un martillo para clavar un clavo?  
*Órdenes*  
Decir al paciente: ¿cuántos dedos hay aquí?  
Enseñarle 2 dedos. Pedirle que él muestre los mismos dedos con la otra mano
4. Nivel de conciencia alterado

presenta signos neurológicos (p. ej., disartria, ataxia, asterixis, hiperreflexia), éstos pueden ser independientes del trastorno cognitivo o asociarse con la encefalopatía mínima. Se debe considerar que el paciente presenta una encefalopatía hepática persistente ante las manifestaciones neurológicas atribuibles a la insuficiencia hepática.

## Pruebas diagnósticas

La encefalopatía mínima habitualmente no es percibida en la exploración física, por lo que el diagnóstico requerirá la realización de una serie de exploraciones complementarias en enfermos cuya apariencia es normal y, sin embargo, pueden presentar trastornos cognitivos. No hay consenso acerca de las pruebas que se deben realizar. Nuestra propuesta es seguir el algoritmo de la figura 1.

La demostración del trastorno cognitivo que define la encefalopatía hepática mínima debe ser realizado mediante pruebas neuropsicológicas (tabla III). Además de demostrar el trastorno cognitivo, son útiles para seguir su evolución<sup>5</sup>. Son técnicas fáciles de utilizar y no precisan una gran tecnología. Su principal



**Figura 1** Algoritmo de evaluación del estado cognitivo en pacientes con cirrosis hepática o colaterales portosistémicas de gran diámetro.

CAM: *Confusion Assessment Method*; EH: encefalopatía hepática; FCP: frecuencia crítica de parpadeo; ICT: *Inhibitory Control Test*; MMEC: Mini-examen Cognoscitivo; PHES: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.

**TABLA III** Métodos diagnósticos

Método	Ventajas	Inconvenientes
Valoración neuropsicológica	Valora bien las consecuencias en la vida cotidiana	Subjetiva Precisa evaluador experto Precisa tiempo prolongado
Baterías psicométricas (PHES, RBANS)	Aplicables por personal entrenado Permite homogeneizar resultados entre distintos centros	Arbitrarias Escasos estudios de validación Efecto de aprendizaje en pruebas repetidas Escasos estudios
Pruebas computarizadas (FCP, ICT)	Fáciles de emplear	Incerteza en torno a los resultados
Pruebas neurofisiológicas (EEG, potenciales evocados)	Pruebas objetivas Apropriadas para estudios repetidos	Necesidad de equipo y personal especializado Escasa información sobre el significado de las alteraciones

EEG: electroencefalograma; FCP: frecuencia crítica de parpadeo; ICT: inhibitory control test; PHES: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score; RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status.

limitación es que no son aplicables a pacientes con problemas sensoriales, como defectos de visión o audición, ni a pacientes analfabetos. Para su aplicación es fundamental seguir los criterios de calidad, para lo que es necesaria la supervisión de un neuropsicólogo. Los resultados deben compararse con valores de la normalidad estratificados por edad, sexo y nivel educativo del paciente. Para su empleo repetitivo es necesario tener en cuenta el efecto de aprendizaje en los tests. Para disminuir este efecto se pueden emplear diversas versiones de los tests.

La valoración neuropsicológica implica la realización de varios tests que exploran diversos dominios. El perfil de déficit neuropsicológico que caracteriza la encefalopatía mínima es subcortical. Predominan los defectos en las pruebas de atención, velocidad de procesamiento, función ejecutiva y praxis motora. Las pruebas realizadas deben ser sensibles para detectar estos defectos. Cualquier valoración neuropsicológica que incluya estas pruebas es adecuada. Con el objetivo de estandarizar esta valoración se ha propuesto la batería PHES (*Psychometric Hepatic Ence-*

*phalopathy Score*) y la batería RBANS (*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*). La primera es una iniciativa europea que ha sido específicamente desarrollada para la encefalopatía hepática mínima<sup>11</sup> y la segunda es una iniciativa de Estados Unidos que fue desarrollada para la demencia<sup>12</sup>, pero es aplicable a diversas enfermedades. La batería PHES incluye 5 pruebas de fácil ejecución que se realizan con lápiz y papel en 15-20 min. El resultado de cada prueba genera un índice. Éste se ajusta por edad y nivel educativo del paciente y se compara con valores de normalidad. Actualmente se dispone de valores de normalidad de la población española ([www.redeh.org](http://www.redeh.org)). Una desviación importante respecto a los valores de la normalidad establece el diagnóstico de encefalopatía mínima. La prueba PHES tiene una elevada sensibilidad. Se ha propuesto que se considere la prueba de referencia para el diagnóstico de la encefalopatía mínima<sup>13</sup>. Una de las principales ventajas es que está bien estandarizada; sin embargo, tiene sus limitaciones y algunos autores han cuestionado su reproducibilidad<sup>14</sup>.

Además de las pruebas neuropsicológicas que sirven para establecer el defecto cognitivo, se dispone de una serie de métodos computarizados que son útiles como sistemas de cribado, como la frecuencia crítica de parpadeo (FCP) y el *Inhibitory Control Test* (ICT)<sup>15</sup>. Aunque la FCP se ha propuesto como un método simple, seguro y reproducible para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima<sup>16</sup>, debe ser considerado un test de cribado y no un test diagnóstico, ya que ofrece información incompleta de la función cognitiva. El test consiste en colocar en el campo visual del paciente una luz que parpadea a una elevada frecuencia, de manera que se ve un foco de luz constante. De forma progresiva disminuye la frecuencia de parpadeo, con lo que la luz pasa a apreciarse como una luz intermitente. El sujeto que realiza el test debe identificar el momento en el que la luz pasa de ser continua a intermitente. La disminución de la atención que caracteriza a la encefalopatía hepática mínima provoca una disminución de la FCP; la progresión de la encefalopatía se asocia con una disminución de la FCP. Se ha demostrado una buena asociación entre la FCP, la batería PHES<sup>13</sup> y los potenciales evocados auditivos P300<sup>17</sup>. La principal ventaja de la FCP es que no se resulta afectada por la edad ni el nivel de educación. Su principal limitación es la presencia de problemas de visión.

Las pruebas neurofisiológicas son útiles para pacientes con defectos sensoriales o bajo nivel cultural, en los que no es posible realizar una valoración neuropsicológica adecuada. Hay diversas pruebas, como el electroencefalograma o los potenciales evocados. El primero tiene menor sensibilidad, mientras que los segundos son más complejos y pueden ser más difíciles de valorar.

## Pacientes en los que realizar pruebas diagnósticas

Se podría considerar la realización de pruebas diagnósticas en los sujetos que tienen un mayor riesgo de presentar encefalopatía mínima. La prevalencia de la encefalopatía hepática mínima varía según el grado de disfunción hepática. Afecta en torno a un 20% de los pacientes con buena función hepática (clase A de Child) y algo más de la mitad de los que presentan una cirrosis hepática avanzada (clase B-C de Child)<sup>13</sup>. Otros factores que se asocian con la presencia de encefalopatía mínima son la edad, el consumo crónico de alcohol, la colocación de una derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS), la cirugía de derivación portosistémica, el antecedente previo de encefalopatía hepática clínica y la presencia de varices esofágicas<sup>18</sup>. El conjunto de factores de riesgo citados puede ayudar a identificar a los pacientes con un mayor riesgo de presentar una encefalopatía mínima. Sin embargo, limitar la realización de pruebas diagnósticas a grupos de riesgo incrementa la posibilidad de un diagnóstico positivo. Aun así, hay pacientes con buena función hepática que pueden presentar importantes defectos cognitivos. Un ejemplo evidente es el de los pacientes con grandes colaterales portosistémicas espontáneas que pueden presentar encefalopatía hepática, incluso clínica, con una buena función hepática<sup>19</sup>.

En lugar de limitar las pruebas a los pacientes de alto riesgo de presentar encefalopatía mínima, la recomendación es realizarlas en los sujetos que pueden tener mayores consecuencias por experimentar este defecto cognitivo. Las pruebas deben realizarse en los pacientes que tienen enfermedades en las que se puede presentar una encefalopatía mínima (cirrosis hepática o colaterales portosistémicas) y que realizan actividades en las que pueden tener un riesgo elevado de accidente<sup>20</sup>. Éstos son los pacientes que conducen vehículos o manipulan maquinaria pesada. Otro grupo en el que es necesario determinar la presencia de encefalopatía mínima es el de los pacientes con síntomas cognitivos, como la presencia de olvidos o problemas de concentración o praxis motora. Se ha constatado su presencia en un importante número de sujetos con cirrosis hepática, sin encefalopatía hepática mínima, en los que las quejas eran atribuibles a problemas físicos o psíquicos distintos de la encefalopatía mínima<sup>18</sup>.

## Implicaciones en las actividades cotidianas

El término encefalopatía hepática *subclínica* fue sustituido por el de *mínima* en el momento en que se creyó que podía repercutir en la vida del enfermo, aunque fuera imperceptible para el médico.

La encefalopatía hepática mínima es un trastorno neurocognitivo que puede ser tan leve que no repercuta en las actividades de la vida diaria. Se ha demostrado, con cuestionarios completados por el paciente, que la encefalopatía mínima disminuye la calidad de vida del enfermo<sup>21,22</sup> y repercute de forma negativa en la actividad laboral<sup>23</sup>. Esta disminución en la calidad de vida parece atribuible a la encefalopatía mínima, porque persiste tras ajustar por el grado de insuficiencia hepática<sup>21</sup>, mejora con el tratamiento de la encefalopatía<sup>24</sup> y tras el trasplante hepático<sup>25</sup>.

El tipo de trastorno neuropsicológico afecta a actividades complejas como el planear un viaje, manejar las finanzas, desarrollar la actividad laboral o conducir. El paciente presenta dificultades en la realización de trabajos manuales, problemas en la atención, manifiesta que «en ocasiones está confuso» y que «se olvida frecuentemente de las cosas»<sup>21</sup>. En general, no afecta a las actividades más básicas de la vida cotidiana como vestirse, lavarse o comer. Estas alteraciones son mejor percibidas por los familiares del paciente, o bien por sus compañeros de trabajo. Se ha demostrado que el paciente no valora correctamente sus defectos en la conducción de vehículos<sup>26</sup>.

El efecto en el trabajo no se ha estudiado de forma directa, pero los enfermos con encefalopatía hepática mínima suelen estar en baja laboral con más frecuencia que los enfermos con cirrosis que no la presentan. Los efectos en la actividad laboral dependerán de las demandas laborales, la gravedad del déficit neuropsicológico y las posibilidades de compensar dichos déficit. Los trastornos de la praxis motora afectarán a los trabajadores manuales, que pueden mostrar una mayor disminución en la capacidad laboral que los profesionales con actividad intelectual<sup>27</sup>.

## Conducción de vehículos

La conducción de vehículos es una actividad compleja en la que participan muchos elementos. Además de la función cognitiva, resulta afectada por defectos sensoriales y la experiencia previa. El trastorno en la atención y la velocidad de procesamiento que caracteriza a la encefalopatía mínima puede afectar a la capacidad de reaccionar frente a una situación de tráfico que se presenta de forma inesperada, como la aparición repentina de un vehículo en un cruce. La alteración cognitiva detectada en un estudio mediante pruebas psicométricas fue valorada por un grupo de expertos, quienes consideraron que una proporción importante de pacientes con cirrosis hepática no sería apta para conducir<sup>3</sup>. Estos defectos han sido corroborados en pruebas realizadas en el laboratorio. Un grupo de pacientes con cirrosis hepática completó una conducción en un simulador, en la que presentó un

gran número de errores de conducción, giros prohibidos y colisiones con otros vehículos<sup>28</sup>. Cuando se ha estudiado a los pacientes en un test de conducir en la carretera, los resultados no han resultado homogéneos. En un estudio piloto en el que se evaluó a 15 pacientes con cirrosis, de los que 9 presentaban encefalopatía mínima, no se observaron defectos en la capacidad de conducir. Sin embargo, los resultados de un estudio posterior mostraron importantes defectos en la conducción<sup>29</sup>. En este estudio se realizó un test de conducir más prolongado (90 min). Se incluyó a 48 pacientes con cirrosis hepática, 14 de ellos con encefalopatía mínima, y se compararon los resultados con un grupo control de 50 sujetos sin enfermedad hepática. Cabe destacar que el instructor tuvo que intervenir para impedir un accidente en el 36% de pacientes con encefalopatía mínima, en el 6% de los pacientes con cirrosis hepática y en el 8% de los controles. En el mismo sentido, en un estudio reciente se observó que la encefalopatía hepática mínima se asociaba con un mayor número de accidentes de tráfico y multas de circulación. En ese estudio se analizó de forma retrospectiva el número de accidentes o de multas de tráfico durante los 5 años anteriores en pacientes en los que se disponía de pruebas psicométricas.

Se precisan más estudios para definir mejor las recomendaciones en cuanto a la capacidad de conducir vehículos. Los datos actuales indican que la encefalopatía hepática mínima causa defectos en la capacidad de conducir vehículos y que ello puede resultar en un riesgo aumentado de accidentes. Por dicho motivo, debería valorarse de forma individualizada este riesgo y restringir la conducción en función de los defectos, la experiencia y el tipo de conducción<sup>30</sup>.

## Pronóstico

Los pacientes afectados de encefalopatía mínima desarrollan con más frecuencia episodios de encefalopatía hepática clínica<sup>31</sup>. Una manera fácil de identificar estos pacientes es la frecuencia crítica de parpadeo (FCP). En un estudio se observó que el 62% de los pacientes con cirrosis hepática en clase B-C de Child con una FCP < 38 Hz presentará un episodio de encefalopatía hepática durante el año posterior al diagnóstico<sup>13</sup>. No se conoce bien si el tratamiento de la encefalopatía mínima puede prevenir los episodios de encefalopatía hepática clínica. Es posible que la encefalopatía mínima sea un marcador de disfunción hepática avanzada, ya que está asociada con una menor supervivencia del enfermo<sup>32</sup> especialmente en los enfermos con un test de tolerancia oral a la glutamina alterado<sup>33</sup>. Por dicha razón, se ha propuesto que la encefalopatía mínima sea un indicador de trasplante hepático. Sin embargo, se ha de considerar cada caso

particular. Algunos pacientes con grandes colaterales portosistémicas tienen un buen pronóstico a largo plazo a pesar de la encefalopatía mínima. La indicación de trasplante hepático no debe de basarse, exclusivamente, en la presencia de encefalopatía mínima.

## Tratamiento

Está bien demostrado que el tratamiento de la encefalopatía mínima mejora las pruebas neuropsicológicas<sup>5,23</sup>. Sobre la base de esta observación, diversos autores han propuesto realizar un tratamiento de todos los pacientes con encefalopatía mínima. La principal crítica a esta recomendación era la ausencia de estudios que evalúasen si la mejoría neuropsicológica se asocia con una mejoría en los parámetros de calidad de vida. Recientemente, en un estudio realizado en la India se ha observado una mejoría significativa de la calidad de vida después de un mes de tratamiento con lactulosa<sup>24</sup>. Estos resultados han sido criticados, debido a que el índice empleado (*Sickness Impact Profile*) no detectaba los síntomas gastrointestinales que habitualmente causa la lactulosa y que los autores atribuyeron a aspectos culturales de la población india<sup>34</sup>. Aunque los beneficios en la calidad de vida son plausibles, se necesitan más estudios que corroboren estos resultados en poblaciones distintas de la India. Un aspecto importante, que se desconoce, es la duración del tratamiento y sus efectos secundarios.

No hay una recomendación genérica para iniciar el tratamiento en un paciente con encefalopatía mínima. Esta decisión debe tomarse teniendo en cuenta los beneficios sobre la calidad de vida y los posibles efectos adversos que está produciendo la enfermedad. Para ello es útil el empleo de indicadores que midan el impacto de la encefalopatía hepática en la actividad cotidiana. Además, idealmente se debería realizar una evaluación «ciega», para lo que pueden emplearse, además del tratamiento de la encefalopatía, alternativas en forma de placebo y medir el efecto sobre indicadores de calidad de vida y parámetros neuropsicológicos en diferentes períodos.

## Bibliografía

- Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1986;3:75-82.
- Lockwood AH. «What is in a name?». Improving the care of cirrhotics. *J Hepatol*. 2000;32:859-61.
- Schomerus H, Hamster W, Blunck H, Reinhard U, Mayer K, Doell W. Latent portasystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral function defects and their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci*. 1981;26:622-30.
- 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.
- Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl:S45-S53.
- Minguez B, García-Pagan JC, Bosch J, et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2006;43:707-14.
- Ortiz M, Cordoba J, Alonso J, et al. Oral glutamine challenge and magnetic resonance spectroscopy in three patients with congenital portosystemic shunts. *J Hepatol*. 2004;40:552-7.
- Sharma P, Sharma BC, Tyagi P, Kumar M, Sarin SK. Neuropsychological impairment in severe acute viral hepatitis is due to minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int*. 2008. En prensa.
- Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatolog*. 2002;35:433-9.
- Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990; 113:941-8.
- Weissenborn K, Ennen JC, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001;34:768-73.
- Duff K, Humphreys Clark JD, O'Bryant SE, Mold JW, Schiffer RB, Sutker PB. Utility of the RBANS in detecting cognitive impairment associated with Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and positive and negative predictive powers. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008;23:603-12.
- Romero-Gómez M, Cordoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45:879-85.
- Kircheis G, Fleig WE, Gortelmeyer R, Grafe S, Haussinger D. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: a critical analysis. *J Hepatol*. 2007;47:642-50.
- Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2008;135:1591-600.
- Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2002;35:494-6.
- Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: Diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2007;47:67-73.
- Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WCJ, Krabbe P, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2000;32:748-53.
- Riggio O, Efrati C, Catalano C, et al. High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology*. 2005;42:1158-65.
- 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.
- Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*. 1998; 28:45-9.

22. Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2003;48:1622-6.
23. Quero JC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 1996;16:321-8.
24. 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.
25. Tarter RE, Switala JA, Arria A, Plail J, Van Thiel DH. Subclinical hepatic encephalopathy. Comparison before and after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1990;50:632-7.
26. Bajaj JS, Saeian K, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Hammeke TA. Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight into their driving skills. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1135-9.
27. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2001;16:37-41.
28. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, et al. Navigation skill impairment: Another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2008;47:596-604.
29. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology.* 2004; 39:739-45.
30. Cordoba J, Lucke R. Driving under the influence of minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2004;39:599-601.
31. Amodio P, Del Piccolo F, Petteno E, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2001;35:37-45.
32. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology.* 1999; 29:1662-7.
33. Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2004;39:939-43.
34. Kalaitzakis E, Bjornsson E. Lactulose treatment for hepatic encephalopathy, gastrointestinal symptoms, and health-related quality of life. *Hepatology.* 2007;46:949-50.