

XXXVII CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Encefalopatía hepática mínima: diagnóstico y tratamiento

Macarena Simón-Talero^{a,b}, Meritxell Ventura^{a,b} y Juan Córdoba^{a,b,c,*}

^aServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bDepartamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III

Introducción

La encefalopatía hepática mínima es el término que se ha adoptado para identificar la presencia de trastornos cognitivos leves atribuibles a insuficiencia hepática o derivación de sangre portosistémica¹⁻⁴. Forma parte del espectro de alteraciones neurológicas que presentan los pacientes con cirrosis hepática estable que son atendidos de forma ambulatoria (tabla 1). No obstante, cabe señalar que este trastorno puede ser transitorio, por ejemplo durante la recuperación de un episodio de encefalopatía hepática. Asimismo es un término que no se emplea en pacientes con insuficiencia hepática fulminante, debido a que la presencia de encefalopatía forma parte de los criterios de la hepatitis fulminante.

En los últimos años se ha desarrollado una serie de pruebas simples que pueden resultar muy útiles para el diagnóstico y la monitorización de la encefalopatía mínima, sin la necesidad de emplear sistemas especializados. Asimismo, la encefalopatía hepática mínima ha cobrado especial interés debido a que se ha demostrado que puede tener repercusiones importantes en la calidad de vida del paciente. Se ha desarrollado una serie de nuevos tratamientos para la encefalopatía hepática que han demostrado mejorar diversas pruebas psicométricas. Actualmente se está evaluando el papel de estos tratamientos para la encefalopatía hepática mínima.

Diagnóstico

La encefalopatía hepática mínima corresponde a un trastorno cognitivo en un paciente con nivel de conciencia normal,

es decir, en un paciente que no presenta un síndrome confusional agudo. Este trastorno cognitivo es relativamente leve, por lo que no tiene suficiente gravedad para ser clasificado como demencia. En general se acepta que el paciente con encefalopatía hepática mínima ha de estar orientado en tiempo y espacio, no ha de presentar bradipsiquia, ha de tener un habla fluida, no debe mostrar asterixis y debe tener una marcha sin ataxia. Al realizar exploraciones neuropsicológicas que miden el grado de atención y la praxia motora, los pacientes con encefalopatía mínima muestran un deterioro de éstas respecto a lo que sería esperable por la edad y el nivel de educación.

El diagnóstico se establece cuando se cumplen los siguientes criterios⁵:

- Presencia de una enfermedad que puede causar encefalopatía hepática. Se ha de demostrar la existencia de una cirrosis hepática o de colaterales portosistémicas de gran diámetro^{6,7}. El diagnóstico de cirrosis hepática es obvio en los pacientes que han presentado una descompensación previa propia de ésta, como ascitis, hemorragia por varices esofágicas, encefalopatía hepática, etc. En enfermos sin descompensación previa ni signos de cirrosis hepática se puede recurrir a pruebas de imagen, como la tomografía computarizada, para demostrar la presencia de una comunicación portosistémica, que puede ser de origen congénito (fig. 1). Se han demostrado trastornos neurocognitivos en pacientes con hepatitis aguda grave que son atribuibles a encefalopatía hepática mínima⁸. En pacientes con hepatitis crónica C se considera que los trastornos cognitivos son secundarios a la hepatitis viral y no a insuficiencia hepática⁹.
- Demostración de un nivel de conciencia normal. El paciente debe estar orientado y aparentemente despierto. Una manera de demostrarlo es por una respuesta normal

*Autor para correspondencia.

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

Tabla 1 Clasificación de la encefalopatía hepática asociada a cirrosis

Tipo	Subtipo	Características
Episódica	Precipitada	Cambio agudo en el estado mental asociado a hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, ingesta excesiva de proteínas, infección, insuficiencia renal, deshidratación, trastorno electrolítico
	Espontánea	Ausencia de factor precipitante Suele asociarse a colateral portosistémica de gran diámetro
Mínima		Alteraciones cognitivas que no se observan en la exploración física y que requieren pruebas neuropsicológicas o neurofisiológicas para el diagnóstico
Persistente	Leve	Trastorno cognitivo o motor crónico que afecta negativamente las actividades laborales o sociales, pero no causa dependencia
	Grave	Trastorno cognitivo o motor crónico que causa dependencia

Clasificación basada en el consenso de Viena. El término encefalopatía recurrente se emplea para los pacientes con 2 o más episodios de encefalopatía en un período de 6 meses.

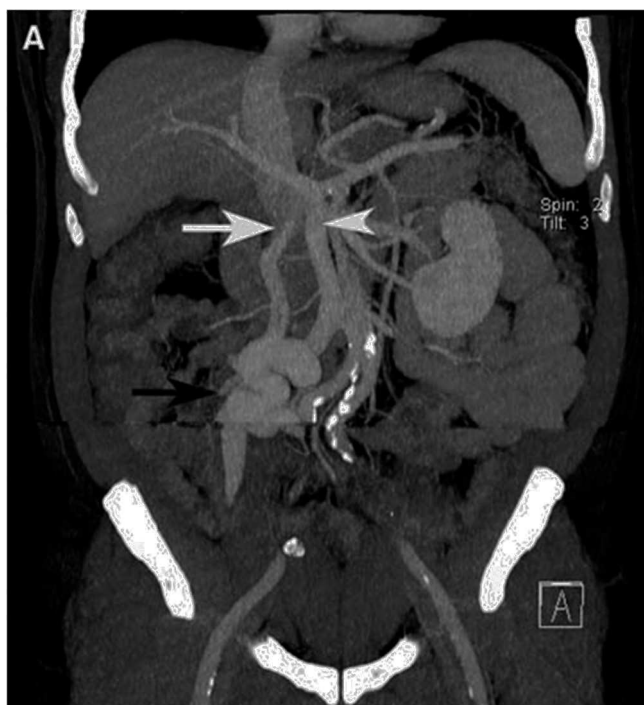


Figura 1 Anomalia vascular (fístula portosistémica intrahepática) en un paciente con encefalopatía hepática mínima, en ausencia de enfermedad hepática.

en la escala CAM¹⁰. Esta escala es un método de detección rápida del síndrome confusional, que resulta muy útil para la detección de éste (sensibilidad y especificidad superiores al 95%).

- Constatación de un defecto 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 diversas técnicas diagnósticas de fácil realización, que no precisan formación especializada. Los resultados de diversos

estudios avalan su uso, pero su validez no está convenientemente establecida.

- Exclusión de otras enfermedades que puedan ocasionar un trastorno cognitivo. Ello puede ser difícil, ya que no hay técnicas lo suficientemente específicas para ello. Es por ello que se precisa el juicio clínico para evaluar la influencia de comorbilidades, la existencia de diferencias culturales o problemas sensoriales (audición, visión).

Exploraciones psicométricas

La encefalopatía mínima no se percibe en la exploración física, el diagnóstico requiere la realización de exploraciones complementarias en enfermos cuya apariencia es normal. La demostración del trastorno cognitivo se realiza con pruebas neuropsicológicas. Existen diversas opciones para realizar el diagnóstico, cada una de ellas con sus ventajas e inconvenientes (tabla 2)⁵. Son técnicas fáciles de utilizar y que no precisan gran tecnología. Su principal limitación es que no son aplicables a pacientes con problemas sensoriales, como defectos de visión o audición, ni para pacientes analfabetos. En esta última circunstancia se recomienda utilizar pruebas neurofisiológicas, como los potenciales evocados. La realización de las pruebas neuropsicológicas requiere seguir unos criterios de calidad, para lo que es necesaria la supervisión de un neuropsicólogo. Los resultados se deben comparar 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 del aprendizaje con la realización de los tests. Para disminuir este efecto se pueden emplear diversas versiones de un mismo test.

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 pruebas de atención, velocidad de procesamiento, función ejecutiva y praxis motora. Las pruebas a realizar deben ser suficientemente sensibles para detectar estos defectos. Con el

Tabla 2 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
Pruebas computarizadas (FCP, ICT)	Fáciles de emplear	Escasos estudios Incerteza en torno a los resultados
Pruebas neurofisiológicas (EEG, potenciales evocados)	Pruebas objetivas Apropiadas para estudios repetidos	Necesidad de equipo y personal especializado Escasa información acerca del 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.

objetivo de estandarizar esta valoración se ha propuesto la batería PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy 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 mínima¹¹ y la segunda es una iniciativa de Estados Unidos que fue desarrollada para la demencia¹² pero es aplicable a diversas patologías. 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). 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 mínima¹³. Una de las principales ventajas es que está bien estandarizada; sin embargo tiene sus limitaciones y algunos autores han cuestionado su reproducibilidad¹⁴.

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 cribaje, como la frecuencia crítica de parpadeo y el *inhibitory control test*¹⁵. La frecuencia crítica de parpadeo es un método simple, seguro y reproducible para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima¹⁶, pero debe ser considerado un test de cribaje y no un test diagnóstico, ya que sólo da una 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 frecuencia de parpadeo; la progresión de la encefalopatía se asocia a una disminución de la frecuencia. Se ha demostrado una buena asociación entre la frecuencia crítica de parpadeo, la batería PHES¹³ y los potenciales evocados auditivos P300¹⁷.

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.

Población de riesgo

La prevalencia de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática es elevada, pero depende del grado de insuficiencia hepática. Afecta en torno a un 20% de los pacientes con buena función hepática (Child A) y algo más de la mitad de aquellos con una cirrosis hepática avanzada (Child B-C)¹³. Otros factores que se asocian a la presencia de encefalopatía mínima son: una edad superior a 60 años, el consumo crónico de alcohol, la colocación de un TIPS, la cirugía de derivación portosistémica, el antecedente previo de encefalopatía hepática clínica y la presencia de varices esofágicas¹⁸. El conjunto de factores de riesgo citados puede ayudar a identificar los pacientes con un mayor riesgo de padecer encefalopatía mínima¹⁹.

En lugar de limitar las pruebas a los pacientes de alto riesgo de sufrir encefalopatía mínima, la recomendación es realizarlas en los sujetos que pueden tener mayores consecuencias por presentar este defecto cognitivo. Las pruebas deben realizarse en los pacientes que sufren cirrosis hepática o colaterales portosistémicas y que realizan actividades en las que pueden tener un riesgo elevado de sufrir un accidente²⁰. Éstos son los pacientes que conducen vehículos o que manipulan maquinaria pesada. Otro grupo en los que es necesario determinar si presentan encefalopatía mínima

es el de pacientes con síntomas cognitivos, como la presencia de olvidos, problemas de concentración o de praxis motora. Se ha constatado su presencia en un importante número de sujetos con cirrosis hepática, que no presentaban encefalopatía hepática mínima, en los que las quejas eran atribuibles a problemas físicos o psíquicos distintos de la encefalopatía mínima¹⁸.

Consecuencias de la encefalopatía hepática mínima

El reconocimiento de que la encefalopatía mínima repercute en la calidad de vida del paciente condujo a que se reemplazase el término previo (subclínica) por esta denominación (mínima). La repercusión del defecto cognitivo depende de su intensidad y de la actividad habitual del paciente. Se ha demostrado con cuestionarios completados por el paciente que la encefalopatía mínima disminuye la calidad de vida del enfermo^{21,22} y repercute negativamente en la actividad laboral²³. La disminución en la calidad de vida persiste tras ajustar por el grado de insuficiencia hepática²¹, mejora con el tratamiento de la encefalopatía²⁴ y muestra una gran mejoría tras el trasplante hepático²⁵.

El tipo de trastorno neuropsicológico afecta actividades complejas como planear un viaje, manejar las finanzas, desarrollar su actividad laboral o conducir. El paciente presenta dificultades en la realización de trabajos manuales y problemas en la atención. Por ejemplo, manifiesta que “en ocasiones está confuso” y que “se olvida frecuentemente de las cosas”²¹. En general, no afecta actividades más básicas de la vida cotidiana como vestirse, lavarse o comer. Las alteraciones en la calidad de vida son percibidas de forma mejor por los familiares del paciente, o bien por sus compañeros de trabajo. Se ha demostrado que el paciente no valora correctamente sus defectos neuropsicológicos, como por ejemplo la capacidad en la conducción de vehículos²⁶.

El efecto en el trabajo no ha sido estudiado de forma directa, pero los enfermos con encefalopatía hepática mínima suelen estar en baja laboral más frecuentemente que los enfermos con cirrosis que no la presentan. Los efectos en la actividad laboral dependen de las demandas laborales, la gravedad del déficit neuropsicológico y de las posibilidades de compensar dichos déficits. Los trastornos de la praxis motora afectan a los trabajadores manuales, quienes pueden mostrar una mayor disminución en la capacidad laboral que profesionales con actividad intelectual²⁷.

Recomendaciones

Una de las consecuencias de la encefalopatía mínima es la disminución del grado de atención y de la función psicomotora, lo que tiene consecuencias en la capacidad de conducir vehículos. Diversos estudios han mostrado una disminución en la habilidad para conducir y un mayor número de violaciones de tráfico. La conducción de vehículos es una actividad compleja en la que participan muchos elementos, entre los que se incluyen los defectos sensoriales y la experiencia previa. El trastorno en la atención y en la velocidad

de procesamiento que caracteriza la encefalopatía mínima disminuye la capacidad de reaccionar frente a una situación de tráfico que se presenta de forma inesperada, como la aparición 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 conducir³. Estos defectos han sido corroborados en pruebas realizadas en laboratorio y en estudios epidemiológicos. Un grupo de pacientes con cirrosis hepática completaron una conducción en un simulador, en la que presentaron un gran número de errores de conducción, giros prohibidos y colisiones con otros vehículos²⁸. Cuando se ha estudiado a los pacientes en un test de conducir en la carretera los resultados no han resultado homogéneos. Un estudio piloto que evaluó a 15 pacientes con cirrosis, de los que 9 padecían encefalopatía mínima, no observó defectos en la capacidad de conducir. Sin embargo los resultados de un estudio posterior mostraron importantes defectos en la conducción²⁹. 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 los resultados se compararon con los de 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, un estudio reciente observó que la encefalopatía hepática mínima se asociaba a un mayor número de accidentes de tráfico y de 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 conducción³⁰.

Riesgo de encefalopatía episódica

Los pacientes afectados de encefalopatía mínima desarrollan con más frecuencia episodios de encefalopatía hepática³¹. Una manera fácil de identificar estos pacientes es mediante la FCP. En un estudio se observó que el 62% de los pacientes con cirrosis hepática Child B-C con una FCP < 38 Hz presentará un episodio de encefalopatía hepática durante el año posterior al diagnóstico¹³. No es bien conocido 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 a una menor supervivencia del enfermo³², especialmente en los enfermos con un test de tolerancia oral a la glutamina alterado³³. Por dicha razón se ha propuesto que la encefalopatía mínima sea un indicador de trasplante hepático.

Tratamiento

Está bien demostrado que el tratamiento de la encefalopatía mínima mejora las pruebas neuropsicológicas^{5,23}. Basándose en esta observación, diversos autores han propuesto realizar un tratamiento de todos los pacientes con encefalopatía mínima. La principal crítica a esta recomendación es la ausencia de estudios que evalúen si la mejoría neuropsicológica se asocia a una mejoría en parámetros de calidad de vida. Un estudio realizado en La India ha observado una mejoría significativa de la calidad de vida después de 1 mes de tratamiento con lactulosa²⁴. Estos resultados han sido criticados debido a que el índice empleado (Sickness Impact Profile) no detectaba los síntomas gastrointestinales que habitualmente causa la lactulosa, aspecto que los autores atribuyeron a diferencias culturales de la población india³⁴. Aunque los beneficios en la calidad de vida son plausibles se necesitan más estudios que corroboren estos resultados. Se desconoce cuál debe ser la duración del tratamiento y sus efectos secundarios.

No hay una recomendación genérica para iniciar 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 de éste. 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 periodos.

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 portosystemic 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, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S45-53.
- Mínguez B, García-Pagán 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, Córdoba 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*. 2009;29:260-4.
- Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*. 2002;35:433-9.
- Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel 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, Córdoba 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.
- 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.
- Quero JC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis*. 1996;16:321-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2001;16:37-41.
- 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. Córdoba 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-Gómez 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.