

Encefalopatía hepática mínima

Minimal Hepatic Encephalopathy

Christian Camilo Gómez D.,¹ Juan Carlos Restrepo G., MD²

¹ Estudiante de Medicina de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Unidad de Hepatología y Programa de Trasplante de hígado, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor titular, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Jefe sección de Gastrohepatología, Jefe de posgrado de hepatología clínica. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
Contacto: jcrestrepo@hptu.org.co

Fecha recibido: 22-06-15
Fecha aceptado: 18-04-16

Resumen

La encefalopatía hepática mínima (EHM) es un síndrome neurocognitivo, potencialmente reversible, constituido por una serie de alteraciones neuropsicológicas en pacientes con hepatopatía aguda o crónica, sin evidencia de anomalías neurológicas durante la exploración física. La EHM es responsable del déficit cognitivo y tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes, esencialmente con diagnóstico de cirrosis. La imposibilidad para detectar de manera clínica las alteraciones neuropsicológicas, alienta al clínico para la utilización de pruebas psicométricas, las cuales constituyen la base del cribado y el diagnóstico. La EHM modifica el pronóstico de la enfermedad. La detección oportuna permite intervenir el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática clínica (EH) en los pacientes con cirrosis, lo cual se ha relacionado con una menor supervivencia.

Palabras clave

Encefalopatía, encefalopatía hepática mínima, cirrosis hepática.

Abstract

Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is a potentially reversible neurocognitive syndrome that consists of a series of neuropsychological disorders in patients with acute and chronic liver disease. A physical examination may or may not show evidence of neurological abnormalities. MHE is responsible for cognitive impairment, has a negative impact on quality of life of patients, essentially cirrhosis. The impossibility of detecting this neuropsychological disorder clinically has led to the use of psychometric tests for screening and diagnosis. MHE modifies the prognosis of disease, and early detection allows intervention against the risk of developing clinical hepatic encephalopathy (HE) in patients with cirrhosis which has been associated with decreased survival.

Keywords

Encephalopathy, minimal hepatic encephalopathy, liver cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

La EH es un síndrome neuropsiquiátrico, producto de la insuficiencia hepática y/o la existencia de derivaciones portosistémicas, que se manifiesta a través de un amplio espectro de anomalías neurológicas o psiquiátricas que pue-

den constituir una entidad subclínica, o bien, comprometer el estado de conciencia (1-4). La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) aporta esta definición sobre la EH (5); adicionalmente, la señala como una de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad hepática, la cual compromete sustancial-

mente la calidad de vida de los pacientes. Un gran número de pacientes con hepatopatía crónica, desarrolla un síndrome neurocognitivo, subclínico, el cual constituye la base de una serie de alteraciones neuropsicológicas que afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores: la EHM; condición clínicamente indetectable, sin evidencia de anormalidad durante la exploración neurológica (1,2). La EHM causa comúnmente déficit cognitivo y aumenta el riesgo para el desarrollo de la EH evidente, la cual requiere un adecuado abordaje terapéutico; de lo contrario, se ha asociado con bajas tasas de supervivencia (6).

El conocimiento sobre la EHM es un factor clave para la detección oportuna de la misma (7). La importancia de la evaluación de la EHM reside en la capacidad pronóstica para el desarrollo de EH; indica el impacto sobre la calidad de vida del paciente; reduce potencialmente el impacto socioeconómico; y permite aconsejar a los pacientes y sus cuidadores sobre la enfermedad, brindar una adecuada orientación y seguimiento clínico. Finalmente, permite el establecimiento de medidas terapéuticas correspondientes, orientadas a la corrección del deterioro cognitivo, por lo tanto de la calidad de vida.

DEFINICIÓN

La EH se manifiesta por medio de un espectro de alteraciones motoras y mentales. Cuando no es clínicamente evidente, según la Sociedad Internacional para la Encefalopatía Hepática y el Metabolismo del Nitrógeno (ISHEN), se denomina encefalopatía hepática encubierta (EHE). El término incluye la EHM y la EH grado I, según los criterios de West Haven (4). La EHM se define como la presencia de signos indicativos de disfunción cognitiva, acompañados del resultado de una prueba psicométrica o neurofisiológica que cuantifique el déficit, en los pacientes con enfermedad hepática que no se encuentran desorientados, sin asterixis (1,4,5). El término *mínimo* se refiere esencialmente a la ausencia de signos clínicos o cognitivos francos, definidos dentro de los criterios para EH.

EPIDEMIOLOGÍA

El 30%-45% de los pacientes con cirrosis desarrolla un conjunto de anormalidades neurocognitivas, potencialmente reversibles, que se incluyen dentro del espectro de la EH (1). La EHM representa la etapa preclínica de la enfermedad y está presente en aproximadamente el 80% de los cirróticos (8). No obstante, la prevalencia es variable y depende de la elección de las pruebas diagnósticas. La aplicación de pruebas estandarizadas y la corrección de los datos obtenidos, de acuerdo a la edad y el nivel de educación de los pacientes, modifica la prevalencia de la EHM en los pacientes cirróticos

compensados: 25%-35%. En términos generales, se considera que la prevalencia de la EHM en los pacientes con hepatopatía crónica es cercana al 50%, lo cual sugiere la necesidad del cribado en los pacientes en situación de riesgo (1,2). La discusión está planteada en torno a la estrategia, la cual puede resultar costosa en relación a la claridad diagnóstica que ofrece y al resultado inconcluso, en el que el tratamiento no es, en todo caso, aconsejable.

FISIOPATOLOGÍA

La EH es la expresión clínica del efecto nocivo de las neurotoxinas a nivel del sistema nervioso central, debido al déficit en la depuración, producto de la insuficiencia hepatocelular o la existencia de una derivación portosistémica (9). La principal neurotoxina es el amonio, el cual se constituye como un intermediario clave en el metabolismo de las proteínas y el nitrógeno. Se produce en el sistema digestivo, sobre todo en el intestino delgado por medio de la actividad de la glutaminasa intestinal. El 90% del amonio se metaboliza en el hígado por medio del ciclo de la urea. En la enfermedad hepática crónica, clásicamente la cirrosis, otros órganos ejercen la función depurativa; en este caso, el músculo esquelético, debido a su capacidad para sintetizar glutamina. Se han descrito otras sustancias neuroinhibitorias, tales como el manganeso y las benzodiazepinas endógenas (10).

La insuficiencia metabólica o la existencia de un cortocircuito portosistémico promueven la hiperamonemia. El amonio atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) hacia el sistema nervioso central, en el que los astrocitos son las únicas células con capacidad para metabolizarlo a glutamina, por medio de la glutamina-sintetasa; la actividad osmótica de la glutamina promueve el desplazamiento de agua hacia la célula, esto provoca un edema de bajo grado que es compensado por medio de la liberación de mioinositol (9). El alto consumo de energía que dicho proceso implica conlleva estrés oxidativo, acompañado de disfunción celular y de la neurotransmisión, en especial del glutamato y el ácido γ -aminobutírico (GABA) (11). Estudios recientes en pacientes con cirrosis han documentado niveles más elevados de citocinas proinflamatorias (IL-6, FNT- α) en relación con las personas sanas (12). Lo anterior considera la posibilidad del desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que altera la permeabilidad de la BHE y precipita la difusión del amonio y la persistencia de la enfermedad.

IMPACTO

Calidad de vida

La EHM afecta múltiples dominios; entre ellos, las actividades complejas que incluyen la atención, el procesamiento

de información y las habilidades psicomotoras (13,14). Las actividades básicas permanecen conservadas, a saber: realizar compras, practicar una buena higiene personal. La influencia de la enfermedad en el funcionamiento diario de las personas, ha sido evaluada por medio de la aplicación del cuestionario del *Perfil de Impacto de la Enfermedad* (SIP), por Groeneweg y colaboradores (15). Incluye 136 ítems agrupados en 12 escalas que evalúan el sueño, el descanso, la alimentación, la deambulación, el trabajo, la higiene, la interacción social, el nivel de vigilancia y el comportamiento emocional. El estudio reveló la asociación de la presencia de EHM en pacientes cirróticos, con el deterioro de las áreas de interacción social, nivel de alerta, organización a nivel doméstico y recreación. Algunos estudios en los que se administró lactulosa y rifaximina, evidenciaron la asociación significativa entre la reversión de la EHM y el mejoramiento de la calidad de vida, de acuerdo al cuestionario SIP (16).

Adicionalmente, se presume que, en promedio, el 50% de los pacientes con hepatopatía crónica y EHM no tiene un empleo estable. El deterioro en la aptitud laboral genera un gran impacto negativo sobre la calidad de vida (2,14). El predominio de afectación es indudable en los profesionales que requieren destreza manual, debido al déficit apreciable en la función psicomotora. Finalmente, la funcionalidad familiar también se encuentra comprometida y el paciente constituye una carga para sus cuidadores, quienes lo encuentran dependiente, con compromiso de la funcionalidad basal.

Trastornos del sueño

Entre el 26% y 70% de los pacientes con cirrosis y EHM reportan trastornos del sueño, tales como la aparición retardada del sueño y múltiples despertares nocturnos (17); no obstante, Steindl y colaboradores (18), sugiere que las alteraciones del sueño nocturno no están vinculadas directamente con los mecanismos promotores de la EH, sino a la anormalidad del ritmo circadiano, producto de la alteración retino-supraquiasmática y a los defectos de la depuración de la melatonina en el hígado de los pacientes con cirrosis. En contraste, la somnolencia diurna se asocia con los niveles séricos de amonio, riesgo aumentado de hospitalización por EH y la presencia de derivaciones portosistémicas.

Conducción de vehículos

El rendimiento durante la conducción de vehículos se encuentra visiblemente deteriorado en la mayoría de los pacientes con EHM (19). Las personas con cirrosis deben acceder a una rehabilitación cognitiva; entre ellas, un simulacro de conducción. Actualmente existe evidencia científica del beneficio de las habilidades psicomotoras cuando se revierte la EHM

después del tratamiento (20). Teóricamente, el 48% de los pacientes con EHM y 39% de los pacientes con EH grado I no se encuentran en condiciones para conducir (2,14). No obstante, la presencia de EHM no indica la existencia de una limitación objetiva, por lo cual el personal médico no puede emitir un juicio legal. En función de una conducta apropiada, tanto para el paciente, como para la comunidad, se debe indicar una prueba de conducción y recomendar la suspensión vehicular hasta que las autoridades responsables evalúen objetivamente. El criterio para la suspensión de la licencia consiste en la reprobación de un simulacro de conducción; el criterio de devolución es la mejoría sustancial en el rendimiento de la prueba, posterior a la adhesión al tratamiento.

Equilibrio

El riesgo de caídas es mayor, secundario al déficit de atención, el tiempo de reacción, la coordinación viso-motora y la velocidad psicomotriz. El trauma es el evento franco desencadenante de la descompensación; así mismo, de las elevadas tasas de morbimortalidad (21).

Encefalopatía hepática clínica

Hartmann y colaboradores (22) estudió la asociación entre la presencia de EHM y el riesgo predictor para el desarrollo de EH a 3 años, en el cual, el 56% de los pacientes con cirrosis y EHM presentaron al menos un episodio clínico, en relación al 8% de los pacientes con cirrosis, sin EHM (23).

DIAGNÓSTICO

La indicación inicial para el estudio de los pacientes con riesgo de padecer EHM es: problemas relacionados con la calidad de vida; en segundo lugar, las quejas provenientes de los parientes y los cuidadores. Idealmente la evaluación debería aplicarse a los pacientes con riesgo inminente, como aquellos que presentaron episodios previos de EH, pacientes cirróticos e, incluso, aquellos que desempeñan actividades de riesgo público, como los conductores de buses (3,6). Actualmente no existe un *goldstandard*, por lo cual, debido a que la EHM afecta varios dominios del funcionamiento cognitivo, los cuales no se deterioran necesariamente en el mismo grado, la ISHEN recomienda la aplicación de al menos dos pruebas diferentes (5). Teniendo en cuenta que la disponibilidad de las pruebas es variable, debería aplicarse al menos una ampliamente aceptada, con el fin de servir como comparador. Las estrategias para la detección de la EHM, se dividen en dos tipos principales: pruebas psicométricas y neurofisiológicas. Las pruebas establecidas varían de acuerdo a la disponibilidad, el costo y la normatividad local.

Pruebas psicométricas

Batería PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score)

Consta de cinco pruebas incluidas en la serie PHES (24) (prueba de la clave de número, prueba de la conexión numérica-A, prueba de la conexión numérica-B, prueba de los puntos seriados y prueba de la línea quebrada). Es una prueba de *lápiz-papel* que requiere la presencia de personal entrenado. Es la prueba más ampliamente usada. Mide las funciones cognitivas complejas: atención, precisión, velocidad de trabajo y orientación visual. Tiene una duración promedio de 15 minutos. El cálculo de la calificación proviene del tiempo total utilizado para el desarrollo de la prueba. Actualmente se encuentra disponible en varios idiomas, ajustada por edad, en cuatro versiones para minimizar los efectos del fenómeno de aprendizaje, producto de la repetición.

Pruebas computarizadas

Prueba de control inhibitorio

El paciente tiene que mirar hacia una pantalla, en la cual aparecen letras parpadeantes de manera aleatoria. La prueba requiere concentrarse únicamente en las letras 'X' y 'Y' para oprimir un botón cuando alguna de las letras es precedida de la otra. La inhibición consiste en no oprimir el botón en presencia de los distractores 'X-X', 'Y-Y'. El programa calcula la precisión, con un resultado anormal inferior a 87%. La prueba debe ser aplicada únicamente a pacientes de alto funcionamiento.

Tiempo de reacción

El fundamento de la prueba se basa en el registro del tiempo de reacción motora, cada vez que se escucha un estímulo auditivo por medio de unos auriculares. Para registrar la detección del estímulo, el paciente debe oprimir un botón. El resultado se obtiene por medio del *CRT-Index* (índice del tiempo de reacción continua), el cual indica la estabilidad reactiva (25). El resultado permite diferenciar el origen del deterioro cognitivo: metabólico u orgánico. No está influenciado por la edad o el género, ni permite el fenómeno de aprendizaje.

La prueba de Stroop

Evalúa la velocidad de respuesta frente a un estímulo que precipita un evento motor; sin embargo, evidencia la interferencia que se produce en el paciente cuando debe indicar el color de la tinta con la que está escrita una palabra que no coincide con su significado, en este caso el nombre de un color. Actualmente existe una versión de la prueba disponible para teléfonos inteligentes (26,27); se considera un método válido y útil para el cribado de la EHM.

Pruebas neurofisiológicas

Medición de la Frecuencia crítica de parpadeo (FCP)

Es una prueba que evalúa el estado metabólico de las células de Müller, ubicadas en la retina, las cuales comparten características histológicas con los astrocitos, por lo cual reflejan los eventos cerebrales metabólicos de la EH. La información que se obtiene permite conocer la capacidad de atención y procesamiento visual (28). El paciente ha de pulsar un botón cuando nota el parpadeo de un punto luminoso en el interior de unas gafas cerradas. El resultado no está influenciado por la edad o el nivel de educación y podría predecir el desarrollo de episodios de EH. La seguridad diagnóstica de la medición de la frecuencia crítica de parpadeo es del 83,3% en relación a las pruebas psicométricas como único criterio diagnóstico.

Electroencefalografía

Detecta cambios en la actividad cortical, característicos del espectro descrito para EH (disminución de la frecuencia de la actividad eléctrica). Los hallazgos pueden indicar la presencia de la enfermedad, sin embargo no establecen criterios diagnósticos debido a la baja especificidad de los mismos (5), presentes igualmente en otras encefalopatías: uremia, narcosis por anhídrido carbónico.

Pruebas de laboratorio

Amonio sérico

La medición de los niveles de amonio en sangre no se recomienda para esclarecer el diagnóstico. Está indicada para establecer el seguimiento en aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento, para valorar la respuesta al mismo.

Imagenología

Tomografía computarizada

No contribuye para el diagnóstico o la clasificación de la enfermedad; sin embargo, se emplea para el cribado de comorbilidades frecuentes en los pacientes con hepatopatía crónica, como el riesgo cinco veces mayor para el desarrollo de accidentes cerebro-vasculares (3,5).

Resonancia nuclear magnética

No está indicada para el estudio de la EHM (5); sin embargo, permite clasificar a los pacientes con alteraciones metabólicas por medio de la secuencia espectroscópica (29). La principal dificultad para el diagnóstico de EHM es la poca correlación entre las pruebas, debido a la afectación multidimensional de la enfermedad (30,31). Adicionalmente, el fenómeno de aprendizaje ha sido visible en algunas pruebas que se aplican de manera repetida. El diagnóstico debe

estar constituido por la interpretación de los resultados, la historia clínica del paciente, el funcionamiento diario y la ausencia de signos de EH. La Guía de Práctica Clínica de la EH en la Enfermedad Hepática Crónica (5), sugiere el estudio de la EHM por medio de la aplicación de dos pruebas diferentes, idealmente: una prueba psicométrica (PHES), adicional a una prueba computarizada o neurofisiológica, usualmente la FCP. Los dominios neurocognitivos que deben considerarse para aplicar una prueba en el estudio de la EHM, son: velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria visual, habilidades visoespaciales, tiempo de reacción y función motora. Es importante estudiar únicamente a los pacientes sin comorbilidades; es decir, se excluyen a las personas con trastornos psiquiátricos, medicación psicoactiva o consumo frecuente de alcohol. En caso de resultado negativo para el estudio de la EHM, la recomendación es repetir la prueba en seis meses.

TRATAMIENTO

El establecimiento de un esquema terapéutico adecuado para el tratamiento de la EHM se ha asociado con la modulación del funcionamiento cognitivo y con el restablecimiento de la calidad de vida habitual (32). Las medidas terapéuticas para la EHM han sido ampliamente estudiadas; entre ellas, las medidas farmacológicas y nutricionales. Actualmente, las medidas antiamonio constituyen la piedra angular del tratamiento de la EHM (5,20). La Guía de Práctica Clínica de la EH en la enfermedad hepática crónica (5) no recomienda el tratamiento habitual de la EHM; sin embargo, establece las directrices específicas para la implementación de un esquema terapéutico: deterioro cognitivo franco, de la calidad de vida, de las habilidades para la conducción, o la vinculación con empleos que requieren el desarrollo de trabajos manuales o de alto riesgo público. Los medicamentos que se emplean usualmente, son:

- **Lactulosa:** es un disacárido no absorbible ampliamente utilizado; aumenta la incorporación de productos nitrogenados del lumen intestinal a la flora bacteriana y disminuye el tiempo de tránsito colónico, lo cual reduce la absorción de amonio. Existe otro preparado que tiene el mismo mecanismo de acción: el lactitol. La dosis habitual de lactulosa varía entre 60-120 mL/día, administrado de manera fraccionada, con el fin de provocar al menos dos deposiciones blandas, diarias. Sin embargo, algunos estudios han indicado el beneficio del tratamiento con dosis entre 30-60 mL en 3 tomas diarias, las cuales mejoran las capacidades cognitivas, la calidad de vida de los pacientes con EHM y se ofrece como una alternativa segura (16,33). Contrario a lo que se piensa, la sobredosificación del medicamento no

es benéfica debido a las complicaciones que puede desencadenar: deshidratación, hipernatremia, irritación perianal o precipitación de un episodio de EH (5).

- **Rifaximina:** es un antibiótico no absorbible, derivado de la rifamicina, el cual ha demostrado utilidad en el tratamiento del deterioro cognitivo y la disminución de los niveles séricos de amonio; se administra usualmente en dosis de 1200 mg/día (34). La evidencia clínica demuestra la eficacia de la terapia con rifaximina en pacientes con EHM, únicamente en tratamiento conjugado con lactulosa (5,32).
- **L-ornitina L-aspartato (LOLA):** LOLA es un preparado granulado para administrar vía intravenosa, constituido por sustratos que intervienen en la conversión metabólica del amonio en urea y glutamina. Los estudios han demostrado la efectividad del tratamiento de la EH, en relación a la administración de lactulosa, sin evidenciar diferencias significativas; no obstante, está indicada actualmente para el tratamiento de la EHM y la EH grado I (34).
- **Probióticos:** recientes estudios que evalúan la efectividad de los probióticos en el tratamiento de la EH han reportado la disminución en la incidencia de los episodios de EH clínica, en relación al placebo, por lo cual se ofrece como una opción terapéutica prometedora a corto plazo para el tratamiento de la EHM (33).
- **Medidas dietéticas:** inicialmente se había planteado que la principal indicación nutricional consistía en la restricción proteica; no obstante, la evidencia del papel del músculo esquelético en la eliminación de amonio, por medio de la síntesis de glutamina, ha impulsado la hipótesis de la contribución de la ganancia de masa muscular para diferir el desarrollo de EH (35). La recomendación actual consiste en la administración de una dieta normoproteica (0,8-1,0 g/kg/día) en los pacientes con cirrosis hepática.

La primera línea para los pacientes con EHM (5,32) que tienen indicado el tratamiento está constituida por lactulosa. En segundo lugar, el tratamiento adicional con rifaximina. En caso de no responder a la terapia convencional, está indicado el uso de LOLA.

PREVENCIÓN

Actualmente existe controversia. La AASLD (5) no recomienda la profilaxis primaria; en contraste, propone las indicaciones específicas para el establecimiento de un esquema terapéutico. Por otro lado, algunas escuelas consideran útil la profilaxis primaria (36) debido a la bondad de los medicamentos, en relación a la solicitud de pruebas periódicas para el cribado.

CONCLUSIÓN

La EHM es un síndrome que afecta múltiples dominios cognitivos, por lo cual requiere de un conocimiento médico adecuado para el estudio y la definición del tratamiento. La detección del déficit cognitivo no representa usualmente dificultades debido a la sensibilidad de las pruebas diagnósticas. Sin embargo, atribuirle el déficit objetivo a la presencia de EHM requiere del estudio cuidadoso de otras causas de disfunción neuropsicológica. La importancia de la aplicación de las medidas antiamonio, cuando se requieren, está fundamentada en la disminución de la incidencia de casos de EH en pacientes crónicos de alto riesgo. Finalmente, una mejor comprensión del impacto de la EHM promovería el abordaje multidisciplinar y focalizaría los recursos en educación, financiamiento y enseñanza de prácticas saludables para los pacientes y sus cuidadores (14,37).

Agradecimientos

Los autores agradecen al Proyecto de Sostenibilidad, Vicerrectoría de Investigación, Universidad de Antioquia.

REFERENCIAS

1. Stinton L, Jayakumar S. Minimal hepatic encephalopathy. *Can J Gastroenterol.* 2013;27:572-74.
2. Dhiman R. Impact of minimal/covert hepatic encephalopathy on patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2015;5:75-8.
3. Lauridsen M, Vilstrup H. Diagnosing covert hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2015;5:71-4.
4. Allampati S, Mullen K. Nomenclature and definition of hepatic encephalopathy—An update. *Clin Liver Dis.* 2015;5:68-70.
5. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Córdoba J, Ferenci P, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014;60:715-35.
6. Prakash R, Kanna S, Mullen K. Evolving concepts: the negative effect of minimal hepatic encephalopathy and role for prophylaxis in patients with cirrhosis. *Clin Ther.* 2013;35:1458-73.
7. Sharma P, Sharma B. A survey of patterns of practice and perception of minimal hepatic encephalopathy: A nationwide survey in India. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20:304-8.
8. Wang J, Zhang N, Chi B, Mi Y, Meng L, Liu Y, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol.* 2013;19:4984-91.
9. Tranah T, Paolino A, Shawcross D. Pathophysiological mechanisms of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2015;5:59-63.
10. Cichoż-Lach H, Michalak A. Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotichyperammonemic encephalopathy. *World J Gastroenterol.* 2013;19:26-34.
11. Schomerus H, Hamster W. Neuropsychological aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 1998;13:361-77.
12. Bémeur C, Butterworth R. Liver-brain proinflammatory-signalling in acute liver failure: role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema. *Metab Brain Dis.* 2013;28:145-50.
13. Moscucci F, Nardelli S, Pentassuglio L, Pasquale C, Ridola L, Merli M, et al. Previous overt hepatic encephalopathy rather than minimal hepatic encephalopathy impairs health-related quality of life in cirrhotic patients. *Liver Int.* 2011;31:1505-10.
14. Bajaj J, Wade J, Gibson D, Heuman D, Thacker L, Sterling R, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1646-53.
15. Groeneweg M, Quero J, Bruijn I, Hartmann I, Essink-bot M, Hop W, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology.* 1998;28:45-9.
16. Prasad S, Dhiman R, Duseja A, Chawla Y, 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.
17. Córdoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei A. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27:339-45.
18. Steindl P, Finn B, Bendok B, Rothke S, Zee P, Blei A. Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1995;123:274-7.
19. Bajaj J, Saeian K, Schubert C, Hafeezullah M, Franco J, Varma R, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology.* 2009;50:1175-83.
20. Bajaj J, Pinkerton S, Sanyal A, Heuman D. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: A cost-effectiveness analysis. *Hepatology.* 2012;55:1164-71.
21. Román E, Córdoba 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.
22. Hartmann I, Groeneweg M, Quero J, Beijeman S, Man R, Hop W, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2029-34.
23. Patidar K, Thacker L, Wade J, Sterling R, Sanyal A, Siddiqui M, et al. Covert Hepatic Encephalopathy Is Independently Associated With Poor Survival and Increased Risk of Hospitalization. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1757-63.
24. Irimia R, Stanciu C, Cojocariu C, Sfarti C, Trifan A. Oral glutamine challenge improves the performance of psychometric tests for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22:277-81.

25. Lauridsen M, Thiele M, Kimer M, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2013;28:231-34.
26. Bajaj J, Thacker L, Heuman D, Fuchs M, Sterling R, Sanyal A, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2013;58:1122-32.
27. Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui M, Matherly S, et al. Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(10):1828-1835.e1.
28. Torlot F, McPhail M, Taylor-Robinson S. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:527-36.
29. Scheau C, Badarau A, Ghergus A, Popa G, Lupescu I. Minimal Hepatic Encephalopathy Diagnosis by Magnetic Resonance Spectroscopy. A Case Report. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22:455-9.
30. Dhiman R, Kurmi R, Thumburu K, Venkataramarao S, 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.
31. Goldbecker A, Weissenborn K, Shahrezaei G, Afshar K, Rumke S, Barg-Hock H, et al. Comparison of the most favored methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut.* 2013;62:1497-504.
32. Riggio O, Nardelli S, Gioia S, Lucidi C, Merli M. Management of hepatic encephalopathy as an inpatient. *Clin Liver Dis.* 2015;5:79-82.
33. Alfawaz H, Aljumah A. What improves minimal hepatic encephalopathy: Probiotic yogurt, protein restriction or nonabsorbable disaccharides? *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18:153-4.
34. Sharma K, Pant S, Misra S, Dwivedi M, Misra A, Narang S, et al. Effect of rifaximin, probiotics, and l-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20:225-32.
35. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol.* 2004;41:147-8.
36. Sharma P, Chander B, Agrawal A, Kumar S. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:1329-35.
37. Kappus M, Bajaj J. Covert hepatic encephalopathy: not as minimal as you might think. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1208-19.