

Tablas de normalidad de la población en Cuba para las pruebas psicométricas utilizadas en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima

Cuban Normality Tables for Psychometric Tests Used for Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy

Maykel Alain Padilla Ruiz, MD, MSc¹

¹ Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Máster en Procedimientos Diagnósticos. Hospital Universitario "Arnaldo Miliani Castro". Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: padillagastrohepatol@gmail.com

Fecha recibido: 14-01-16
Fecha aceptado: 25-07-16

Resumen

Objetivos: la encefalopatía hepática mínima constituye el estadio subclínico previo al desarrollo de encefalopatía hepática clínica en el paciente cirrótico, además de asociarse con un deterioro de la calidad de vida de estos pacientes y con un riesgo incrementado de accidentes laborales e incapacidad de conducción de vehículos. El *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* es considerado actualmente el método diagnóstico de elección en el diagnóstico de la EHM. El objetivo de este trabajo fue diseñar las tablas de normalidad del PHES para la población cubana. **Población y métodos:** se estudió una muestra conformada por 520 personas sanas de las provincias de Villa Clara, Sancti Spiritus y Cienfuegos. Las mismas realizaron las 5 pruebas incluidas en el PHES. Se analizaron las variables edad, sexo, años de escolarización, procedencia y consumo diario de alcohol. Mediante la prueba de la t de Student, ANOVA y el coeficiente de correlación de Pearson, se realizó el análisis univariante. Se efectuó un análisis de regresión lineal múltiple para cada prueba, y se construyeron las tablas de normalidad. **Resultados:** en el análisis multivariante (regresión lineal múltiple) la edad y los años de escolarización fueron las 2 variables independientes relacionadas con el rendimiento en cada una de las cinco pruebas. **Conclusión:** la disponibilidad de las tablas de normalidad del PHES permitirá contar con un método diagnóstico de referencia aplicable a los pacientes cubanos con cirrosis hepática, sin la necesidad de configurar grupos controlados por la edad y el nivel de escolaridad regionalmente.

Palabras clave

Cirrosis, encefalopatía hepática mínima, pruebas neuropsicológicas, prueba de conexión numérica, pruebas de símbolos y números.

Abstract

Objectives: Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is the subclinical stage prior to the development of clinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. For these patients, it is associated with impaired quality of life, increased risk of accidents, and incapacity for driving vehicles. The Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) is currently considered to be the diagnostic method of choice for diagnosis of MHE. The aim of this work was to design PHES normality tables for the Cuban population. **Population and Methods:** The study sample consisted of 520 healthy people from the provinces of Villa Clara, Sancti Spiritus and Cienfuegos who all took the 5 tests included in the PHES. Variables of age, sex, years of schooling, place of origin, and daily alcohol consumption were analyzed. Univariate analysis with the Student's t test, ANOVA and Pearson correlation coefficient was performed. Multivariable linear regression for each test was performed and normality tables were constructed. **Results:** Multivariate analysis used multiple linear regression with age and years of schooling as the independent variables related to performance for each of the 5 tests. **Conclusions:** The availability of normality tables provides a diagnostic reference method for PHES which is applicable to Cuban patients with liver cirrhosis without requiring control groups for age and regional education level.

Keywords

Cirrhosis, minimal hepatic encephalopathy, neuropsychological test, numerical connection test, test symbols and numbers.

INTRODUCCIÓN

La Encefalopatía Hepática Mínima (EHM) y la Encefalopatía Hepática Encubierta son definidas como alteraciones detectadas a través de pruebas específicas o de la presencia de signos clínicos de disfunción cerebral, en pacientes con enfermedad hepática crónica que no muestran desorientación o asterixis. El término “encubierta” engloba tanto a la EHM como a la Encefalopatía Hepática Grado 1 (1).

La EHM puede ser definida como la presencia de defectos cognitivos medibles o *shunts* portosistémicos (en pacientes con enfermedad hepática) que no son identificados a través de una historia clínica detallada y un examen neurológico completo que incluya la entrevista a familiares cercanos, pero que sí son detectados debido a 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. Entre el 60%-80% de los pacientes con cirrosis presentan evidencias de EHM (2-5).

El diagnóstico de la EHM se basa en:

1. La presencia de una enfermedad que puede causar EHM (por ejemplo, la cirrosis), la presencia de una derivación portosistémica, o ambas.
2. Un estado mental normal en el examen clínico.
3. La demostración de las anomalías del estado cognitivo, variables neurofisiológicas, o ambas.
4. La exclusión de trastornos neurológicos concomitantes.

Hay que agregar que las pruebas diagnósticas para EHM han sido divididas en dos categorías fundamentales: pruebas neuropsicológicas y pruebas neurofisiológicas. Dentro de ellas se encuentran: la prueba de frecuencia de parpadeo crítico, la medición del tiempo de reacción continuo, la prueba de control inhibitorio, así como pruebas electroencefalográficas y el SCAN test (6-15).

La prueba del Síndrome de Encefalopatía Portosistémica, más conocida como la prueba psicométrica para encefalopatía hepática (PHES), del inglés *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*, evalúa las esferas cognitiva y psicomotora, así como la velocidad y la coordinación visual y motora. La prueba es fácil de administrar y presenta una buena validez externa (1).

Aunque la mayoría de los clínicos están de acuerdo con 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.

En 2001, Weissenborn y colaboradores comunicaron la utilidad de una serie de 5 pruebas psicométricas: prueba de símbolos y números (TSN), prueba de conexión numérica tipo A (TCNA-A) y tipo B (TCN-B), prueba del marcado seriado (TMS) y la prueba 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 (16).

Se han observado grandes variaciones geográficas en la realización de las pruebas psicométricas, de forma que los valores de normalidad en Alemania son diferentes a los de otros países donde se ha llevado a cabo la investigación, como España, Italia, México, Polonia, Korea y China. El rendimiento en la realización de estas pruebas psicométricas se ve influido por la edad y el nivel de escolaridad; de ahí que sean necesarios los datos de un grupo control sano, ajustado por edad y escolaridad, para comprobar la existencia o no de alteraciones en la ejecución de dichas pruebas (16-21).

Por todo ello, dada la utilidad de esta serie denominada PHES (*Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*) en el diagnóstico de la EHM, hemos realizado este estudio con el fin de diseñar las tablas de normalidad de la población cubana en la realización de estas 5 pruebas que conforman la batería PHES, lo que permitirá diagnosticar la presencia de EHM en pacientes con cirrosis hepática en esta población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 520 personas “aparentemente sanas”, mayores de 18 años de edad y menores de 80 años de edad, acompañantes de los pacientes de las consultas del Hospital Universitario “Dr. Celestino Hernández Robau”, pertenecientes a las provincias de Villa Clara, Santi Spiritus y Cienfuegos. Se incluyeron personas que no presentaran las siguientes condiciones: antecedentes referidos de alteración de la función hepática o renal, enfermedades neurológicas o psiquiátricas, u otras que pudiesen afectar su función cognitiva, abuso de consumo de alcohol en los últimos tres meses (>60 g/día para los hombres y >30 g/día para las mujeres) o consumo de drogas psicotrópicas.

Los sujetos seleccionados fueron estratificados en cuanto a edad y escolaridad. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada uno de los mismos. Fueron obtenidos los datos para conocer la edad, el sexo, los años de escolarización y la procedencia y provincia de residencia. El consumo diario de alcohol también fue registrado. Las pruebas se realizaron siguiendo las recomendaciones del autor de los mismos, utilizando papel y lápiz.

PRUEBAS NEUROPSICOMÉTRICAS

La traducción al español de la batería compuesta por las 5 pruebas neuropsicométricas fue la misma utilizada para realizar un similar estudio en España y México; la misma fue cedida gentilmente por uno de los autores de estas investigaciones, el Dr. Juan Córdoba, a quien deseo expresar una vez más mi agradecimiento. Las cinco pruebas neuropsicométricas que componen el PHES (TSN, TCN-A, TCN-B, TMS y TLQ) fueron completadas por todos los pacientes en una secuencia similar. Las instrucciones para la realización de las pruebas se resumen brevemente a continuación (16,18).

Prueba de símbolos y números

Cada cuadrado muestra un número en la parte superior y un símbolo en la inferior. Cada símbolo conecta con un número. En la línea de ejercicios de abajo, en los primeros 5 cuadrados, los símbolos que pertenecen a los números están ya rellenos. La prueba consiste en rellenar con símbolos los cuadrados vacíos, completando tantos símbolos como se pueda en 90 segundos, sin cometer errores ni saltarse ningún cuadro.

Prueba de conexión numérica A

En una hoja se exponen, dispersos por el papel, 25 círculos numerados desde el 1 hasta el 25. Se deberán unir los números en el menor tiempo posible y sin cometer errores. En caso de equivocación, se interrumpirá inmediatamente al sujeto, este corregirá el error y luego deberá continuar, sin suspender el cronómetro. Se valora el tiempo (en segundos) necesario para completar la prueba.

Prueba de conexión numérica B

En esta versión los 25 círculos contienen 13 números (del 1 al 13) y 12 letras (de la A a la L). La tarea consiste en conectar números y letras alternándolos, en el menor tiempo posible y sin cometer errores. Al igual que en el TCN-A, si se detecta una equivocación el sujeto ha de rectificar sin que se detenga el cronómetro. Se valora el tiempo utilizado en completar la prueba.

Prueba del marcado seriado

En una hoja con 10 filas de círculos, el sujeto ha de puntear el centro de cada círculo y completar la hoja en el menor tiempo posible. Se valora el tiempo necesario (en segundos) para completar la prueba.

Prueba de la línea quebrada

En esta prueba la persona ha de dibujar una línea continua entre las 2 líneas dadas. Al hacerlo, no deberá tocar ni cruzar las líneas pintadas. Se valoran el número de errores y el tiempo requerido (en segundos) para completar la prueba.

La PLQ genera 2 resultados: el tiempo de ejecución y el número de errores. Estos resultados suelen ser complementarios, de modo que los sujetos que realizan la prueba rápidamente cometen muchos errores, mientras que los sujetos cuidadosos apenas cometen errores pero tardan mucho tiempo. Por ello decidimos utilizar el mismo parámetro que el utilizado por Romero en su investigación, resultado de la suma de ambos (16).

Este nuevo parámetro se relaciona con la edad y los años de escolarización y, además, evita, por ejemplo, que un paciente presente -3 desviaciones estándar (DE) en el tiempo y $+1$ DE en el número de errores.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El número de pacientes requerido para determinar los “valores normales de referencia” del PHES fueron determinados a través de la edad y el nivel de escolaridad; así, se crearon varias categorías para estas variables: ≤ 29 , 30-39, 40-49, 50-59 y ≥ 60 años para la edad y ≤ 6 , 9, 12 y > 12 años de estudios terminados para el nivel educacional.

Consecuentemente, una tabla de 5×4 fue construida con la intención de incluir mínimo 20 personas en cada una de las veinte celdas; ello requería al menos 400 voluntarios (fueron incluidas 520 personas). Es de señalar que no se lograron completar las celdas correspondientes a los menores de 39 años de edad y con una escolaridad menor de 6 años, debido al alto nivel general de escolaridad de nuestra población, fundamentalmente en las edades más jóvenes. Asimismo, se estudió la distribución de las variables mediante un análisis de gráficas de distribución, por lo que, dado el número de casos incluidos, se consideró que los resultados de las 5 pruebas presentaban una distribución normal. Además de ello, se analizaron la influencia de la edad, del sexo, del consumo de alcohol (mayor o menor de 10 g al día); la procedencia, la provincia de residencia y los años de escolarización, en el rendimiento en cada una de las 5 pruebas. Para ello, se utilizaron la prueba de ANOVA, la prueba de la t de Student o la regresión lineal de Pearson.

El paso inicial fue identificar las variables que afectaban cada uno de las pruebas del PHES, y realizar un análisis bivalente de los efectos de la edad, el sexo, la educación, la provincia de residencia, la procedencia y el consumo de alcohol. Las variables que afectaban el resultado de las diferentes pruebas del PHES fueron incluidas en un modelo de

regresión lineal múltiple, analizándose la magnitud de este efecto; aquellas con un mayor efecto fueron incluidas en el análisis de este modelo de regresión lineal múltiple. Con los resultados de la regresión lineal múltiple se construyeron las ecuaciones de distribución de cada prueba según las variables independientes detectadas, relacionadas con cada una de las pruebas: la edad y los años de escolarización. Por último, se calculó la DE de cada prueba. Esto permitió confeccionar las tablas de normalidad de cada prueba psicométrica según la edad y los años de escolarización. El coeficiente beta no estandarizado fue utilizado en este análisis en la fórmula final para la corrección de estos factores.

El valor de *p* se consideró estadísticamente significativo <0,05. El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 19.0; (Chicago, IL, USA). En un grupo de 200 casos extraídos al azar se comprobó que los resultados de las pruebas oscilaban entre -2 y +5 puntos, de manera que ningún control presentó datos de EHM.

RESULTADOS

520 voluntarios fueron finalmente incluidos, pues 20, de los 540 incluidos inicialmente, no fueron capaces de completar el TCN-B, por lo que solo 520 fueron incluidos. La edad y el nivel educacional de los 520 voluntarios fue de $46,83 \pm 16,1$ (rango 18-73) y $11,2 \pm 3,9$ (rango 6-17) años respectivamente, y 240 (46,1%) fueron hombres (figura 1). La distribución de los sujetos de acuerdo con la edad se muestra en la figura 2. En el análisis univariante los resultados de las 5 pruebas presentaron relación significativa con solo dos de las variables estudiadas: la edad y la escolaridad; el coeficiente de correlación de Pearson para estas variables se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Correlación entre la pruebas psicométrica, la edad y la escolaridad.

Variable	PSN	PCN-A	PCN-B	PMS	PLQ
Edad	-0,862 ^a	0,835 ^a	0,838 ^a	0,720 ^a	0,865 ^a
Escolaridad	0,600 ^a	-0,646 ^a	-0,592 ^a	-0,668 ^a	-0,468 ^a

PSN: prueba de símbolos y números; PCN-A: prueba de conexión numérica A; PCN-B: prueba de conexión numérica B; PMS: prueba de marcado seriado; PLQ: prueba de la línea quebrada. ^a Coeficiente de correlación de Pearson, *p* <0,05.

El resultado de las pruebas no se relacionó significativamente con el sexo, la procedencia ni la provincia de residencia. El consumo de alcohol influyó solamente en el resultado del TSN y TMS. En el análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple, siendo las variables dependientes los resultados de las 5 pruebas, se comprobó

que las variables independientes que influían en los resultados de todas las pruebas fueron la edad y la escolaridad. Tal como se muestra en las figuras 3 y 4, las edades más jóvenes y los mayores niveles de escolarización se relacionaron con mejores resultados del TSN. Se procedió a extraer las diferentes ecuaciones que permitían calcular los resultados esperados y la DE para cada edad o años de escolarización, obteniéndose así las fórmulas finales, tal como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Ecuaciones de regresión lineal múltiple para el cálculo de la puntuación en las pruebas psicométricas incluidas en el PHES. La suma final de puntos permite el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima si es inferior a -4.

Prueba	DE	Fórmula
PSN	13,82	$59,465 - 0,663 \times \text{edad} + 1,568 \times \text{escolaridad}$
PCN-A	13,57	$27,635 + 0,620 \times \text{edad} - 1,721 \times \text{escolaridad}$
PCN-B	29,26	$62,508 + 1,361 \times \text{edad} - 3,295 \times \text{escolaridad}$
PMS	9,51	$52,818 + 0,362 \times \text{edad} - 1,361 \times \text{escolaridad}$
PLQ	13,80	$75,650 + 0,687 \times \text{edad} - 1,092 \times \text{escolaridad}$

La edad y la educación se miden en años. PSN: prueba de símbolos y números; PCN-A: prueba de conexión numérica A; PCN-B: prueba de conexión numérica B; PMS: prueba de marcado seriado; PLQ: prueba de la línea quebrada; DE: desviación estándar.

DISCUSIÓN

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, el procesamiento de la información y las habilidades psicomotoras, tales como conducir un coche, planificar un viaje, ir de compras, entre otras. De hecho, algunos estudios han demostrado que los 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), además de un incremento significativo del riesgo de accidentes automovilísticos relacionados con el deterioro de la función cognitiva. El tratamiento con lactulosa mejora las funciones afectadas (22,23).

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 pueda inducir mejoras en estos resultados (5,7,24-26).

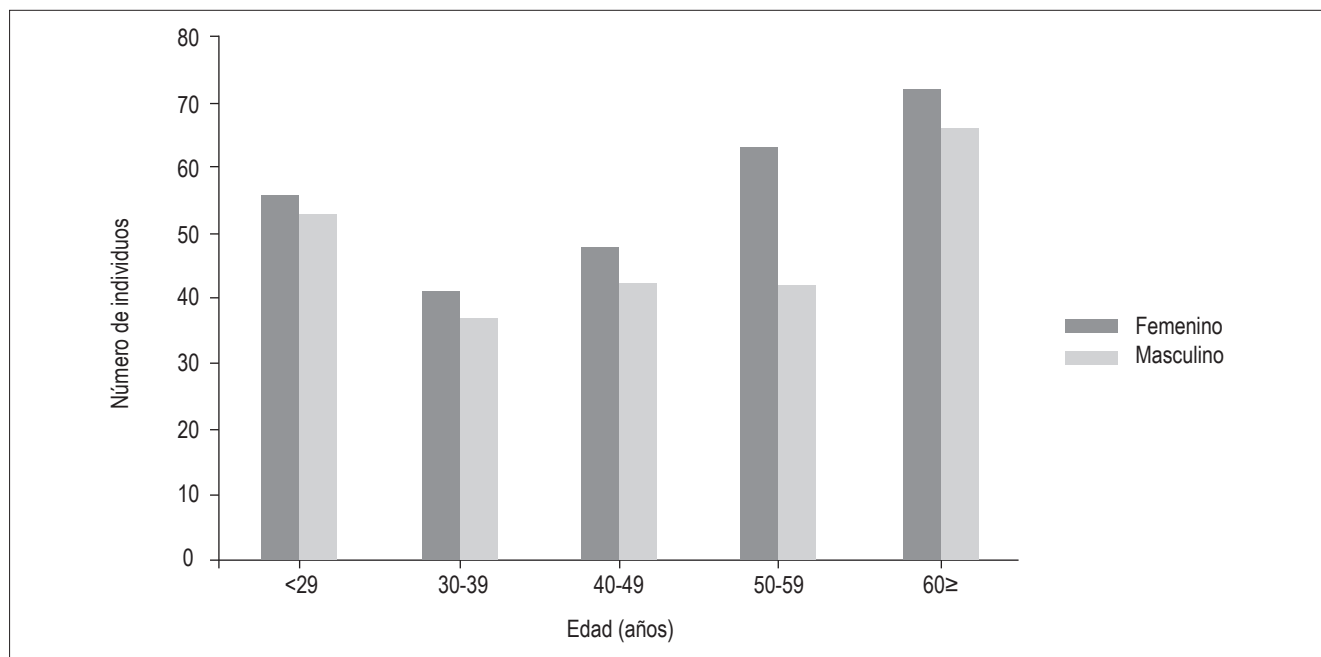


Figura 1. Distribución de los voluntarios de acuerdo con la edad y el sexo.

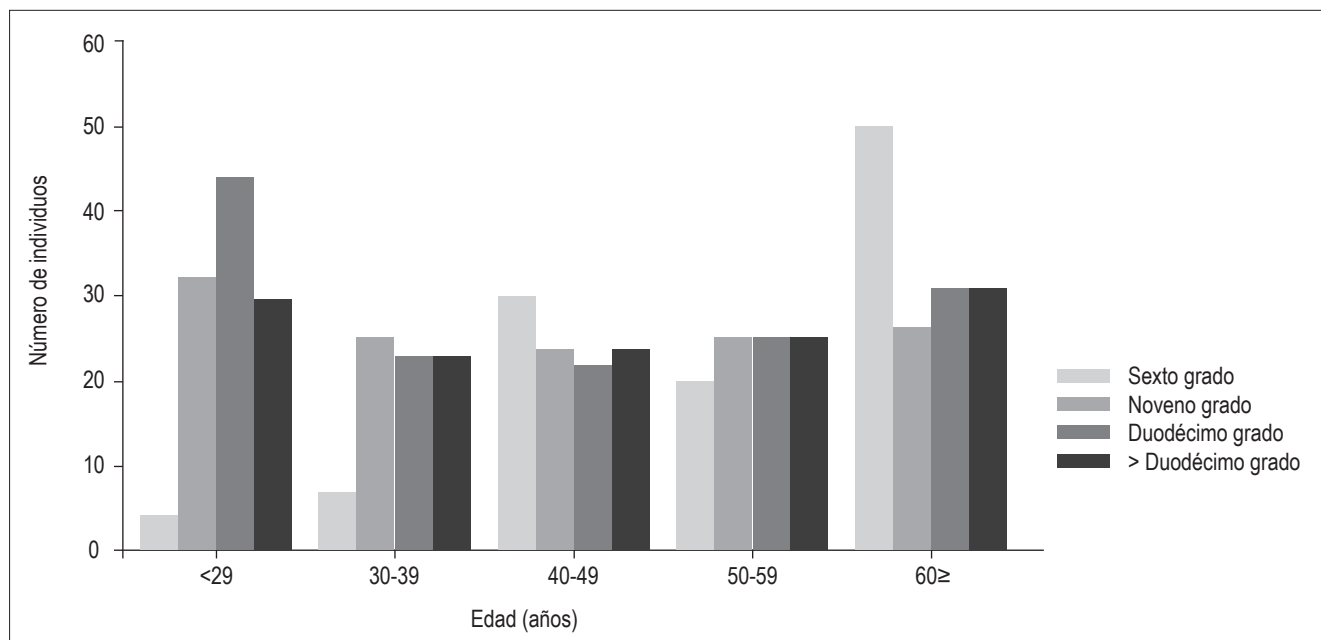


Figura 2. Distribución de los voluntarios de acuerdo con la edad y el grado de escolaridad.

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 que presenten factores de riesgo como: datos indicativos de deterioro cognitivo, desarrollo de tareas laborales peligrosas o 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 este 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 (27).

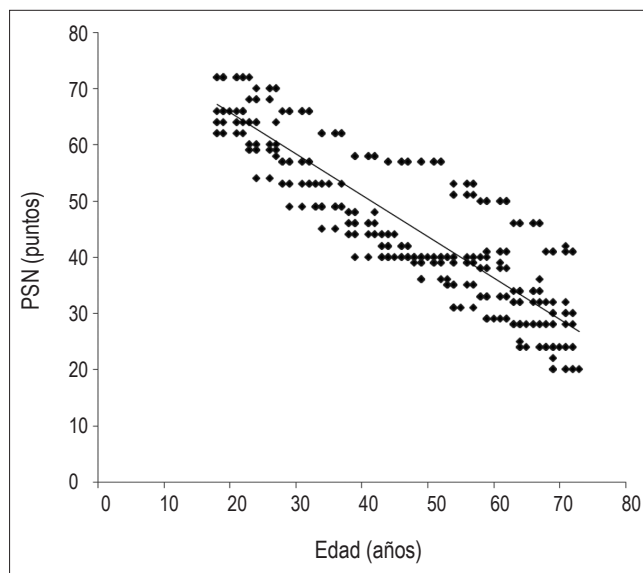


Figura 3. Correlación entre los resultados de la prueba de símbolos y números (PSN) y la edad ($n=520$).

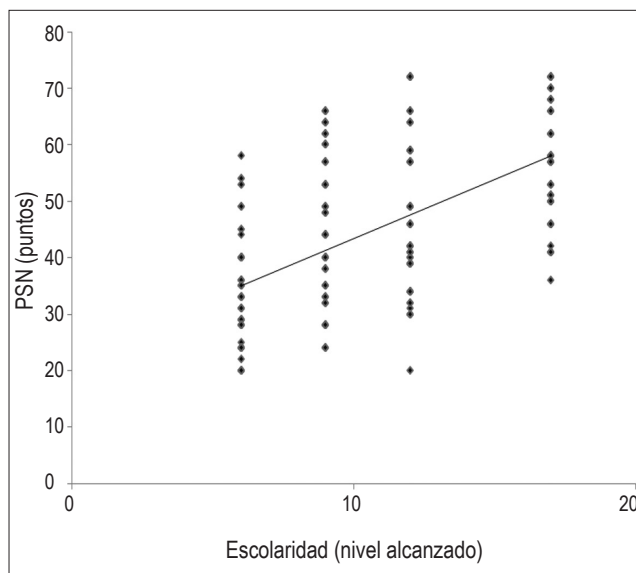


Figura 4. Correlación entre los resultados de la prueba de símbolos y números (PSN) y la escolaridad ($n=520$).

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 la capacidad de mantener una vida independiente, son los más afectados de EHM. Si esta es sospechada deben ser aplicadas las pruebas neuropsicométricas (PHES), u otras pruebas como la prueba de la Luz Oscilante o la prueba de Control Inhibitorio. 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; sin embargo, varios autores recomiendan su repetición en 1-3 meses después del inicio del tratamiento (1,28).

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. Entretanto, la cirrosis hepática y sus complicaciones asociadas se encuentran en estos momentos dentro de las 10 principales causas de mortalidad en Cuba, con incremento de las tasas de mortalidad en los últimos años por esta enfermedad. Siendo la encefalopatía hepática una de las complicaciones más frecuentes y graves de la cirrosis, resulta de importancia su diagnóstico precoz y su tratamiento oportuno; mientras tanto, ya disponemos de una nueva herramienta que permitirá una evaluación correcta de la existencia de EHM utilizando la serie PHES (en pacientes con cirrosis hepática) aplicable en nuestra población (28).

Conflicto de interés

El autor declara la no existencia de potenciales conflictos de interés, ya sean económicos, profesionales o personales por este artículo.

REFERENCIAS

1. Hendrik Vilstrup, Piero Amodio, Jasmohan Bajaj, Juan Cordoba, Peter Ferenci, Kevin D. Mullen, Karin Weissenborn and Philip Wong. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: Practice Guideline by AASLD and EASL. The American Association for the Study of Liver Diseases. 2014:12-14.
2. Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int.* 2009;29(6):789-796.
3. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int.* 2009;29(5):629-635.
4. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2009;50(6):2014-21.
5. 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(4):885-90.
6. Aguilar J, Serrano P. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. [CD-ROOM]. España: Asociación española para estudio del hígado; 2007.

7. Radha K, Dhiman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol*. 2009;28(1):5-16.
8. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1591-600.
9. Review Article: The Modern Management of Hepatic Encephalopathy. J.S. Bajaj. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(5):537-547.
10. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2002;35(2):357-366.
11. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramírez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45(4):879-885.
12. Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/ covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28(2):231-234.
13. Bajaj JS, Thacker LR, Heumann DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013;58(3):1122-1132.
14. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Lemmolo R, Caregaro L, 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(6):1662-1667.
15. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34(5):768-773.
16. Romero Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo J, Fernández A, Flavià M, Compañy L, Poveda MJ, Felipe V. Tablas de normalidad de la población española para los tests psicométricos utilizados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(7):246-9.
17. Amodio P, Campagna F, Olianas S et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J. Hepatol*. 2008;49(3):346-53.
18. Duarte-Rojo A, Estradas R, Hernández-Ramos R, Ponce de León S, Córdoba J, Torre A. Validation of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) for Identifying Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Sci*. (2011);56:3014-3023.
19. Ewa Wunsch, Dorota Koziarska, Katarzyna Kotarska, Przemyslaw Nowacki, Piotr Milkiewicz. Normalization of the psychometric hepatic encephalopathy score in Polish population. A prospective, quantified electroencephalography study. *Liver Int*. 2013;33(9):1332-1340.
20. Yeon Seok Seo, Sun Young Yim, Jin Yong Jung, Chang Ha Kim, Jin Dong Kim, Bora Keum, et al. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score for the detection of minimal hepatic encephalopathy in Korean patients with liver cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012;27(11):1695-1704.
21. Su-Wen Li, Kai Wang, Yong-Qiang Yu, Hai-Bao Wang, Yuan-Hai Li, Jian-Ming Xu. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China. *World J Gastroenterol* 2013 December 14;19(46):8745-8751.
22. 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(3):408-15.
23. Kim Y, Park G, Lee M, Lee JH. Impairment of driving ability and neuropsychological function in patients with MHE disease. *Cyberpsychol Behav*. 2009;12(4):433-6.
24. 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(6):506-11.
25. 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.
26. 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(3):885-91.
27. Montgomery JY, Bajaj JS. Advances in the Evaluation and Management of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(1):26-33.
28. Anuario Estadístico de Salud 2014. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud Pública de Cuba: 30-32.