



Detección precoz de la Encefalopatía hepática de cambios mínimos en pacientes con cirrosis

Early detection of minimal change hepatic encephalopathy in patients with cirrosis

Detecção precoce de encefalopatia hepática por alterações mínimas em pacientes com cirrose

María José Rodríguez-Flores ^I
mrodriguez2982@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-5568-7717>

Mercedes Isabel Guamán-Guamán ^{II}
ismerint@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7405-8895>

Cinthia Katherine Galarza-Galarza ^{III}
ckgalarza@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-6822-7875>

Correspondencia: mrodriguez2982@uta.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Revisión

* **Recibido:** 25 de abril de 2022 * **Aceptado:** 20 de mayo de 2022 * **Publicado:** 29 de Junio de 2022

- I. Interno Rotativo de la Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.
- II. Médico tratante en el servicio de Gastroenterología del Hospital Docente Ambato, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.
- III. Docente de la Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.

Resumen

La encefalopatía hepática de cambios mínimos (EHM), es una alteración subclínica neurocognitiva potencialmente reversible que puede presentarse en pacientes con hepatopatías agudas o crónicas como en la Cirrosis Hepática (CH). La fisiopatología se da por la hiperamonemia y su paso a través de la Barrera Hematoencefálica (BHE), su metabolismo a glutamina en los astrocitos, desencadenando una respuesta inflamatoria persistente, la cual constituye la base de una serie de alteraciones neuropsicológicas que afectan la calidad de vida del paciente, desarrollo a encefalopatía hepática episódica, incremento en los accidentes de tránsito. Su diagnóstico clínico es poco probable, por lo que es fundamental conocer los métodos de diagnósticos no invasivos que orienten hacia esta patología y permitan intervenir de manera precoz. Para el presente trabajo se utilizaron 31 publicaciones científicas de diferentes bases de datos actualizados, publicados en los últimos 5 años, teniendo como objetivo principal el diagnóstico temprano de esta patología, ya que su identificación evitará complicaciones y secuelas que pongan en riesgo la vida de los pacientes. En la presente publicación se detalla las pruebas neuropsicométricas que evaluarán los distintos aspectos de la función cognitiva y visual en pacientes cirróticos, como son: la puntuación psicométrica de encefalopatía hepática (PHES), la prueba de control inhibitorio (ICT), la prueba de reacción continua, la prueba de Stroop y la prueba de nombrar animales, principalmente, la fácil accesibilidad y desarrollo de estos métodos diagnósticos en el primer nivel de atención de salud, con el objetivo de disminuir la morbimortalidad que provoca esta patología en pacientes cirróticos.

Palabras clave: Cirrosis; encefalopatía; encefalopatía hepática mínima; insuficiencia hepáticaM pruebas psicométricas

Abstract

Minimal change hepatic encephalopathy (MHE) is a potentially reversible subclinical neurocognitive alteration that can occur in patients with acute or chronic liver diseases such as Liver Cirrhosis (HC). The pathophysiology is due to hyperammonemia and its passage through the Blood-Brain Barrier (BBB), its metabolism to glutamine in astrocytes, triggering a persistent inflammatory response, which is the basis of a series of neuropsychological alterations that affect the quality of life. patient's life, development of episodic hepatic encephalopathy, increase in traffic accidents. Its clinical diagnosis is unlikely, so it is essential to know the non-invasive diagnostic methods that guide towards this pathology and allow early intervention. For the present work, 31

scientific publications from different updated databases were used, published in the last 5 years, having as main objective the early diagnosis of this pathology, since its identification will avoid complications and sequelae that put the lives of patients at risk. This publication details the neuropsychometric tests that will evaluate the different aspects of cognitive and visual function in cirrhotic patients, such as: the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES), the inhibitory control test (ICT), the reaction test continues, the Stroop test and the animal naming test, mainly, the easy accessibility and development of these diagnostic methods at the first level of health care, with the aim of reducing the morbidity and mortality caused by this pathology in cirrhotic patients.

Keywords: Cirrhosis; encephalopathy; minimal hepatic encephalopathy; liver failure; psychometric tests

Resumo

A encefalopatia hepática de alteração mínima (EMH) é uma alteração neurocognitiva subclínica potencialmente reversível que pode ocorrer em pacientes com doenças hepáticas agudas ou crônicas, como a cirrose hepática (CH). A fisiopatologia se deve à hiperamonemia e sua passagem pela Barreira Hematoencefálica (BHE), seu metabolismo em glutamina nos astrócitos, desencadeando uma resposta inflamatória persistente, que é a base de uma série de alterações neuropsicológicas que afetam a qualidade de vida do paciente. vida, desenvolvimento de encefalopatia hepática episódica, aumento de acidentes de trânsito. O seu diagnóstico clínico é pouco provável, pelo que é fundamental conhecer os métodos de diagnóstico não invasivos que orientam para esta patologia e permitem uma intervenção precoce. Para o presente trabalho foram utilizadas 31 publicações científicas de diferentes bases de dados atualizadas, publicadas nos últimos 5 anos, tendo como principal objetivo o diagnóstico precoce desta patologia, uma vez que sua identificação evitará complicações e sequelas que colocam em risco a vida dos pacientes. Esta publicação detalha os testes neuropsicométricos que irão avaliar os diferentes aspectos da função cognitiva e visual em pacientes cirróticos, tais como: o escore de encefalopatia hepática psicométrica (PHES), o teste de controle inibitório (TIC), o teste de reação contínua, o teste de Stroop e o teste de nomeação de animais, principalmente, a fácil acessibilidade e desenvolvimento desses métodos diagnósticos no primeiro nível de atenção à saúde, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade causada por essa patologia em pacientes cirróticos.

Palavras-chave: Cirrose; encefalopatia; encefalopatia hepática mínima; testes psicométricos de insuficiência hepáticaM

Introducción

La CH es una patología producida por el daño hepático crónico, tras una fibrosis progresiva que daña la estructura del hepatocito y por consiguiente su capacidad funcional, inicialmente esta patología cursa de forma asintomática y su evolución clínica tiene relación con el aumento progresivo de la insuficiencia hepatocelular y la presencia de hipertensión portal (1). Durante su curso causa múltiples complicaciones como: ascitis, peritonitis bacteriana, síndrome hepatorenal, várices esofágicas, encefalopatía hepática, entre otros; siendo esta última una de las más frecuentes y mortales para el paciente con hepatopatía crónica y siendo considerada como una emergencia médica (2, 3, 4).

La encefalopatía hepática se presenta aproximadamente en el 50% a 70% de los cirróticos (5).

El eje central de la fisiopatología se centra en diferentes teorías de las cuales varían según los factores que se presentan en cada una de ellas, como son: la elevación del amonio, la presencia de ciertas bacterias en el colon, anormalidades en la circulación portal, alteraciones en el ciclo de la urea, edema neuronal con disfunción neuronal, presencia de disfunción hepática, elevación de la inflamación sistémica y estrés oxidativo entre otros que se mencionan a lo largo de la investigación (6).

En base a su etiología se diferencian tres tipos de encefalopatía hepática siendo la de tipo A aquella que se presenta en pacientes con insuficiencia hepática aguda, la de tipo B por otro lado presenta derivaciones porto-sistémicas en ausencia de disfunción hepática y la de tipo C se manifiesta en pacientes cirróticos que presenten o no cortocircuitos portosistémicos, de esta, se derivan tres subcategorías en dependencia de su presentación: a). Episódica: precipitada, espontánea o recurrente, b). Persistente: por defectos cognitivos que impactan en su actividad diaria y c). de cambios mínimos: aquella que evidentemente no tiene clínica de disfunción cerebral, pero para fines investigativos es la más importante debido a que se pueden utilizar métodos diagnósticos no invasivos como son las pruebas psicométricas y neuropsicológicas (6, 7, 8, 9, 10, 11).

El comportamiento de esta patología es variable, puesto que las alteraciones neuro-psiquiátricas e incluso anormalidades subclínicas como cambios en el comportamiento o alteraciones cognitivas y/o motoras (9, 12, 13, 14). Esto conlleva a un impacto negativo en la calidad d vida de los pacientes

que la padecen con un incremento de accidentes tanto domésticos como automovilísticos, riesgo de caídas, progresión a encefalopatía hepática manifiesta, aumento de hospitalizaciones e incluso de muertes (15). Las pruebas neuropsiquiátricas son métodos diagnósticos acreditadas en diversos estudios y consensos, en los cuales se recomienda realizar un mínimo de dos dominios cognitivos distintos para diagnosticar de manera precoz y certera esta patología (12, 14).

En el Ecuador según datos reportados en el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) hasta el 2020 las hepatopatías constituyen la décima causa de mortalidad con un total de 2314 defunciones (16).

Métodos

El presente trabajo se trata de una revisión bibliográfica y actualizada, la búsqueda científica se realizó en diferentes bases de datos especializadas como Medline, PubMed, Cochranre, Intra Med, SciELO, UpToDate, SCOPUS, SpringerLink y revistas como Elsevier, BJM Journals, The New England Journal of Medicine, The American Journal of Gastroenterology. entre otros motores de búsqueda que incluyen artículos científicos y metaanálisis que han sido publicados durante los últimos 5 años y guías de práctica clínica tanto nacionales e internacionales siendo las más actualizadas según el país de origen, priorizado aquellos que tuvieron como base el diagnóstico de la encefalopatía hepática en pacientes cirróticos. La pregunta de búsqueda es: ¿Cómo diagnosticar de manera precoz la encefalopatía hepática mínima en pacientes cirróticos?, los términos de búsqueda avanzada fueron diagnóstico, encefalopatía hepática de cambios mínimos y pacientes cirróticos, obteniendo un total de 590 artículos, se excluyeron artículos fuera del período de tiempo considerado, estudios sobre la encefalopatía hepática en otras patologías que no sean cirrosis y aquellos que no presentaron base diagnóstica de la misma, finalmente el total de artículos que se utilizaron fueron 70 en español e inglés de los cuales se tomaron en cuenta 31 publicaciones priorizando su nivel de evidencia.

Discusión

La EMH actualmente es un término controvertido ya que subestima la severidad de la patología, por tal es mejor llamarla Encefalopatía hepática subclínica o “Covert” (6), corresponde a la primera etapa de la encefalopatía hepática, por lo que los cambios en la función cognitiva son sutiles, alteraciones neurocognitivas poco perceptibles, sus parámetros electrofisiológicos, la homeostasis neuroquímica y neurotransmisora cerebral, el flujo sanguíneo cerebral, el metabolismo y la homeostasis de líquidos se pueden observar en pacientes con cirrosis que no tienen evidencia

clínica de enfermedad hepática, su prevalencia es de aproximadamente 84% en pacientes diagnosticados con cirrosis hepática. El médico generalmente no percibe las complicaciones de la cirrosis, por tal es necesario el uso de pruebas neuropsicológicas y otras medidas especiales como los potenciales evocados y estudios de imagen para realizar un correcto diagnóstico (17).

Epidemiología: La prevalencia de la EHM varía entre el 23.7 % al 56.6 % en dependencia a los criterios de diagnóstico y de la población en estudio (17), llegando a presentarse en el 80% de los pacientes cirróticos (15).

Fisiopatología: el mecanismo fisiopatológico de esta patología no ha sido establecida totalmente, sin embargo, se ha evidenciado la implicación del amonio en el deterioro neurológico, debido a su efecto sinérgico, este tóxico endógeno es producto del catabolismo de las proteínas de las bacterias productoras de ureasa y es metabolizado en el hígado (18), esta toxina puede convertirse en glutamina mediante los hepatocitos peri-venosos en el músculo y cerebro, por lo que su deficiente metabolización provocará su incremento a nivel sanguíneo atravesando la membrana hemato-encefálica y alterando la fisiología astro glial generando de esta manera edema astrocitario mismo que se asocia a la conversión en glutamina y liberación de glutamato y a la generación secundaria de radicales libres, incrementando así el daño encefálico (6, 18).

Otras teorías estudiadas dentro de la etiopatogenia de esta patología se relacionan con: el ácido gamma-amino-butírico, el déficit de glicina y zinc, la acumulación de manganeso en los ganglios basales, la presencia de síndrome e inflamación sistémica por endotoxinas e infección por sobrecrecimiento y traslocación bacteriana y finalmente la participación de benzodiazepinas endógenas (4, 10, 19).

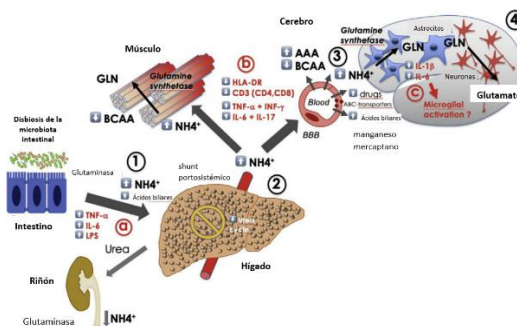


Figura 1. Fisiopatología de la encefalopatía hepática

Diagnóstico: Para el diagnóstico de esta patología generalmente se toma en cuenta cuatro pilares fundamentales los cuales son: la clínica, la presencia insuficiencia hepática grave o derivación portal sistémica, que se haya descartado otras causas que expliquen la clínica y como último pilar que el paciente responda a tratamientos que disminuyan el amonio. Actualmente la encefalopatía hepática de cambios mínimos no cuenta con un gold estándar para su diagnóstico debido a los múltiples diagnósticos diferenciales existentes por lo que se puede utilizar exámenes de laboratorio, imagen y pruebas neuropsiquiátricas (20, 21).

Manifestaciones clínicas:

Las manifestaciones clínicas son casi imperceptibles, predominando insipiente sintomatología neurológica como los cambios de humor y alteraciones de conciencia van a primar en su aparición. Según estudios se ha evidenciado que la asterixis y el enlentecimiento motor son las primeras manifestaciones en esta patología; otras más comunes son el letargo, las convulsiones, síndromes extrapiramidales y el coma. Es importante recalcar que su clínica es fluctuante, por tal su diagnóstico es complejo (18, 22).

Factores de riesgo

Como se ha mencionado los factores precipitantes son varios, uno de ellos es la severidad de la enfermedad hepática de base, las comorbilidades del paciente como son la diabetes Mellitus tipo 2, falla renal, el grado de hiperamoniemia, la severidad de la inflamación desatada, el estrés oxidativo, hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dieta rica en proteínas, alteraciones hidroelectrolíticas y principalmente las infecciones o sepsis ya que pueden desencadenar respuestas neuroinflamatorias siendo las causantes de la EH en pacientes con un diagnóstico establecido de hepatopatía avanzada, así pues, las citocinas inflamatorias aumentan la neurotoxicidad que produce el amoniaco a través de la barrera hematoencefálica, este aumento a su vez incrementa la captación y extracción del amoniaco por el cerebelo los ganglios basales. Lo importante de esto es que tiene un efecto directo sobre el edema cerebral, contribuyendo a la EH (1, 6, 23, 24).

La identificación estos factores es de mucha importancia ya que la supresión de estos factores suele provocar una reversión rápida de la EH (1).

Al ser considerada la EMH una patología silente por la variabilidad de su sintomatología el diagnóstico es desafiante por lo cual el equipo de salud se apoya en diferentes métodos diagnósticos como las pruebas de evaluación neurológica, exámenes de laboratorio y exámenes de imagen (20, 21).

Pruebas paraclínicas

Algunas pruebas que facilitan el diagnóstico son:

Exámenes de laboratorio:

- **Medición del amoniaco:** según las guías francesas el amoniaco en el plasma tiene un papel fundamental en la fisiopatología de esta enfermedad, así también un estudio retrospectivo señaló que el nivel de esta toxina era un factor independiente de mortalidad y no únicamente en pacientes con encefalopatía, por lo que sus valores normales serían la diana terapéutica así también se sugirió que niveles elevados de amoniaco en ayunas predijo el riesgo y frecuencia de los episodios de encefalopatía, sin embargo, esta prueba no se realiza de forma rutinaria y requiere de ciertas condiciones para tener valores de utilidad, por lo que la cuantificación del amonio no se ha considerado como una prueba diagnóstica.
- En pacientes cirróticos se evidencia una elevación de este metabolito así como también se evidencia niveles elevados de citoquinas inflamatorias principalmente la IL-6, IL-18, TNF alfa y la endotoxina sérica.

Exámenes de imagen:

Resonancia magnética: en la fase aguda de la encefalopatía hepática se puede visualizar leve hipointensidad en T1 e hiperintensidad difusa cortical en T2 e inversión del líquido atenuado, si se evidencia edema cerebral de bajo grado e hiperintensidad en T1 de los núcleos basales por deposición excesiva de manganeso ya es sugestivo a una fase crónica. En varios casos se ha encontrado incremento del volumen del tálamo por un efecto compensatorio.

En caso de resultado negativo para el estudio de la EHM, la recomendación es repetir la prueba en seis meses, recalando que se la debe realizar bajo el contexto clínico y entorno médico adecuado (6, 12).

Evaluación neuropsicológica:

- o **La puntuación psicométrica de encefalopatía hepática (PHES)** o también conocido como prueba del síndrome de encefalopatía portosistémica, es considerada por muchos estudios como el estándar de oro para el diagnóstico de esta patología pues evalúa distintos aspectos de la función neurocognitiva como la velocidad psicomotriz, concentración y la coordinación visual-motora (18, 27). La PHES incluye 5 pruebas que son: La prueba de conexión de números A y B; en el que el paciente deberá unir los números o números -letras en secuencia lo más rápido

posible. Prueba de símbolos y dígitos; con una clave prevista, se solicita al paciente que coloquen símbolos en los cuadrados en blanco debajo de los números, se toma el tiempo y se registra el número completado correctamente en 90 segundos. Punteado en serie; se colocará un punto en el centro de cada círculo y deben completar la página lo más pronto posible. Trazado de línea; el paciente deberá trazar una línea entre las dos pautas lo más rápido posible, de manera precisa y sin mover el papel. Finalmente se registrará el tiempo y el número de errores (28, 29, 30). Esta prueba es considerada como el Gold estándar debido a su alto valor pronóstico para la aparición de ataques de EHM y mortalidad en pacientes con cirrosis (1) (Figura 2).

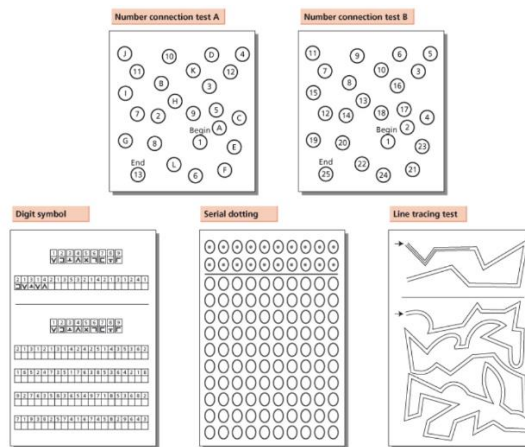


Figura 2: Pruebas realizadas para la puntuación psicométrica de encefalopatía hepática

Pruebas computarizadas.

- **Prueba de control inhibitorio (ICT).**- esta prueba mide la atención y respuesta, el paciente debe observar una pantalla que presentará letras parpadeantes de forma aleatoria en las cuales se presentarán las letras “X” y “Y”; las cuales son el objetivo, por lo que cuando aparezcan el paciente deberá oprimir un botón cuando una de las letras sea precedida de la otra. La inhibición consiste en no oprimir el botón ante distractores X-X o Y-Y. la prueba calcula la precisión con un resultado anormal inferior a 87% (20, 27).
- **Reacción continúa.** - el fundamento de esta prueba es el registro del tiempo que ocurre entre la reacción motora que presenta el paciente al escuchar un estímulo auditivo mediante un botón

que debe oprimir. El resultado se obtiene mediante el índice de tiempo de reacción continua, el cual permite determinar el origen del deterioro cognitivo; ya sea orgánico o metabólico. (28, 29, 30).

- **Prueba de Stroop**, evalúa la velocidad de respuesta frente a un estímulo que precipita un evento motor, sin embargo, en varios casos se evidencia la interferencia cuando se debe indicar el color de la tinta con la que está escrita una palabra que no coincide con su significado como es en el caso de los colores. (28, 29, 30).
- **Prueba de nombrar animales**: recientemente se ha implementado esta prueba, la cual solo requiere de un cronómetro y consiste en contar el número de animales que el paciente puede decir en 1 minuto, si se logra expresar más de 20 animales en 1 minuto se podría eliminar la sospecha de EHM, con una sensibilidad del 76% y especificidad del 78%, sin embargo, puede diferir según el idioma (18).
- Existen otras pruebas también utilizadas como las pruebas de escaneo y de selección 1 y 2, la batería repetible para evaluación del estado neurológico o el sistema de para evaluación computarizada de Investigación Droga Cognitiva (CDR)

Pruebas neurofisiológicas

- **Frecuencia crítica de parpadeo**: esta es considerada también una herramienta visual pronóstica de mortalidad, evalúa la capacidad para discriminar una luz discontinua con una frecuencia decreciente, técnicamente va a evaluar el estado metabólico de las células de Müller, que se encuentran en la retina, las cuales reflejarán eventos cerebrales metabólicos de la encefalopatía hepática. Para la valoración de esta prueba el paciente debe pulsar un botón cuando nota el parpadeo de un punto luminoso en el interior de unas gafas cerradas. Según metaanálisis puede llegar a presentar una sensibilidad del 61% y una especificidad del 79% lo que permite discriminar a pacientes con encefalopatía hepática mínima de los que no lo presentan. Generalmente esta prueba es de mayor utilidad como complemento de las pruebas psicométricas (12).
- **Electroencefalograma**: nos permite valorar la actividad cerebral cortical, es decir, se evidenciará la disminución de la frecuencia de la actividad eléctrica producida por la patología, sin embargo, tiene una baja especificidad (12).

Algoritmo de diagnóstico en primer nivel de atención

El primer nivel de atención en Ecuador es la puerta de entrada al sistema de salud encargado de la detección y tratamiento del 80 % de patologías, sin embargo, el subdiagnóstico a contribuido para el desarrollo de la EHM por lo cual es recomendable el uso de diagramas de proceso y algoritmos de tratamiento (31). (Figura 3)

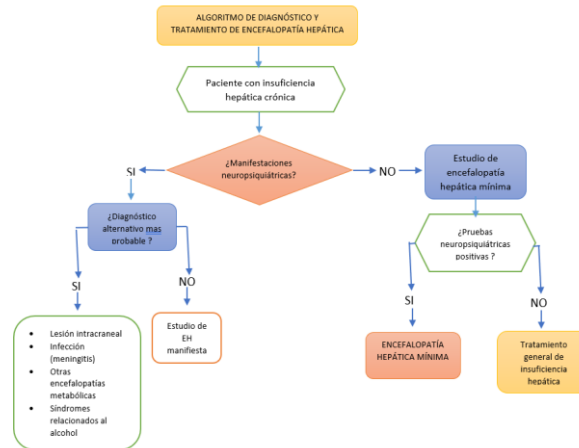


Figura 3. Algoritmo del manejo del paciente cirrótico en el primer nivel de atención.

Conclusión

La encefalopatía hepática de cambios mínimos es una de las principales manifestaciones iniciales en los pacientes cirróticos que requiere de un diagnóstico oportuno.

La identificación temprana se basa en las llamadas pruebas neuropsicométricas las cuales has mostrado alta sensibilidad, recalado que ciertas pruebas requieren de mucho tiempo y experiencia psicológica, aunque permiten dar un enfoque diagnóstico previo a la realización de exámenes de laboratorio e imagen disminuyendo costos hospitalarios. Finalmente mencionaremos que la precisión diagnóstica de estas pruebas se verá influenciada por factores etarios, diferencias culturales y nivel de educación que deben ser tomados en cuenta para su validez.

Conflictos de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Shiha G, Mousa N. Minimal Hepatic Encephalopathy: Silent Tragedy. *Liver Disease and Surgery*. 2019. Available From: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.88231>
2. Martínez L, Belquis A, Quesada E, Oliva J, Yanes A, Descalzo Y. Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con cirrosis hepática. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2021; 50(4). Available from: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/rt/printerFriendly/1479/1086>
3. Llerena S, Cuadrado A, de Lope C, Crespo J. Complicaciones de la cirrosis hepática. *Medicine*. 2020; 13(6). Available From: doi:10.1016/j.med.2020.04.003
4. Aller M, Arias N, Blanco J, Arias J, Arias J. Hepatic encephalopathy: Sometimes more portal than hepatic. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019. Available from: doi: 10.1111/jgh.14514. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30345537.
5. Abarca J, Armijos X, Benalcázar G, Calderón R, Carrera E, Chong R, Del Hierro M, Garcés M, González E, Jara M, Marriot E, Mora J, Suárez J. Consenso Ecuatoriano de diagnóstico y tratamiento de la Encefalopatía hepática en pacientes cirróticos. Available from: <https://alehlatam.org/wp-content/uploads/2017/08/CONSENSO-EH-FINAL-1.pdf-1-1.pdf>
6. Jalan R, Rose C. Heretical thoughts into Hepatic Encephalopathy. *Journal of Hepatology*. 2022. Available from: doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.014>.
7. Flamm S. Complications of Cirrhosis in Primary Care: Recognition and Management of Hepatic Encephalopathy. *Am J Med Sci*. 2018; 356(3). Available from: doi: 10.1016/j.amjms.2018.06.008. Epub 2018 Jun 19. PMID: 30286824.
8. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*. 2019; 79 (1). Available from: doi: 10.1007/s40265-018-1018-z. PMID: 30706420; PMCID: PMC6416238.
9. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int*. 2018; 12(1):135-147. Available from doi:10.1007/s12072-017-9812-3
10. Gow A. Hepatic Encephalopathy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2017; 47(3). Available from: doi:10.1016/j.cvsm.2016.11.008
11. Bajaj J. Hepatic encephalopathy: classification and treatment. *J Hepatol*. 2018; 68(4). Available from: doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.005. PMID: 29756596.

12. Morcillo A, Morcillo J, Rodríguez D, Otero W. Hepatic Encephalopathy: Diagnosis And Treatment In 2019. *Rev. Ecuat. Neurol.* 2020; 29(1). Available from: https://www.researchgate.net/profile/Jorge-Morcillo/publication/342854994_Encefalopatia_Hepatica_Diagnostico_y_Tratamiento_en_2019/links/603f9a904585154e8c74ee7b/Encefalopatia-Hepatica-Diagnostico-y-Tratamiento-en-2019.pdf
13. Krishnarao A, Gordon F. Prognosis of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020; 24(2). Available from: doi: 10.1016/j.cld.2020.01.004. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32245529.
14. Dellatore P, Cheung M, Mahpour N, Tawadros A, Rustgi V. Clinical Manifestations of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020; 24(2). Available from: doi: 10.1016/j.cld.2020.01.010. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32245526.
15. Ballester M, Gallego J, Fiorillo A, Casanova F, Giménez C, Escudero D, Tosca J, Ríos M, Montón C, Durbán L, Ballester J, Benlloch S, Urios A, San T, Kosenko E, Serra M, Felipe V, Montoliu C. Metabolic syndrome is associated with poor response to rifaximin in minimal hepatic encephalopathy. *Scientific Reports.* 2022. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06416-z>
16. INEC. Estadísticas vitales. Registro Estadístico de Defunciones Generales de 2020. República del Ecuador. 2020. Available from: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2020/2021-06-10_Principales_resultados_EDG_2020_final.pdf
17. Moran S, López M, Milke M, Rodríguez G. Current approach to treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology.* 2021;27(22). Available from: doi:10.3748/wjg.v27.i22.3050
18. Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clinics in Liver Disease.* 2021. Available from: doi:10.1016/j.cld.2021.01.008
19. Ampuero J, Montoliú C, Talero M, Aguilera V, Millán R. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. 2018; 33(3). Available from: <https://doi.org/10.1111/jgh.1391>

20. [Piero A.](#) Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. *Liver International*. 2018; 38(6). Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.1375>
21. Yanny B, Winters A, Boutros S, Saab S. Hepatic Encephalopathy Challenges, Burden, and Diagnostic and Therapeutic Approach. *Clin Liver Dis*. 2019; 23(4). Available from: doi: 10.1016/j.cld.2019.07.001. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31563214.
22. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*. 2019; 79(1). Available from: doi:10.1007/s40265-018-1018-z
23. Peng Y, Wei Q, Liu Y, Wu Z, Zhang H, Wu H, Chai J. Prediction and Risk Factors for Prognosis of Cirrhotic Patients with Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol Res Pract*. 2021. Available from doi: 10.1155/2021/5623601.
24. Umaña C, Rodríguez G. Encefalopatía hepática: una complicación del paciente hepatópa. *Revista Médica Sinergia*. 2019; 4(11). Available from: <https://doi.org/10.31434/rms.v4i11.292>
25. Ullah T, Iqbal M, Ali S, Ullah I. Precipitating Factors of Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis. *Med. Forum*. 2020; 31(4).
26. Eldeen M, Mahmoud H, Mohamed M. Assessment of Precipitating Factors and Outcomes of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2020; 81(3).
27. Jackson C, Marcas M, Morgan M. Optimizing the Performance of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) for the Diagnosis of Hepatic Encephalopathy. *The American Journal of Gastroenterology*. 2019; 18(114). Available from: doi: 10.14309/01.ajg.0000582296.62124.b1
28. Karanfilian B, Park T, Senatore F, Rustgi V. Minimal Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2020; 24(2). Available from: doi: 10.1016/j.cld.2020.01.012
29. Nardone R, Taylor A, Höller Y, Brigo F, Lochner P, Trinkka E. Minimal hepatic encephalopathy: A review. *Neurosci Res*. 2016. Available from: doi: 10.1016/j.neures.2016.04.009. Epub 2016 May 3. PMID: 27153746.
30. Karanfilian BV, Park T, Senatore F, Rustgi VK. Minimal Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2020; 24(2). Available from: doi: 10.1016/j.cld.2020.01.012. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32245528.

31. Instituto Mexicano del Seguro Social, Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Encefalopatía hepática en el adulto. 2013. Available from: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/685GRR.pdf>

© 2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).