

# Score Psicométrico para Encefalopatía Hepática y EncephalApp en el diagnóstico de la encefalopatía hepática encubierta en Cuba

The Psychometric Score for Hepatic Encephalopathy and the Stroop EncephalApp in the diagnosis of covert hepatic encephalopathy in Cuba

Maykel Alain Padilla Ruiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Gastroenterología. Hospital Universitario "Dr. Celestino Hernández Robau". Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Recibido: 28/02/2021 - Aprobado: 01/04/2021

## RESUMEN

**Introducción:** El diagnóstico de la encefalopatía hepática encubierta en pacientes con cirrosis hepática se encuentra en estado de cambio, fundamentalmente en lo que a las pruebas diagnósticas refiere. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue comparar los resultados diagnósticos de dos test, el Score Psicométrico para Encefalopatía Hepática y el Stroop EncephalApp en el diagnóstico de encefalopatía hepática encubierta. **Materiales y métodos:** Se aplicaron ambos test en pacientes cirróticos ambulatorios de la consulta de cirrosis hepática en el Hospital "Arnaldo Milián", provincia de Villa Clara, comparando los resultados del EncephalApp tomando como prueba de referencia el Score Psicométrico para Encefalopatía Hepática. Las variables edad, sexo y escolaridad fueron ajustadas según normas poblacionales. **Resultados:** Un total de 80 cirróticos, así como 520 controles sanos fueron incluidos. Utilizando el Stroop EncephalApp el 35% de los cirróticos presentaban encefalopatía hepática encubierta, al utilizar el Score Psicométrico para Encefalopatía Hepática la presencia de encefalopatía hepática encubierta fue del 40%, mostrando el Stroop EncephalApp un 80% de sensibilidad y 82% de especificidad. **Conclusiones:** La encefalopatía hepática encubierta no diagnosticada muestra una elevada incidencia en cirróticos. El Score Psicométrico para Encefalopatía Hepática y el Stroop EncephalApp muestran una adecuada sensibilidad en el diagnóstico de Encefalopatía hepática encubierta.

**Palabras clave:** Encefalopatía hepática; Cirrosis hepática; Psicometría (fuente: DeCS BIREME).

## ABSTRACT

**Introduction:** The early diagnosis of occult hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis is currently a challenge, mainly with regard to diagnostic tests. **Objective:** The aim of this study was to compare the results of two tests, the psychometric score for hepatic encephalopathy and the Stroop EncephalApp in the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. **Materials and methods:** The two tests were applied in patients in the cirrhosis consultation of the "Arnaldo Milián" Hospital in Villa Clara, comparing the results of Stroop EncephalApp taking as reference the psychometric score for hepatic encephalopathy. The variables age, sex and schooling were adjusted according to population norms. **Results:** A total of 80 cirrhotic patients were included, as well as 520 healthy controls. Using the Stroop EncephalApp, 35% presented covert hepatic encephalopathy, when the Psychometric score for hepatic encephalopathy was used. The prevalence was 40%, showing the sensitivity of Stroop EncephalApp of 80% and 82% of specificity. **Conclusions:** undiagnosed occult hepatic encephalopathy shows a high prevalence in cirrhosis. The psychometric score for hepatic encephalopathy and Stroop EncephalApp show adequate sensitivity in the diagnosis of occult hepatic encephalopathy.

**Keywords:** Hepatic encephalopathy; Liver cirrhosis; Psychometrics (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática (EH) es una disfunción cerebral presente en pacientes con cirrosis hepática (CH) causada por insuficiencia hepática y/o shunts portosistémicos con un amplio espectro de anormalidades neurológicas, neuromusculares y psiquiátricas que se extienden desde alteraciones subclínicas hasta el coma <sup>(1)</sup>. Puede existir sin evidenciarse manifestaciones clínicas, denominada encefalopatía hepática encubierta (EHE) la cual es capaz de causar alteraciones cognitivas <sup>(2)</sup>.

El término "encubierta" incluye la encefalopatía hepática mínima (EHM) solo detectable a través de pruebas específicas y la EH grado 1, caracterizada por síntomas discretos como ansiedad o euforia, alteraciones de la atención o el ritmo del sueño o pérdidas triviales de la memoria detectados por el médico durante la consulta o por los cuidadores del paciente <sup>(3)</sup>.

La EHE es detectada según Jasmohan hasta en el 55% de los pacientes cirróticos <sup>(2)</sup>. Maldonado *et al.*

detectaron una prevalencia de la misma en pacientes cirróticos mexicanos del 55,8%<sup>(4)</sup>. Otros autores como Mina, Wunsch y Maric describen prevalencias entre un 30% y un 84%<sup>(5-7)</sup>. En la población cirrótica polaca la presencia de EHE ha sido descrita entre un 17,6% y un 31,3%<sup>(8)</sup>. La EHE se asocia con un aumento en la progresión a OHE, mala calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL) y alto riesgo de accidentes<sup>(9-12)</sup>. También constituye un predictor independiente de muerte, complicaciones relacionadas con el hígado y hospitalizaciones. Es más perjudicial para los pacientes en profesiones de trabajo manual que aquellos con trabajos de escritorio. Por lo tanto la EHE podría poner en peligro a los pacientes y sus compañeros de trabajo<sup>(13)</sup>. La decisión de tratar la EHE depende del grado de deterioro de la calidad de vida de los pacientes<sup>(14)</sup>.

Para el diagnóstico de la EHE se han desarrollado y validado múltiples test dentro de los que se incluyen el CFF, test neurofisiológicos como el EEG, así como test neuropsicométricos realizados con lápiz y papel siendo el PHES, diseñado específicamente para la detección de EHE, tomado como prueba de referencia estándar en la mayoría de los estudios, así como pruebas computarizadas como el test de control inhibitorio (ICT) y el EncephalApp test. Este último test, que evalúa la flexibilidad cognitiva y velocidad psicomotriz, aunque no fue diseñado originalmente para la detección de EHE ha mostrado buena sensibilidad en la detección de la misma<sup>(15-22)</sup>.

La Asociación Americana como así como la Europea para el estudio de enfermedades hepáticas en sus guías prácticas sugieren que idealmente todo paciente en riesgo de EH que no se encuentre sintomático debe ser evaluado en busca de EHE<sup>(2)</sup>. El diagnóstico y tratamiento de la EHE ha sido ampliamente revisado en los últimos años. El futuro cercano de la EHE implica un cambio dramático, específicamente en el diagnóstico precoz de la EHE y su tratamiento, en un esfuerzo de la disminución de los costos en el sistema de salud y la carga social que representa esta enfermedad<sup>(23)</sup>.

El objetivo del presente estudio consistió primeramente en determinar la prevalencia de EHE en pacientes cirróticos, además de comparar dos medios diagnósticos para la detección de la misma, el PHES y el EncephalApp.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La población objeto de estudio estuvo constituida por el total de pacientes cirróticos atendidos ambulatoriamente por CH de la provincia de Villa Clara, con edades entre los 30 y 65 años. Se realizó un muestreo aleatorio para incluir 80 pacientes.

Fueron incluidos los pacientes con cirrosis hepática compensada, independientemente a la etiología de la misma, sin manifestaciones clínicas de OHE. Se incluyeron pacientes con antecedentes de encefalopatía hepática previa actualmente con tratamiento médico (lactulosa y/o rifaximina) en el momento de realizado el estudio.

Fueron excluidos pacientes con manifestaciones clínicas de OHE, descompensación de la CH (incluido sangrado digestivo), demencia, aquellos que referían ceguera para los colores rojo-verde, consumidores de alcohol o psicofármacos en los últimos 3 meses.

Se realizó un estudio observacional transversal analítico de pruebas diagnósticas, aplicándose consecutivamente los dos test el PHES y el EncephalApp.

Se analizaron las variables independientes edad, sexo y escolaridad tanto en el grupo estudio (n=20) como en el grupo control (n=520), las variables dependientes estuvieron constituidas por los resultados de ambas pruebas diagnósticas (PHES y EncephalApp).

En el Score psicométrico para encefalopatía hepática (PHES) los resultados de las 5 pruebas que conforman la batería: El Test de símbolos y números (TSN), Test de conexión numérica A (TCN-A), Test de conexión numérica B (TCN-B), Test del marcado seriado (TMS) y el Test de la línea quebrada (TLQ).

En el caso del EncephalApp los resultados de: (a) Tiempo total para cinco ejecuciones correctas en el estado "apagado" (OffTime); (b) número de ejecuciones necesarias para completar las cinco pruebas "Stroop off" de forma correcta; Tiempo total para cinco ejecuciones correctas en el estado "activado" (OnTime); y (d) el número de ejecuciones necesarias para completar las cinco ejecuciones correctas "Stroop on".

Se utilizaron las normas obtenidas en estudios previos por el autor para la población cubana, las cuales fueron ajustadas respecto a edad, sexo y años de escolaridad para los dos test obteniéndose rangos de valores de normalidad de referencia para Cuba<sup>(24)</sup>. La metodología para ambas pruebas se realizó según los diseños de los autores Weissenborn y Bajaj<sup>(21,25)</sup>.

En referencia al PHES el TLQ genera 2 resultados: el tiempo de ejecución y el número de errores. Estos resultados suelen ser complementarios, de forma que los sujetos que realizan el test 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 previamente en otros estudios, resultado de la suma de ambos<sup>(4,24)</sup>.

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.

La DE para cada tests fue determinada y ajustada para la edad, sexo y escolaridad, cuando la suma de los valores obtenidos de los 5 tests fue menor a  $< -4$ , se consideró la presencia de EHE en el paciente.

El EncephalApp se administró utilizando una tablet estándar con sistema operativo Android y la aplicación original de su autor <sup>(21)</sup>. La prueba de procesos cognitivos controlado por la velocidad psicomotora se obtuvo al restar el tiempo de OffTime al del OnTime. La suma de OffTime + OnTime ha sido encontrado en estudios previos de EncephalApp como el mejor discriminador entre sujetos con y sin EHE <sup>(22)</sup>. Este resultado fue el último parámetro utilizado para definir el rendimiento del EncephalApp, los mismos fueron ajustados en relación a la edad, sexo y escolaridad.

## RESULTADOS

Quinientos veinte controles sanos fueron comparados con 20 pacientes con diagnóstico de CH. De los pacientes cirróticos 6 presentaban el antecedente de EH, el resto no evidenciaba atención por EH previa (Tabla 1). Los pacientes con CH mostraron peores resultados que el grupo control en el desempeño del PHES, así como peores tiempos en el EncephalApp.

**Tabla 1.** Características de los pacientes cirróticos n=20.

Variable	n=80	Valor p
Etiología %, (HCV/ alcohol/ HCV + alcohol/ EHGNA/ otras)	22/33/25/10	
Score MELD	12,5±4,4	<0,0001
Antecedentes de EH	30%	0,05
EHE por PHES	40%	0,0005
EHE por EncephalApp utilizando PHES como referencia	35%	0,04

HCV, Hepatitis C; EHGNA, Enfermedad hepática grasa no alcohólica; MELD, Modelo para enfermedad hepática terminal; EH, Encefalopatía hepática; EHE, Encefalopatía hepática encubierta; PHES, Score psicométrico para encefalopatía hepática.

La mayoría de las diferentes pruebas que comprenden el PHES mostraron resultados significativamente peores en los pacientes con CH,  $p<0,001$  [TCN-A, TMS, TSN, TLQ] al igual con varios componentes del EncephalApp,  $p<0,001$  [tiempo Stroop encendido y tiempo Stroop apagado] (Tabla 2).

### Resultados del EncephalApp utilizando el PHES como referencia

La suma de Off Time + OnTime ha sido encontrado en estudios previos de EncephalApp como el mejor discriminador entre sujetos con y sin EHE. Este resultado fue el último parámetro utilizado para definir el rendimiento del EncephalApp.

**Tabla 2.** Resultados del PHES y del EncephalApp en pacientes cirróticos vs. controles sanos.

Variable	Control n=520	Cirróticos n=80	Valor p
Edad (años)	43,6 ± 29,4	56,7 ± 8,3	<0,001
Sexo (% masculino)	46%	68%	0,486
Escolaridad (años)	12,00 (9,00-17,00)	12,00 (6,00-17,00)	<0,001
PHES (componentes del test)			
TCN-A (s)	34,00 (16,00-63,00)	43,00 (24,00-77,00)	<0,001
TCN-B (s)	84,00 (36,00-155,00)	105,00 (49,00-200,00)	0,005
TMS (s)	54,00 (38,00-76,00)	72,00 (58,00-90,00)	<0,001
TSN (símbolos correctos)	61,00 (32,00-96,00)	44,00 (20,00-72,00)	<0,001
TLQ (tiempo (s) + errores)	94,00 (69,00-139,00)	129,00 (97,00-185,00)	<0,001
EncephalApp (componentes del test)	Control n=480	Cirróticos n=80	
Tiempo Stroop apagado	64,83 (57,23-72,90)	89,51 (74,80-110,25)	<0,001
Tiempo Stroop encendido	76,41 (65,21-87,10)	99,9 (87,41-118,9)	<0,001
Tiempo apagado + tiempo encendido	141,24 (124,44-160,00)	189,41 (162,21-219,15)	<0,001
Tiempo encendido - tiempo apagado	11,58 (7,98-14,20)	10,39 (7,48-18,65)	0,007
Total de rondas con Stroop apagado	5,00 (5,00-9,00)	6,00 (5,00-15,00)	0,37
Total de rondas con Stroop encendido	5,00 (5,00-16,00)	6,00 (5,00-21,00)	0,49

PHES, Score psicométrico para encefalopatía hepática; TCN-A, test de conexión numérica A; TCN-B, test de conexión numérica B; TMS, test de marcado seriado; TSN, test de símbolos y números; TLQ, test de la línea quebrada.

**Tabla 3.** Resultados del PHES y del EncephalApp en pacientes cirróticos con EHE vs. sin EHE.

PHES (componentes del test)	EHE n=32	No EHE n=48	Valor p
TCN-A (s)	51 (32,00-77,00)	36 (24,00-66,00)	<0,001
TCN-B (s)	123 (65-200,00)	86 (49,00-162,00)	<0,001
TMS (s)	87 (43,00-90,00)	57 (58,00-76,00)	<0,001
TSN (símbolos correctos)	31 (20,00-82,00)	58 (31,00-72,00)	<0,001
TLQ (tiempo (s) + errores)	150 (78,00-185,00)	99 (97,00-143,00)	<0,001
EncephalApp (componentes del test)	EHE n=28	No EHE n=52	Valor p
Tiempo Stroop apagado	96,08 (88,20-110,25)	79,99 (74,80-92,31)	<0,001
Tiempo Stroop encendido	114,01 (101,2-118,9)	93,46 (87,41-100,6)	<0,001
Tiempo apagado + tiempo encendido	210,09 (189,4-229,15)	173,45 (162,21-192,91)	<0,001
Tiempo encendido - tiempo apagado	17,93 (13,0-8,65)	13,47 (12,61-8,29)	0,001
Total de rondas con Stroop apagado	7,00 (6,00-8,00)	6,00(5,00-7,00)	0,007
Total de rondas con Stroop encendido	8,00 (6,00-9,00)	7,00 (5,00-7,00)	0,003

EHE, Encefalopatía hepática encubierta; PHES, Score psicométrico para encefalopatía hepática; TCN-A, test de conexión numérica A; TCN-B, test de conexión numérica B; TMS, test de marcado seriado; TSN, test de símbolos y números; TLQ, test de la línea quebrada.

Utilizando el PHES, cuando la suma de los valores obtenidos de los 5 tests fue menor a  $< -4$ , se encontró una prevalencia de EHE en el 40% de los cirróticos. Utilizando como prueba de referencia el PHES y utilizando como punto de corte del EncephalApp (tiempo apagado + tiempo encendido  $> 2DS$  del control) ( $> 190$  s tiempo apagado + tiempo encendido, AUC: 0,88) obteniéndose a partir de este valor un 80% de sensibilidad y 82% de especificidad, se determinó la presencia de EHE en el 35% de los pacientes (Tabla 3 y Figura 1).

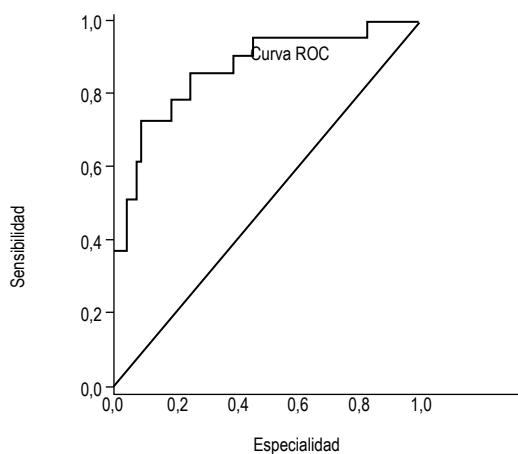
## DISCUSIÓN

La EHE forma parte del espectro de afectación neurocognitiva de la CH (SONIC) siendo su diagnóstico difícil a través de un examen clínico. Estudios recientes

han demostrado que el tratamiento de la EHE mejora el estado clínico del paciente así como su calidad de vida, sin embargo el tratamiento sin un diagnóstico preciso de EHE no es costo-efectivo eficiente.

El PHES que fue diseñado específicamente para el diagnóstico de EHE, evalúa diferentes aspectos de la función neurocognitiva como: velocidad psicomotriz, coordinación visual-motora y concentración<sup>(25)</sup>. El EncephalApp que no fue diseñado inicialmente para este propósito, es menos robusto como prueba diagnóstica para EHE.

Aunque el PHES es considerado como la prueba de referencia en la detección de EHE, en la práctica clínica habitual la prueba presenta algunas limitaciones como el tiempo de aplicación de la prueba, así como la necesidad, aunque según nuestra experiencia, esta es mínima, de familiarización del aplicador con el test. Todos los test de la batería del PHES están correlacionados con los resultados del EncephalApp con la medición de la velocidad psicomotriz, fundamentalmente con resultados como (TCN-A - TCN-B), igualmente



(Tiempo apagado + tiempo encendido  $> 2DS$  del control;  $> 190$  s) vs PHES (AUC, 0,88)

**Figura 1.** Curva ROC. Análisis del resultado EncephalApp.**Tabla 4.** Resultados de los componentes del PHES (TCN-A – TCN-B) y EncephalApp (tiempo encendido – tiempo apagado) en cirróticos con EHE vs. sin EHE.

	Control n=520	EHE n=28	No EHE n=52	Valor p
TCN-A – TCN-B	50,00 (20,00, 92,00)	72,00 (33,00, 123,00)	50,00 (25,00, 96,00)	<0,001
Tiempo encendido – tiempo apagado	11,58 (7,98, 14,20)	17,93 (13,0, 8,65)	13,47 (12,61, 8,29)	<0,001

EHE, Encefalopatía hepática encubierta; TCN-A, test de conexión numérica A; TCN-B, test de conexión numérica B.

ocurre con el EncephalApp y resultados de (tiempo Stroop encendido -tiempo Stroop apagado) (Tabla 4), indicando que algunos aspectos de los test con lápiz y papel y el EncephalApp se encuentran afectados en direcciones similares. Era de esperar que no existiese una perfecta concordancia en los resultados de ambos test, similares resultados refieren investigaciones como la de Allampati y Montagnese<sup>(19,26)</sup>.

Consideramos que es hora de reevaluar el diagnóstico de EHE utilizando solo una prueba diagnóstica como referencia. En diferentes países donde solo se aplicó el PHES no existe un consenso entre los investigadores, sobre todo en estudios multicéntricos acerca de cuáles son los test y puntos de corte de elección de los mismo para el diagnóstico de EHE por lo que sería adecuado valorar la aplicación de al menos dos pruebas diagnósticas simultáneamente para la detección de EHE<sup>(21,26,27)</sup>.

En conclusión, existe una elevada prevalencia de EHE no diagnosticada en pacientes cirróticos en nuestra población. Tanto el PHES como el EncephalApp presentan una buena validez en el diagnóstico de EHE en pacientes cirróticos.

**Declaración de conflictos de interés:** Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

**Financiamiento:** La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimos de lucro.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bajaj JS. Introduction and setting the scene: New Nomenclature of Hepatic Encephalopathy and American Association for the Study of Liver Diseases/European Association for the Study of the Liver guidelines. *Clin Liver Dis*. 2017;9(2):48-51. doi: 10.1002/cld.610.
- Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2012;55(4):1164-71. doi: 10.1002/hep.25507.
- Patidar KR, Thacker LR, Wade JB, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui MS, et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1757-63. doi: 10.1038/ajg.2014.264.
- Maldonado-Garza HJ, Vázquez-Elizondo G, Gaytán-Torres JO, Flores-Rendón AR, Cárdenas-Sandoval MG, Bosques-Padilla FJ. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Ann Hepatol*. 2011;10(Suppl.2):S40-4.
- Mina A, Moran S, Ortiz-Olvera N, Mera R, Uribe M. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res*. 2014;44(10):E92-9. doi: 10.1111/hepr.12227.
- Wunsch E, Szymanik B, Post M, Marlicz W, Mydlowska M, Milkiewicz P. Minimal hepatic encephalopathy does not impair health-related quality of life in patients with cirrhosis. A prospective study. *Liver Int*. 2011;31(7):980-4. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02465.x.
- Marić D, Klasnja B, Filipović D, Brkić S, Ruzić M, Bugarski V. Minimal hepatic encephalopathy in patients with decompensated cirrhosis. *Acta Clin Croat* 2011. *Acta Clin Croat*. 2011;50(3):375-80.
- Habior A, Kraszewska E, Goś-Zajac A, Gołębiowski M, Szułkowska-Hoser J, Niedzielska K. Minimalna encefalopatía u chorych z marskością wątroby – ocena metod diagnostycznych i częstości występowania. *Postepy Nauk Medycznych*. 2008;11:769-78.
- Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Hara N, Yoshikawa K, Tanaka H, et al. Factors contributing to the development of overt encephalopathy in liver cirrhosis patients. *Metab Brain Dis*. 2016;31(5):1151-6. doi: 10.1007/s11011-016-9862-6.
- Thomsen KL, Macnaughtan J, Tritto G, Mookerjee RP, Jalan R. Clinical and Pathophysiological Characteristics of Cirrhotic Patients with Grade 1 and Minimal Hepatic Encephalopathy. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146076. doi: 10.1371/journal.pone.0146076.
- Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011;106(9):1646-53. doi: 10.1038/ajg.2011.157.
- Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology*. 2009;50(4):1175-83. doi: 10.1002/hep.23128.
- Wang AJ, Peng AP, Li BM, Gan N, Pei L, Zheng XL, et al. Natural history of covert hepatic encephalopathy: An observational study of 366 cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. 2017;23(34):6321-9. doi: 10.3748/wjg.v23.i34.6321.
- Ampuero J, Simón M, Montoliú C, Jover R, Serra MÁ, Córdoba J, et al. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1483-9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.067.
- Amodio P, Del Piccolo F, Pectenò E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2001;35(1):37-45. doi: 10.1016/S0168-8278(01)00129-5.
- Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Pentassuglio I, Nardelli S, Moscucci F, et al. A Simplified psychometric evaluation for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(7):613-6. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.017.
- Torlot FJ, McPhail MJ, Taylor-Robinson SD. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(5):527-36. doi: 10.1111/apt.12199.
- Bajaj JS, Thacker LR, Heuman 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;3(58):1122-32. doi: 10.1002/hep.26309.
- Allampati S, Duarte-Rojo A, Thacker LR, Patidar KR, White MB, Klair JS, et al. Bajaj Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy Using Stroop EncephalApp: A Multicenter US-Based, Norm-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):78-86. doi: 10.1038/ajg.2015.377.
- 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):231-4. doi: 10.1007/s11011-012-9373-z.
- 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):1828-35. doi: 10.1016/j.cgh.2014.05.011.
- Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, et al. The animal naming test: an easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2017;66(1):198-208. doi: 10.1002/hep.29146.
- Shawcross DL. The changing face of hepatic encephalopathy: a projection for the next 5 years. *Clin Liver Dis*. 2016;8(6):156-9. doi: 10.1002/cld.603.

24. Padilla Ruiz MA. Tablas de normalidad de la población en Cuba para los test psicométricos utilizados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. *Rev Gastroenterol Peru.* 2016;36(1):29-34.
25. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2001;34(5):768-73. doi: 10.1016/s0168-8278(01)00026-5.
26. Montagnese S, Balistreri E, Schiff S, De Rui M, Angeli P, Zanus G, et al. Covert hepatic encephalopathy: agreement and predictive validity of different indices. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15756-62. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15756.
27. Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi Shahrezaei G, Afshar K, Rümke S, Barg-Hock H, et al. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut.* 2013;62(10):1497-503. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303262.

**Correspondencia:**

Maykel Alain Padilla Ruiz.

Hospital Universitario "Dr. Celestino Hernández Robau". Calle Cuba 100. Santa Clara, Villa Clara. CP 50100. Cuba.

E-mail: maykelpr@infomed.sld.cu