

PONTUAÇÃO PSICOMÉTRICA DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Dados da Normalização para a População Portuguesa

Marta PINHO, Rute CERQUEIRA, Bruno PEIXOTO

RESUMO

Introdução: A Encefalopatia Hepática Mínima (EHM) tem sido associada a alterações na qualidade de vida, capacidade de condução de veículos, ao aparecimento da forma explícita de Encefalopatia Hepática e a um pior prognóstico, incluindo um elevado risco de mortalidade. Neste contexto a detecção precoce desta condição permitirá a redução das suas consequências. A Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática (PPEH), consiste em cinco tarefas de fácil aplicação e cotação incluindo o Trail Making Test A e B, o Digit Symbol Test o Serial Dotting Test e o Line Drawing Test. O uso da PPEH é recomendado pela International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, para o diagnóstico e monitorização da EHM, desde que existam traduções e dados normativos locais. O objectivo do presente estudo foi a normalização da PPEH para a população Portuguesa.

Sujeitos e Métodos: Os testes que compõem a PPEH foram aplicados a 115 indivíduos são de quatro distritos do norte de Portugal. Variáveis como a idade, sexo, anos de escolarização e tipo de profissão foram estudadas em relação aos resultados obtidos através do teste t de Student e da correlação de Pearson. Para a construção das tabelas de normalidade utilizou-se a regressão linear múltipla.

Resultados: A idade e anos de escolarização, foram as variáveis independentes que mais se relacionaram com o desempenho nas cinco provas.

Conclusão: A disponibilização das tabelas de normalidade permitirá o diagnóstico de EHM em pacientes Portugueses com cirrose hepática através de um método objectivo e de referência internacional.

M.P.: Departamento de Psicologia- Neuropsicologia Clínica. Instituto Superior de Ciências da Saúde-Norte (CESPU, crl.). Gandra. Unidade de Investigação em Psicologia e Saúde (UniPSa).Porto. Portugal
R.C.: Serviço de Gastrenterologia. Hospital São Sebastião. Santa Maria da Feira. Portugal
B.P.: Departamento de Ciências. Instituto Superior de Ciências da Saúde-Norte. Gandra. Porto. Portugal

SUMMARY

PSYCHOMETRIC HEPATIC ENCEPHALOPATHY SCORE Normalization Data For The Portuguese Population

Introduction: The Minimal Hepatic Encephalopathy (MHE) has been associated to changes in life quality and in the aptitude to drive vehicles, to the appearance of an explicit form of Hepatic Encephalopathy and to a worst prognosis, including a high mortality risk. In this context, the early detection of this condition will lead to the reduction of its consequences. The Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) consists in five easily applicable and scored tasks including the Trail Making Test A and B, the Digit Symbol Test, the Serial Dotting Test and the Line Drawing Test. The use of the PHES is recommended by the International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, for the MHE diagnosis and monitorization, as long as local translations and normative data are available. The main objective of the present study is the PHES normalization for the Portuguese Population.

Subjects and Methods: The tasks that compose the PHES were applied to 115 healthy subjects from four districts of the north of Portugal. Variables like age, gender, education

years and the profession type were study in relation to the obtained results through the use of Student's t test and Pearson's correlation. In order to build the normality tables the linear regression was used.

Results: Age and education years were the independent variables more related to the performance on the five tasks.

Conclusion: The availability of the normality tables will allow the MEH diagnosis in Portuguese patients with hepatic cirrhosis using an objective and internationally recommended method.

Key Words

Minimal Hepatic Encephalopathy; Psychometric Hepatic Encephalopathy Score; Neuropsychological Assessment; Hepatic Cirrhosis

INTRODUÇÃO

A encefalopatia hepática (EH) é um síndrome neuropsiquiátrico que ocorre na sequência da falência hepato-celular aguda, sub-aguda ou crónica. Esta ampla definição é o reflexo de um largo espectro de manifestações sintomáticas relacionadas, por sua vez, com diferentes mecanismos patofisiológicos. Desde um ponto de vista neuropsiquiátrico, a EH pode manifestar-se desde ligeiras alterações de personalidade e do nível de alerta, passando por ligeiras alterações psicomotoras, até à apraxia e a xeris, semi-estupor e coma¹.

A encefalopatia hepática mínima (EHM), anteriormente conhecida como encefalopatia sub-clínica², é um quadro neurocognitivo associado à cirrose hepática e à hipertensão portal com circuitos porto-sistémicos², não detectável no exame neurológico de rotina^{2,3,4}. Contudo, através de uma avaliação neuropsicológica mais detalhada^{3,5,6}, ou do uso de técnicas electrofisiológicas ou de neuroimagem^{7,8,9}, as disfunções cerebrais que se encontram dissimuladas por uma função verbal relativamente preservada^{4,10}, são postas em evidência. De acordo com diversos estudos

^{5,11}, a prevalência de EHM em pacientes com cirrose hepática é extremamente alta, possui um alto valor prognóstico para o aparecimento de uma forma mais aberta e grave de EH¹² e acarreta sérias alterações capacidade de conduzir veículos^{10,13} e na qualidade de vida dos sujeitos^{3,5,14,15}. As alterações ao nível da atenção, do processamento visuo-espacial, psicomotor e visuo-prático, são os elementos que mais consistentemente têm sido associados à EHM^{3,14,16,17,18}.

Identificar e classificar a EH de acordo com quatro estádios é um procedimento comum. Entre os mais destacados critérios de classificação temos os critérios de *West-Haven*¹⁹ (Quadro 1). No entanto, apesar da utilização destes critérios permitir uma rápida gradação da EH, estes são pouco subtis, são marcados pela subjectividade, apresentam ainda falhas de consistência e de reprodutibilidade assim como, uma baixa capacidade prognóstica^{20,21}. Se a distinção entre o grau 0 e 1 dos critérios de *West-Haven*, já apresenta limitações devido á falta de especificidade dos sinais, a distinção entre a normalidade e a EHM é uma questão ainda mais problemática. O estádio 0 comporta as situações de

Quadro 1. Critérios de *West-Haven* para valorização da EH

Grau 0	Sem anomalias detectadas.
Grau I	Nível de alerta reduzido, euforia, ansiedade. Span atencional reduzido.
	Défices nas actividades de cálculo
Grau II	Letargia, apatia, desorientação temporal e espacial.
	Alterações evidentes de personalidade. Comportamento inapropriado.
Grau III	Sonolência e semi estupor. Confusão
	Desorientação severa.
Grau IV	Coma.
	Estado mental não testável.

normalidade neurocognitiva e as de EHM, pelo que, á falta de um critério objectivo para o diagnóstico desta condição, deparamo-nos com uma “área cinzenta” no espectro da EH²¹.

De acordo com o comité de especialistas da *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism* (ISHENM), a avaliação neuropsicológica é a metodologia de referência para a quantificação da afectação cognitiva resultante de variadas formas de encefalopatia, incluindo a EHM²². Neste contexto, a Pontuação Psicométrica da Encefalopatia Hepática (PPEH), é a bateria neuropsicológica mais utilizada na Europa e, de acordo com o mesmo comité, deverá ser utilizada no diagnóstico da EHM desde que existam normas locais para a sua aplicação e cotação²². A PPEH foi originalmente desenvolvida por Weissenborn e seus colaboradores²³ a partir do trabalho de Schomerus e Hamster²⁴. Esta pontuação provém da combinação dos resultados obtidos em cinco provas; Código, *trail making test* parte A e B, *serial dotting test* e o *line tracing test*. De acordo com os autores²³, a PPEH apresenta uma especificidade de 97,5% e uma sensibilidade de 100%, pelo que, associada à facilidade e rapidez de aplicação (aproximadamente 10 minutos), são factores que a permitem considerar como um meio de eleição no diagnóstico da EHM. O ponto de corte estabelecido para o diagnóstico de EHM é de -4 pontos²³, no entanto, o cálculo desta pontuação deve assentar em dados normativos para a população em questão. Actualmente existem dados normativos apenas para as populações Alemã²³, Espanhola²⁵ e Italiana²⁶, estando igualmente em curso o estudo normativo para a população Inglesa²². Neste contexto, o presente estudo tem como objectivo elaborar as tabelas de normalidade da PPEH para a população Portuguesa.

MÉTODOS

Participantes

Os testes que compõem a PPEH foram aplicados a uma amostra de conveniência, constituída por 115 indivíduos. Foi efectuada uma entrevista com base num questionário, no sentido de se identificarem os critérios de exclusão da amostra. Assim, foram excluídos indivíduos,

com um consumo de álcool diário superior a 50g nos homens e a 20g nas mulheres, com historial de patologia hepática, neurológica (degenerativa, vascular, traumática ou epiléptica) e psiquiátrica severa (psicose). A existência de qualquer alteração sensorio-motora constituiu factor de exclusão, assim como o uso de medicação psicotrópica.

Os sujeitos que compõem a amostra são funcionários de unidades de saúde, instituições de ensino, unidades fabris e familiares de utentes de unidades de saúde, dos distritos de Viana do Castelo, Braga, Porto e Aveiro. As características da amostra estão expressas na tabela 1. O tipo de profissão dos sujeitos foi considerada de forma dicotómica em *colarinho branco*, para profissões de índole predominantemente intelectual e, *colarinho azul* para profissões de natureza física.

Pontuação Psicométrica da EHA PPEH é composta por cinco testes que avaliam os aspectos neurocognitivos mais relevantes na EHM.

A prova do Código (CD) pertence á escala de inteligência de Weschler²⁷. Nesta prova o indivíduo deverá preencher quadrados vazios, com símbolos associados a números de 1 a 9. A chave de associação entre os símbolos e os números, encontra-se na parte superior da folha de respostas. Depois de realizar dez associações que servem de exemplo introdutório á prova, pede-se ao sujeito que preencha os quadrados o mais rapidamente possível e sem saltar nenhum. A pontuação directa obtida é o número de quadrados preenchidos em 90 segundos com os símbolos correctos. Esta é uma prova de destreza psicomotora que exige coordenação visuo-motora, rapidez de execução, organização perceptiva e persistência atencional.

O *Trail Making Test* é constituído por duas partes; a A (TMT A) e a B (TMT B). Na parte A, os sujeitos devem ligar de forma crescente os números de 1 a 25 que se encontram dispersos na folha. Aquando de um erro de ligação, interrompe-se o sujeito para que este corrija o erro e continue a ligação dos números. O resultado obtido é o tempo (em segundos) dispendido na realização da prova. No TMT B, é pedido aos sujeitos que liguem de forma alternada números (do 1 ao 13) e letras (do A ao L). Da mesma forma que na parte A, deve-se interromper o sujeito a quando de um erro de ligação, para que este o possa corrigir e continuar a prova. O resultado obtido é, mais uma vez, o tempo (em segundos) dispendido na realização da prova. O TMT A é uma prova que avalia a orientação visuo-espacial e a velocidade psicomotora, enquanto o TMT B surge como uma medida de atenção dividida e de flexibilidade cognitiva²⁰.

No *Serial Dotting Test* (SDT) é pedido aos sujeitos que, numa folha com 10 filas de 10 círculos cada, coloquem no menor tempo possível, um ponto no interior de cada círculo. Trata-se portanto, de um teste de

Quadro 2. Características da amostra

Idade (x/ DP)	41,89/ 13,04
Sexo (M/F)	45/ 70
Anos de Escolaridade (x/ DP)	9,85/ 4,46
Tipo de Profissão (Colarinho Azul/ Colarinho Branco)	53/ 62

velocidade motora²⁹. A pontuação obtida será o tempo necessário (em segundos) para completar a prova.

O *Line Drawing Test* (LDT), é um teste de velocidade e acuidade motora²⁹. Nesta prova, os sujeitos devem desenhar uma linha contínua entre duas linhas. Cada toque ou passagem dos limites ao longo do percurso, é contado como um erro. A pontuação obtida resulta da soma do tempo dispendido (em segundos) na realização da prova com, o número de erros¹².

PROCEDIMENTO

Previamente á aplicação dos testes que compõem a PPEH, foi administrado um breve questionário a todos os participantes, para recolha de informações relativas á idade, sexo, anos de escolarização, profissão e consumo diário de álcool. Todos os testes foram realizados na forma “papel e lápis” em sala fechada.

Nas instituições com comissão de ética foram pedidas as autorizações e, todos os sujeitos incluídos no estudo forneceram o seu consentimento informado.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi efectuada através do programa informático PASW *Statistics* 18.

Começou-se por estudar a distribuição dos resultados quanto á normalidade através do teste de Kolmogorov-Smirnov. A influência da idade, do sexo, dos anos de escolarização e do tipo de profissão, nos resultados obtidos em cada uma das provas da PPEH, foi analisada através do teste *t* de Student e da correlação de Pearson. Para a construção das tabelas de normalidade, recorreremos á regressão linear múltipla. A partir dos resultados obtidos na regressão linear múltipla, construímos as equações de distribuição de cada um dos testes de acordo com as variáveis independentes de forma a calcular a PPEH.

RESULTADOS

Os resultados obtidos nos testes que compõem a PPEH são apresentados no quadro 3.

A análise univariada, realizada através do teste *t* de Student e da correlação de Pearson, evidencia uma relação significativa de todas as variáveis independentes sobre os resultados obtidos nos testes (quadro 4.). A análise multivariada, efectuada mediante a regressão linear múltipla para cada um dos testes, evidenciou um efeito da idade e dos anos de escolaridade nas provas *Quadro 3. Resultados obtidos nos diferentes testes da PPEH*

CD (x/ DP)	40,85/ 14,91
TMT A (x/ DP)	42,74/ 26,33
TMT B (x/ DP)	90,2/ 58,13
SDT (x/ DP)	64,65/ 32,08
LTT (x/ DP)	118,93/ 42,73

CD, TMT A, TMT B e, isoladamente da idade nas provas SDT e LTT (Quadro 5). O sexo e o tipo de profissão, não demonstraram influência no desempenho nos diferentes testes. A partir da regressão linear múltipla foram extraídas as equações que permitem calcular os resultados esperados para determinada idade e anos de escolarização (Quadro 5). Seleccionamos de forma aleatória 30 casos da nossa amostra para cálculo da PPEH de acordo com as formulas extraídas, constatamos que os resultados obtidos oscilam entre os -3 e os +5 pontos, ou seja, nenhum ultrapassou o ponto de corte da pontuação.

DISCUSSÃO

Apesar de actualmente ainda não existirem medidas terapêuticas específicas para a EHM, o seu diagnóstico e monitorização, reveste-se de extrema importância quer pela alta prevalência¹² desta condição quer pelas implicações ao nível da qualidade de vida dos doentes com cirrose hepática^{3, 5, 14, 15}. Tal como anteriormente referido, a EHM afecta a capacidade de condução de veículos^{10, 13} aumentando o risco de acidentes³⁰, pelo que, a avaliação neuropsicológica constitui-se como um elemento essencial na avaliação do risco e na recomendação de alterações dos hábitos de vida destes doentes.

De acordo com a comissão nomeada pela ISHENM para rever o papel da avaliação neuropsicológica na EH, o uso da PPEH, permitirá uma abordagem clínica mais sistemática a estes doentes e facilitará a comunicação e comparação de dados entre estudos²². Ainda de acordo com esta comissão, este tipo de pontuação, por incluir diferentes domínios cognitivos, tende a relacionar-se de forma mais fiável com estado funcional dos pacientes²².

No presente estudo, a análise univariada relacionou todas as variáveis independentes com o desempenho nos diferentes testes que compõem a PPEH. Isto não significou que todas essas variáveis fossem preditivas para os resultados obtidos, ou seja, as diferenças obtidas relativamente ao sexo, poderiam ser explicadas por outros factores como a idade e anos de escolarização, facto que

Quadro 4. Análise univariada relativa à influência das variáveis independentes nos resultados obtidos nos testes.

	CD	TMT A	TMT B	SDT	LTT
Idade	-.72*	.64*	.64*	.51*	.57*
Sexo:					
Homem	47,04**	33,40**	71,47**	52**	104,49**
Mulher	36,87**	48,74**	102,24**	72,79**	128,21**
Anos de Escolaridade	.73*	-.61*	-.62*	-.51*	-.54*
Tipo de Profissão:					
Colarinho Azul	33,75***	54,75***	114,92***	77,60***	138,21***
Colarinho Branco	46,92***	32,47***	69,06***	53,58***	102,45***

* Correlação de Pearson significativa a um nível .01

** Teste t de Student com $p < .005$ *** Teste t de Student com $p = .000$

se confirmou através da análise multivariada. Assim, a idade e os anos de escolarização foram as únicas variáveis preditivas para cada uma das provas, à semelhança do verificado nos estudos normativos efectuados em Espanha²⁵ e em Itália²⁶. No entanto, ao contrário da experiência Espanhola e de acordo com a Italiana, a idade foi a única variável preditiva identificada na realização das provas SDT e LTT. Curiosamente, no estudo normativo alemão²³, os anos de escolarização não foram considerados. À semelhança do processo normalização Espanhol¹², o cálculo da PPEH num grupo aleatório de 30 sujeitos da nossa amostra não evidenciou a existência de pontuações inferiores ao ponto de corte da bateria, reforçando o carácter de normalidade neurocognitiva da amostra.

A partir das equações de regressão linear múltipla obtidas, poderemos calcular a pontuação final PPEH. Para isso, deve-se em primeiro lugar calcular o resultado

que determinado paciente, em função da idade e dos anos de escolarização, deveria obter (resultado esperado). Posteriormente, calculamos a diferença entre o valor efectivamente obtido na prova (resultado obtido) e o resultado esperado, dividindo pelo desvio padrão apresentado na tabela. Desta forma ficamos a conhecer o número de desvios padrão que diferem entre o resultado obtido e o resultado esperado. Cada desvio padrão é um ponto negativo e, de acordo com a versão original da bateria, o diagnóstico de EHM será feito com uma pontuação inferior a -4. No quadro 6, apresenta-se um exemplo de cálculo da PPEH, para um sujeito com cirrose hepática, com 53 anos de idade e 8 anos de escolarização. O resultado total obtido é de -5 pontos pelo que se conclui a presença de EHM neste paciente.

Quadro 5. Equações de regressão linear múltipla para o cálculo da pontuação em cada um dos testes da PPEH

TESTE	DP	FÓRMULA
CD	14,91	$51,48 - 0,452 \times \text{IDADE} + 1,423 \times \text{ANOS de ESCOLARIDADE}$
TMT A	26,33	$22,442 + 0,781 \times \text{IDADE} - 1,627 \times \text{ANOS de ESCOLARIDADE}$
TMT B	58,13	$45,533 + 1,764 \times \text{IDADE} - 4,052 \times \text{ANOS de ESCOLARIDADE}$
SDT	32,08	$39,216 + 0,701 \times \text{IDADE}$
LTT	42,73	$85,673 + 1,176 \times \text{IDADE}$

Quadro 7. Exemplo do cálculo da PPEH para um paciente com cirrose hepática, 53 anos de idade e 8 anos de escolaridade

TESTE	DP	FÓRMULA	Resultado Obtido	Resultado Esperado	PONTOS
CD	14,91	$51,48 - 0,452 \times 53 + 1,423 \times 8$	9	16	$16,2 - 9 / 14,91 = 0$
TMT A	26,33	$22,442 + 0,781 \times 53 - 1,627 \times 8$	93	52,2	$52,2 - 93 / 26,33 = -2$
TMT B	58,13	$45,533 + 1,764 \times 53 - 4,052 \times 8$	157	106,6	$106,6 - 157 / 58,13 = -1$
SDT	32,08	$39,216 + 0,701 \times 53$	110	76,4	$76,4 - 110 / 32,08 = -1$
LTT	42,73	$85,673 + 1,176 \times 53$	194	148	$148 - 194 / 42,73 = -1$
Pontuação Total: -5 Pontos					

CONCLUSÃO

A normalização da PPEH, com as correções para a idade e anos de escolarização, permite o uso de um método rápido, simples, económico, sensível e de referência internacional para o diagnóstico da EHM em pacientes Portugueses. Contudo, estudos futuros deverão apurar os valores de sensibilidade e de especificidade do ponto de corte adoptado (-4 pontos). Dever-se-á igualmente, ter em consideração os possíveis efeitos da aprendizagem no uso repetido da bateria.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. PEIXOTO B, PÉREZ JLA, ALVAREZ LL. Encefalopatía Hepática Mínima: Carcaterización y Diagnóstico Neuropsicológico. *Sinapse* 2007;1(7): 44- 50.
2. FERENCI P, LOCKWOOD A, MULLEN K, ET AL. Hepatic encephalopathy- Definition, Nomenclature, Diagnosis and Quantification: final report of the working party at ii th World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Hepatology* 2002; 35 (3): 716- 721.
3. TARTER RE, HEGEDUS A, VAN THIEL, DH. Neuropsychiatric sequelae of portal systemic encephalopathy: a review. *International Journal of Neuroscience* 1984; 24: 203- 216.
4. BLEI AT, CÓRDOBA J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1968-1976.
5. QUERO JC, HARTMANN IJC, HEULSTER J, HOP WCJ, SCHALM SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996; 24: 556-560.
6. MATTAROZZI K, CAMPI C, GUARINO M, STRACCIARI A.

Distinguishing between clinical and minimal hepatic encephalopathy on the basis of specific cognitive impairment. *Metab Brain Dis* 2005; 20: 243-249.

7. RIKKERS L, JENKO P, RUDMAN D, FEIDS D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978; 75: 462-469.

8. HASELER LJ, SIBBITT WL, MOTJTAHEDZADEH HN, REDDY S, AGARWAL VP, MCCARTHY DM. Proton MR spectroscopy measurement of neurometabolites in hepatic encephalopathy during oral lactulose Therapy. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1681-1686.

9. AMODIO P, MONTAGNESE S, GATTA A, MORGAN MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 243-267.

10. SCHOMERUS H, HAMSTER W, BLUNCK H, REINHARD V, MAYER K, DOLLE W. Latent portosystemic encephalopathy. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci* 1981 ; 26: 622-630.

11. DAS A, DHIMAN RK, SARASWAT VA, VERMA M, NAIK SR. Prevalence and natural history of subclinical encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol* 2001; 16: 531-535.

12. ROMERO-GÓMEZ M, BOZA F, SIERRA M, GARCÍA E, AGUILAR-REINA J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2718-2723.

13. WEIN C, KOK H, POPP B, OEHLER G, SCHAUDER P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004; 39:739-745.

14. GROENEWEG M, QUERO JC, BRUIJN I, HARTMANN IJC. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; 28: 45-49.

15. GROENEWEG M, MOERLAND W, QUERO JC, HOPWCJ KABBE, PF, SCHALM SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32: 748-753.

16. MCCREA, M, CORDOBA, J, VESSEY, G, BLEI, AT & RANDOLPH, C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996; 53: 758-763.

17. WEISSENBORN, K, HEIDENREICH, S, GIEWEKEMEYER, K, RUCKERT, N, HECKER, H . Memory function in early hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2003; 39: 320-325.

18. PANTIGA C, RODRIGO L, CUESTA M, LOPEZ L, ARIAS J. Cognitive deficits in patients with hepatic cirrhosis and liver transplant recipients. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2003 ; 15: 84-90.

19. CONN HO, LIEBETHAL MM. The hepatic coma syndromes and

lactulose. Baltimore. Williams and Wilkins 1979.

20. JALAN R, HAYES PC .Hepatic encephalopathy and ascitis. The Lancet 1997; 350, pg 1309

21. BAJAJ JS, WADE JB, SANYAL AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. Hepatology 2009; 50(6): 2014-2021.

22. RANDOLPH C, HILSABEC R, KATO A, ET AL. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. Liver International 2009; DOI:10.1111/j.1478-3231.2009.02009.x

23. WEISSENBORN K, ENNEN JC, SCHOMERUS H, RUCKERT N, HECKER, HARTMUT, H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. J Hepatol 2001; 34: 768- 773.

24. SCHOMERUS H, HAMSTER W. Neuropsychological aspects of portal systemic encephalopathy. Metab Brain Dis 1998; 13: 361-377.

25. ROMERO GÓMEZ M, CÓRDOBA J, JOVER R, ET AL. Tablas de normalidad de la población española para los tests psicométricos

utilizados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. Med Clin 2006; 127(7): 246-9

26. 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: 346-353.

27. WECHSLER D. Escala de inteligência de Wechsler para adultos (3rd Ed.) Lisboa. Cegoc Publicações Psicológicas 2007.

28. LEZACK MD. Neuropsychological Assessment (3rd ed.). New York, Oxford University Press 1995.

29. WEISSENBORN K. Diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy. Med Sci Monit 1999; 5 (3): 568-575.

30. ORTIZ M, JACAS C, CÓRDOBA J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. J Hepatol 2005; 42: S45-S53.

