

Cirrosis y encefalopatía hepáticas: consecuencias clínico-metabólicas y soporte nutricional

A. Mesejo, M. Juan y A. Serrano

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

Resumen

La cirrosis representa el estadio final de muchas enfermedades crónicas del hígado y se asocia con malnutrición en mayor o menor grado, con independencia de su etiología, sobre todo en los estadios avanzados. Su origen es multifactorial, pudiendo señalarse tres factores que contribuyen a ella: a) la limitación o disminución de la ingesta; b) la alteración de la digestión y absorción de nutrientes; c) la interferencia en el metabolismo de los nutrientes. Un pobre estado nutricional se asocia con un peor pronóstico de supervivencia. Si la malnutrición calórico-proteica (MCP) es un predictor independiente de mortalidad o solo un reflejo de la severidad de la insuficiencia hepática, es algo que está sujeto a controversia.

No hay consenso sobre cuales son los mejores criterios diagnósticos de MCP en la cirrosis. La evaluación de la malnutrición es extremadamente difícil puesto que muchos de los parámetros utilizados se afectan tanto por la enfermedad en sí como por los factores desencadenantes o etiológicos.

Las alteraciones metabólicas remedan un estado hiper-catabólico. Estos pacientes tienen una disminuida utilización y capacidad de almacenamiento de carbohidratos y un aumento del catabolismo proteico y graso, que conduce a la depleción de las reservas proteicas y lipídicas. Estas anormalidades, combinadas con un descenso en la ingesta y en la absorción de nutrientes, constituyen las bases de la MCP. La alteración metabólica más importante de los pacientes con enfermedad hepática avanzada es el cambio en el metabolismo de los aminoácidos. Los niveles plasmáticos de los aminoácidos de cadena ramificada (AARR) están disminuidos y los niveles de aminoácidos aromáticos (AAA) elevados, lo que tiene implicaciones terapéuticas.

Entre las consecuencias de las alteraciones estructurales en la cirrosis, destaca el desarrollo de encefalopatía hepática, definida como una alteración en la función del sistema nervioso central que refleja una serie de manifestaciones neuropsiquiátricas, neuromusculares y de conducta. Se debe a la incapacidad del hígado

LIVER CIRRHOSIS AND ENCEPHALOPATHY: CLINICAL AND METABOLIC CONSEQUENCES AND NUTRITIONAL SUPPORT

Abstract

Cirrhosis represents the final stage of many chronic liver diseases and is associated to more or less pronounced hyponutrition, independently of the etiology, particularly at advanced stages. Its origin is multifactorial, with three factors contributing to it: a) limitation or decrease of intake; b) impairment in nutrients digestion or absorption; and c) the interference with nutrients metabolism. A poor nutritional status is associated with a poor survival prognosis. Whether caloric-protein malnourishment (CPM) is an independent predictor of mortality or only a marker of the severity of liver failure is subject to controversy.

There is no consensus on which are the best diagnostic criteria for CPM in cirrhosis. Assessment of hyponutrition is extremely difficult since both the disease itself and the triggering or etiologic factors affect many of the parameters used.

Metabolic impairments mimic a hypercatabolic state. These patients have decreased carbohydrate utilization and storage capacity and increased protein and fat catabolism leading to depletion of protein and lipid reserves. These abnormalities together with decreased nutrients intake and absorption are the bases for CPM. The most important metabolic impairment in patients with advanced liver disease is the change in amino acids metabolism. The plasma levels of branched amino acids (BAA) are decreased and of aromatic amino acids (AAA) are increased, which has therapeutic implications.

Among the consequences of the structural impairments taking place in cirrhosis, we may highlight hepatic encephalopathy, defined as impaired central nervous system functioning that manifests as a series of neuropsychiatric, neuromuscular, and behavioral symptoms. These are due to the inability of the diseased liver to metabolize neurotoxins that accumulate in the brain affecting neurotransmitters and are attributed to the toxic effect of ammonium on the brain tissue.

Nutritional therapy brings benefits in the different stages of the disease. In the short term, it improves nitrogen balance, decreases the hospital stay, and improves liver function. In the long term, it decreases the incidence and severity of encephalopathy and improves quality of life. Supplementation with enteral nutrition may improve protein intake, decrease the frequency of hospitaliza-

Correspondencia: A. Mesejo.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17.
46010 Valencia.
E-mail: mesejo_alf@gva.es

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

enfermo para la metabolización de las neurotoxinas que se acumulan en el cerebro y que afectan a los neurotransmisores, atribuido al efecto tóxico del amonio sobre el tejido cerebral.

El tratamiento nutricional reporta beneficios en los diferentes estadios de la enfermedad. A corto plazo, mejoría del balance nitrogenado, descenso en la estancia hospitalaria y mejoría de la función hepática. A largo plazo, disminución de la incidencia y severidad de la encefalopatía y mejoría de la calidad de vida. La suplementación con nutrición enteral puede mejorar el aporte proteico, descender la frecuencia de hospitalización, mejorar el estado nutricional, la función inmune y la severidad de la enfermedad.

La restricción proteica no está indicada en la cirrosis compensada. Se recomienda una dieta conteniendo alrededor de 30 kcal/kg/d y 1,2 g de proteínas/kg/d. En la encefalopatía aguda puede necesitarse una restricción proteica temporal que no debe superar las 48 h y que debe minimizarse ya que, incluso en pacientes con EH, se obtienen mejores resultados sin una restricción proteica severa. La suplementación oral con AARR a largo plazo enlentece la progresión de la enfermedad hepática y prolonga la supervivencia y la calidad de vida. Se recomienda la suplementación con fibra o dietas con proteínas vegetales, que aportan alto contenido en fibra y menos AAA, o bien con proteínas lácteas además de una elevada relación calorías/nitrógeno.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:8-18)

Palabras clave: *Cirrosis. Encefalopatía hepática. Nutrición. Malnutrición.*

Malnutrición y cirrosis hepática

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica y difusa del hígado que altera su estructura y función. Desde el punto de vista histopatológico se define por la triada necrosis celular, fibrosis y nódulos de regeneración y las manifestaciones clínicas son independientes de su etiología, relacionándose más con el grado de disfunción hepática. Desde el punto de vista morfológico se distinguen tres tipos, micronodular, macronodular y mixta¹.

La cirrosis representa el estadio final de muchas enfermedades crónicas del hígado: hepatitis vírica, alcohol, medicamentos, obesidad mórbida, tóxicos, metales pesados o enfermedades autoinmunes. Aunque en los estadios iniciales el paciente puede estar asintomático, la historia natural muestra un progresivo desarrollo de ictericia, hipoalbuminemia, plaquetopenia, alteración del tiempo de protrombina y ascitis. Muchos pacientes sufren hemorragias gastrointestinales recurrentes por varices esofágicas. En los estadios avanzados, destacan los cambios en el estado mental y, en concreto, la encefalopatía hepática.

Prevalencia y causas de malnutrición en la cirrosis

La malnutrición está presente en pacientes con enfermedad hepática, tanto alcohólica como no alcohólica². Se ha constatado³ que la severidad de la enferme-

tion, and improve the nutritional status, the immune function and the disease severity. Protein restriction is not indicated in compensated cirrhosis. A diet containing about 30 kcal/kg/d and 1.2 g of protein/kg/d is recommended. In acute encephalopathy temporary protein restriction may be needed, which should not last longer than 48 h and be minimized since even in patients with liver disease better outcomes are obtained without obtaining severe protein restriction.

Oral supplementation with BAA slows the progression of liver disease and improves survival and quality of life. Supplementation should be done with fiber or diets with vegetable proteins, which bring high fiber content and less AAA, or either with dairy proteins in addition to a high ratio/nitrogen ratio.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:8-18)

Key words: *Cirrhosis. Hepatic Encephalopathy. Nutrition. Malnourishment.*

dad hepática correlaciona con la severidad de la malnutrición y el grado de ésta con el desarrollo de serias complicaciones como encefalopatía, ascitis y síndrome hepatorenal. Estos hallazgos son comunes a pacientes graves con patología aguda y a pacientes con cirrosis más o menos estable, remarcando que el grado de afectación hepática, no la etiología ni la agudeza de proceso, es el factor crítico en el desarrollo de las alteraciones nutricionales en los pacientes con enfermedad hepática.

Así pues, la malnutrición se asocia con la cirrosis con independencia de su etiología, sobre todo en los estadios avanzados. Se establece entre el 25-80% de los pacientes⁴, aunque esta prevalencia se ha calculado básicamente sobre datos antropométricos, debido a las dificultades inherentes a la valoración nutricional del paciente con cirrosis y puede inducir a error.

El origen de esta malnutrición es multifactorial, pudiendo señalarse tres factores que contribuyen a ella: a) la limitación o disminución de la ingesta; b) la alteración de la digestión y absorción de nutrientes; c) la interferencia en el metabolismo de los nutrientes. Es habitual la disgeusia o alteración del gusto, asociada con frecuencia a déficit de zinc y magnesio⁵. Una gran mayoría padecen síntomas gastrointestinales como anorexia (87%), saciedad precoz secundaria a la ascitis, náuseas (55%) y vómitos, que limitan la ingesta de nutrientes y conducen como resultado final a una disminución de peso (60%) y a la referida malnutrición⁴. Las náuseas,

saciedad precoz e incluso vómitos aparecen a menudo en el paciente cirrótico como manifestación de una cierta gastroparesia y dismotilidad intestinal. Además, las dietas para estos pacientes suelen ser deficientes en saborización y palatabilidad como resultado de la restricción de sodio necesarios para el control de ascitis y edema⁶. Durante la hospitalización, no es infrecuente periodos de ayuno prolongado y, cuando se reinicia la nutrición, se hace con importantes restricciones, particularmente proteicas. Asimismo, con la frecuente asociación en estos pacientes de diabetes mellitus e insuficiencia pancreática, pueden ser sometidos a una restricción añadida del aporte de carbohidratos y grasas, que sumado a lo anterior, reducen el aporte calórico-proteico global. Hay que resaltar que la malabsorción grasa con esteatorrea se ha descrito en un 40%, siendo severa (más de 30 g/d) en un 10%, normalmente causada por la ya citada insuficiencia pancreática concomitante. La colostasis asociada también provoca malabsorción grasa y de vitaminas liposolubles, que puede empeorarse con la administración de neomicina y su conocida acción sobre las vellosidades intestinales⁷. Los efectos secundarios de la medicación y dietas con excesiva restricción de proteínas y sodio, parece ser otra causa añadida importante de malnutrición.

El almacenamiento de glicógeno está afectado en la cirrosis avanzada como consecuencia de la hiperglucagonemia. Este descenso del glicógeno hepático estimula la neoglucogénesis que a su vez puede facilitar la pérdida de aminoácidos por el músculo para obtener energía y contribuir a la síntesis de glucosa. La presencia de hipertensión portal también facilita el desarrollo de un estado hipermetabólico con traslocación bacteriana y aumento de las citoquinas proinflamatorias⁸. Desafortunadamente, todos esos factores que conducen a la malnutrición del cirrótico son muy difíciles de controlar. Por ello, como veremos más adelante, cuando el paciente hospitalizado con descompensación aguda de su cirrosis es incapaz de cubrir al menos el 60% de sus necesidades calóricas en las primeras 24-48 horas, debe considerarse la administración de soporte nutricional artificial, enteral, parenteral o mixto.

Un pobre estado nutricional se asocia con un peor pronóstico de supervivencia, lo que se ha demostrado en pacientes con cirrosis descompensada y en aquellos subsidiarios de trasplante⁹. Si la malnutrición calórico-proteica (MCP) es un predictor independiente de mortalidad o solo un reflejo de la severidad de la insuficiencia hepática, es algo que está sujeto a controversia¹⁰.

Evaluación nutricional en la cirrosis

No hay consenso sobre cuales son los mejores criterios diagnósticos de MCP en la cirrosis. La evaluación de la malnutrición es extremadamente difícil en la enfermedad hepática puesto que muchos de los parámetros de laboratorio utilizados se afectan tanto por la enfermedad en sí como por los factores desencadenan-

Tabla I
Técnicas de evaluación nutricional en la cirrosis hepática

Método	Valorable	
	SÍ	NO
Proteínas viscerales plasmáticas		X
Linfocitos totales		X
Reacción de hipersensibilidad retardada		X
Índice creatinina/altura	X (con función renal normal)	
Técnicas de bioimpedancia	X (sin ascitis o edemas)	
Antropometría	X	
Valoración Global Subjetiva (VGS)	X	

tes o etiológicos. Las tradicionales técnicas de evaluación nutricional usadas con muchos pacientes y sujetos normales, no son aplicables a estos pacientes (tabla I).

Los niveles de proteínas viscerales, albúmina, prealbúmina y RBP (proteína unida al retinol), están alterados en el paciente con cirrosis con independencia de su estado nutricional y correlacionan mejor con la severidad de la propia enfermedad hepática que con la malnutrición¹. La evaluación del estado inmune incluye, como sabemos, linfocitos totales y prueba de hipersensibilidad retardada. Pero la linfopenia y la respuesta inmune alterada son comunes en la cirrosis, incluso en el paciente bien nutrido. Las mediciones antropométricas de los compartimentos graso y proteico-muscular de las extremidades superiores (pliegue tricípital y circunferencia media del brazo) han sido aceptados por muchos investigadores como la prueba más fiable para determinar la prevalencia de MCP en la cirrosis, aunque la valoración global subjetiva se ha utilizado en lugar de la antropometría y ha resultado también útil¹.

La determinación de la masa muscular por la prueba creatinina/altura solo es fiable con buena función renal¹¹. Sin embargo, todos ellos pueden afectarse en mayor o menor grado por la enfermedad en sí, la malnutrición o la retención de fluidos, por lo que son muy inespecíficos. Técnicas de evaluación como la bioimpedancia han demostrado ser más fiables en los pacientes sin ascitis o edema que en aquellos que la presentan y la medición de la masa celular corporal por dilución isotópica es más precisa pero nada útil para la clínica diaria, habiendo demostrado que la masa celular corporal está descendida incluso en los estadios precoces¹². Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, todas ellas son pruebas comúnmente utilizados para evaluar la existencia de malnutrición calórico-proteica en estos pacientes.

Patogenia de la malnutrición en la cirrosis

Además de los problemas en la ingesta y en la absorción de nutrientes, el aspecto más interesante e

importante de la malnutrición en la cirrosis es la presencia de serias alteraciones metabólicas que remedian un estado hipercatabólico similar a la sepsis o el trauma⁴. Aunque mediciones del gasto energético basal (GEB) en cirróticos no demuestran diferencias significativas respecto de controles sanos, cuando se expresa en kcal/kg/día¹³, la predicción del gasto energético por la ecuación de Harris-Benedict no es precisa en más del 50% de estos pacientes y la presencia de ascitis puede aumentar el GEB en un 10%¹⁴. Pero dado que la masa celular corporal está disminuida incluso en los estadios precoces de la cirrosis, el gasto energético por unidad de tejido metabólicamente activo es posible que esté aumentado.

Con independencia de las tasas absolutas de GEB, el tipo de combustible energético preferido por estos pacientes está alterado. Presentan un cociente respiratorio (RQ) significativamente más bajo que los controles tras una noche de ayuno, lo que indica que están utilizando un mayor porcentaje graso como energía, similar a lo que ocurre con un individuo normal tras 72 h de ayuno¹⁵. Tras una noche de ayuno, el metabolismo basal del paciente cirrótico es similar al individuo normal pero sin embargo, en estos, el gasto energético inicia a partir de aquí una fase adaptativa que provoca su descenso paulatino a lo largo de los días mientras que en el paciente cirrótico sigue normal o aumentado, lo que conduce a una progresiva y rápida disminución de masa muscular y masa grasa que conduce a malnutrición calórico proteica.

Estudios del metabolismo de los carbohidratos en la cirrosis han demostrado que la prevalencia de intolerancia a la glucosa es elevada¹⁵. Su patogénesis no está bien definida pero parece causada por una alteración a nivel del postreceptor intracelular, tanto en el hígado como en el músculo. Asociada a esta resistencia insulínica, hay un descenso en los niveles de glicógeno hepático y muscular y una precoz utilización de grasa y proteínas como fuente energética, manifestado por un bajo RQ. También se ha descrito una alteración del metabolismo lipídico. Los niveles de ácidos grasos y cuerpos cetónicos están aumentados, así como la producción de estos últimos⁴. Hay evidencia de un defecto en la capacidad de almacenamiento de ácidos grasos en forma de triglicéridos, lo que es probablemente debido a la inhibición de la lipoproteína-lipasa, y un descenso en la disponibilidad de glicerol-fosfato en el adipocito. Este desbalance entre la síntesis y el catabolismo graso provoca la depleción de las reservas en el tejido adiposo. Además, los niveles de leptina en los cirróticos están elevados de forma inapropiada para su masa grasa. Esta excesiva producción de leptina por el tejido adiposo podría ser en parte responsable del descenso del apetito y el aumento del GEB en estos pacientes.

Pero quizá la alteración metabólica más importante de los pacientes con enfermedad hepática avanzada es el cambio en el metabolismo de los aminoácidos. Las pérdidas urinarias de nitrógeno están aumentadas en el paciente cirrótico con función renal normal, lo que

sugiere un estado hipercatabólico, y el catabolismo de las proteínas está aumentado y no disminuye como respuesta a la nutrición.

En la cirrosis, los niveles plasmáticos de los aminoácidos de cadena ramificada (AARR) (leucina, valina e isoleucina) están disminuidos y los niveles de aminoácidos aromáticos (AAA) (fenilalanina, tirosina, triptófano) elevados. Este desbalance sérico de aminoácidos también se ve en sepsis y trauma y está probablemente mediado por una alteración en el balance entre insulina y otras hormonas reguladoras. Recientemente, el papel del músculo esquelético en el metabolismo de los aminoácidos ha ganado importancia. El músculo esquelético constituye el mayor órgano metabólico del cuerpo y consume activamente AARR que son usados para sintetizar glutamina y alanina. Estos aminoácidos son liberados a la sangre y captados por el hígado como sustratos para la neoglucogénesis hepática. La glutamina es un aminoácido transportador de amonio que es convertido a urea por el hígado y excretado por vía renal. En la cirrosis se produce una importante síntesis de glutamina por el músculo esquelético mientras que la síntesis de urea hepática se reduce. Esto conduce a un aumento en el consumo de glutamina renal, lo que puede constituir un mecanismo de ayuda para la eliminación de amonio por los riñones. Diferentes estudios han demostrado que los pacientes cirróticos con masa muscular esquelética disminuida son más propensos a desarrollar encefalopatía hepática¹⁶, lo que subraya la importancia de preservar la masa muscular esquelética en los pacientes cirróticos como medio para prevenir la encefalopatía crónica.

Así pues, las alteraciones metabólicas en la cirrosis se pueden resumir como sigue: los pacientes tienen una disminuida utilización y capacidad de almacenamiento de carbohidratos además de un aumento en el catabolismo de proteínas y grasas, lo que conduce a un estado catabólico crónico cuyo resultado es la depleción de las reservas proteicas y lipídicas. Estas anomalías, combinadas con un descenso en la ingesta y en la absorción de nutrientes, constituyen las bases de la MCP en los estadios avanzados de la enfermedad.

Una cuestión importante y no resuelta es a qué se debe este continuo estado catabólico en los pacientes cirróticos. Hay suficiente información para postular que este estado hipercatabólico está mediado por las citoquinas. Más específicamente, estos pacientes tienen niveles aumentados de TNF y de interleucinas 1 y 6 (IL1, IL6), con efectos catabólicos en músculo, tejido adiposo e hígado¹⁷. Se ha postulado como hipótesis un paso excesivo de endotoxinas producidas por las bacterias gram negativas a la sangre, debido a un aumento de la permeabilidad intestinal que permite el paso de dichas endotoxinas desde el intestino. Las endotoxinas provocarían la liberación de citoquinas y óxido nítrico (NO), que actuarían como mediadores del estado catabólico así como del estado hiperdinámico de los pacientes cirróticos¹⁸.

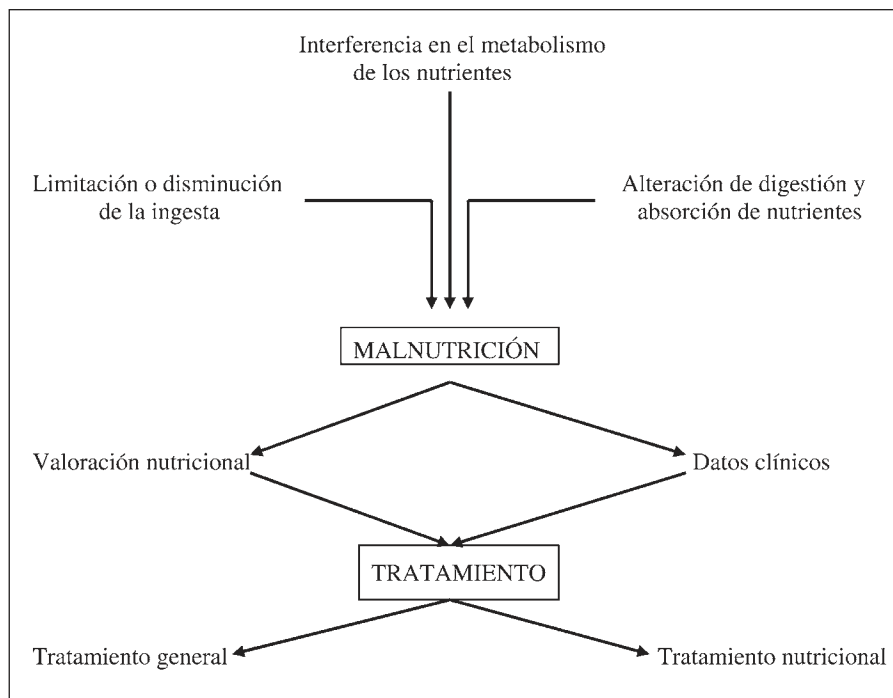


Fig. 1.—Algoritmo de diagnóstico y manejo de la malnutrición en la cirrosis hepática.

Consecuencias metabólicas y nutricionales

Las alteraciones estructurales en la cirrosis tienen dos importantes efectos: la alteración de la función hepatocelular y la hipertensión portal. Ambas son causa de importantes trastornos metabólicos que afectan al metabolismo energético, tanto hidrocarbonado como lipídico, síntesis proteica y trastornos hidroelectrolíticos y vitamínicos, además de otros efectos hormonales y de deficiente eliminación de compuestos de degradación. Entre las consecuencias que nos interesan destaca el desarrollo de encefalopatía hepática, que analizaremos más adelante, y de malnutrición calórico-proteica, que agravan la evolución natural de la enfermedad a corto y medio plazo³.

La desnutrición moderada o grave es común en pacientes con cirrosis y es un factor negativo en el pronóstico. Como hemos visto, su origen es multifactorial (fig. 1) y su manejo complejo, afectando a todos los principios inmediatos, macro y micronutrientes. Muy esquemáticamente sería como sigue¹:

a) Balance energético. La mayor parte de los pacientes cirróticos compensados suelen tener un metabolismo normal, un 15-20% son hipermetabólicos y un 15-20% hipometabólicos. La capacidad de almacenar glucógeno es menor en los cirróticos y la tasa de producción de glucosa y la glucogenolisis tras ayuno nocturno están reducidas. Existe una compensación parcial por el aumento de la gluconeogénesis³, pero este es un proceso que requiere energía que se obtiene, en parte, porque la concentración plasmática de ácidos grasos libres se duplica por el aumento de la lipólisis.

Todo ello contribuye a la depleción de la reserva grasa. Se ha constatado que la ingesta de cuatro a siete comidas poco copiosas diarias mejora el gasto energético, como veremos más adelante.

b) Hidratos de Carbono. La hipoglucemia no es demasiado frecuente en la cirrosis, salvo en estadios muy avanzados de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con cirrosis presentan hiperglucemia, casi el 70% intolerancia a la glucosa y entre 15-40% diabetes, hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina.

c) Grasas. En la cirrosis aumentan los ácidos grasos libres (AGL) en plasma. Junto con el aumento de las concentraciones plasmáticas totales de ácidos grasos, hay un descenso de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), probablemente por la alteración del metabolismo hepático de los ácidos grasos esenciales. La reducción de AGPI es proporcional a la gravedad del proceso y al grado de desnutrición, por lo que podría justificarse una suplementación dietética con AGPI.

d) Proteínas. El aumento en las necesidades proteicas se puede deber a la ya conocida dificultad para almacenar glucógeno y a la disminución de la glucogenolisis, lo que conlleva mayor neoglucogénesis con la consiguiente utilización energética de aminoácidos musculares y disminución de las reservas proteicas. Así, el catabolismo proteico está aumentado provocándose un balance nitrogenado negativo¹⁹. Está también disminuida la síntesis de proteínas plasmáticas (albúmina) y se constatan cambios en las concentraciones plasmáticas de aminoácidos con aumento de los aromáticos y disminución de los ramificados.

e) Vitaminas y minerales. Los micronutrientes se afectan por defectos en su almacenamiento hepático, en

el transporte y en las pérdidas renales. Hay déficit de vitaminas liposolubles, sobre todo si hay colostasis asociada, por inadecuada absorción y esteatorrea¹⁹. Las vitaminas hidrosolubles no se afectan tanto en la cirrosis, si no coexiste con alcoholismo, en el que habrá déficit de tiamina, piridoxina, folato, niacina y cianocobalamina. El balance mineral también puede estar alterado, con niveles elevados de cobre, sodio y potasio y déficit de zinc.

Encefalopatía hepática y malnutrición

La encefalopatía hepática (EH) puede definirse como una alteración en la función del sistema nervioso central debido a una insuficiencia hepática, reflejando una serie de manifestaciones neuropsiquiátricas, neuromusculares y de conducta que obedecen a múltiples causas y que están relacionadas con diferentes mecanismos fisiopatológicos²⁰. Están presentes tanto en la enfermedad aguda como en la crónica y son potencialmente reversibles.

Desde un punto de vista práctico, cabe indicar que la eficacia de los tratamientos para la EH no han sido bien evaluados por ensayos clínicos randomizados y bien diseñados, en parte por las dificultades para valorar la sintomatología neuropsiquiátrica, con espontáneas y frecuentes fluctuaciones de la conciencia y que pueden influenciarse por numerosos e inespecíficos factores clínicos concurrentes como son infección, hipoxemia, hemorragia gastrointestinal o alteraciones electrolíticas.

Fisiopatología

Se acepta que las sustancias nitrogenadas procedentes del intestino afectan a la función cerebral. Desde el punto de vista fisiopatológico, se produce un edema de los astrocitos que sufren la llamada astrocitosis de Alzheimer tipo II, que provoca un aumento de la presión intracraneal.

Aunque la patogenia de la encefalopatía hepática sigue estando controvertida, probablemente se deba a la incapacidad del hígado enfermo para la metabolización de las neurotoxinas que se acumulan en el cerebro y que afectan a los neurotransmisores¹⁶. Estos cambios se atribuyen al efecto tóxico del amoniaco sobre el tejido cerebral. El amonio es usualmente metabolizado por el hígado en urea a través del ciclo ornitina-citrulina-arginina, se excreta por la orina y en condiciones normales sus niveles plasmáticos son reducidos. En la cirrosis, sin embargo, dichos niveles están elevados ya que accede a la sangre como resultado de la alteración de la función hepática y/o del shunt porto-sistémico y de la inhibición del ciclo de la urea en el hígado. Una vez en el tejido cerebral, la metabolización del amonio por los astrocitos provoca alteraciones de la neurotransmisión que secundariamente afectan a la conciencia^{20,21}. El amoniaco interfiere el metabolismo energético cerebral por estimulación de la glucólisis e

inhibición del ciclo del ácido tricarbóxico, lo que favorece la formación de glutamato.

La evidencia actual confirma que el amonio es factor clave en la patogénesis de la EH^{21,22}, estando su nivel mas elevado en la vena porta. El amonio deriva de la actividad de la ureasa de las bacterias colónicas y de la desaminación de la glutamina en intestino delgado, siendo el sustrato clave para la síntesis de urea y glutamina en el hígado. En la enfermedad hepática aguda, el aumento de los niveles plasmáticos de amonio no se correlaciona directamente con el estado mental. En los pacientes con EH, está aumentada la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica para el amonio y los niveles cerebrales si que pueden correlacionarse con los niveles plasmáticos²³. Por eso, como la restricción proteica desciende los niveles de amonio plasmático, se ha usado para el tratamiento de la encefalopatía, aunque como veremos posteriormente, la restricción proteica permanente no está indicada en la mayoría de los casos.

Se ha postulado también que, además del amonio, compuestos naturales similares a las benzodiazepinas son ingeridos con la dieta y afectan al cerebro de los pacientes cirróticos, debido a un aumento en los receptores de benzodiazepinas²². También se han propuesto otras sustancias tóxicas, como los productos del metabolismo colónico bacteriano (ácidos grasos de cadena corta y mercaptanos), así como los fenoles derivados de los aminoácidos aromáticos, que inhibirían la respiración mitocondrial. A este respecto, en los años 70 se desarrolló la hipótesis de los falsos neurotransmisores, que propone que el desbalance de los aminoácidos plasmáticos en el paciente cirrótico causa un aumento de los neurotransmisores anormales cerebrales que conduce a la disfunción neurológica. Este desbalance incluye niveles plasmáticos disminuidos de AARR y elevados de AAA, postulándose que ese descenso de los niveles de AARR facilita el transporte de AAA a través de la barrera hematoencefálica. Basado en esta hipótesis, se desarrollaron fórmulas comerciales enriquecidas con AARR. Sin embargo, no se ha publicado ninguna prueba concluyente de la validez de esta hipótesis.

Es probable que sea la acción combinada de varios factores la responsable de los cambios fisiopatológicos de la EH y que, en conjunto, provocan un predominio de los sistemas inhibitorios que origina la depresión generalizada del sistema nervioso central.

Diagnóstico y manejo general

La existencia de enfermedad hepática aguda o crónica, de algún factor precipitante y/o de historia previa de EH, son elementos clínicos necesarios para el diagnóstico. Sin embargo, debe realizarse un diagnóstico diferencial con otros desórdenes metabólicos, infecciones, patología vascular intracraneal y/o lesión ocupante de espacio intracerebral, ya que todos ellos pueden presentar similar sintomatología neuropsiquiátrica. La detección de asterixis o fetor hepático son útiles pero

no específicos, aunque la ausencia de signos clínicos no excluyen el diagnóstico de EH²⁰.

Los niveles plasmáticos de amonio pueden ser útiles en la evaluación inicial cuando existe duda respecto de la etiología de la disminución de conciencia, pero no debe reemplazar el seguimiento clínico ya que no existe una clara relación entre los niveles de amonio y el riesgo de edema cerebral²⁴. El EEG no es específico para EH y su interpretación es variable.

El manejo general de la EH, con independencia del soporte nutricional, incluye^{20,25}:

- 1) Cuidados de soporte y fluidoterapia.
- 2) Identificación y tratamiento de los factores precipitantes.
 - a. Hemorragia gastrointestinal.
 - b. Infecciones.
 - c. Enfermedad renal y alteraciones electrolíticas.
 - d. Utilización de fármacos psicoactivos.
 - e. Estreñimiento pertinaz.
 - f. Excesiva ingesta proteica.
 - g. Deterioro agudo de la enfermedad de base (cirrosis).
- 3) Reducción de la carga de nitrógeno desde el intestino.
- 4) Evaluación de las necesidades para mantener una terapia a largo plazo.
 - a. Control de los potenciales factores precipitantes.
 - b. Elevada probabilidad de encefalopatía recurrente.
 - c. Necesidad de trasplante hepático.

Subtipos clínicos y clasificación

La principal forma de presentación en la cirrosis es el desarrollo de un estado confusional agudo que puede desembocar en coma (encefalopatía aguda). Frecuentemente se asocia con un factor precipitante, aunque la llamada encefalopatía recurrente puede acontecer sin éste e incluso el déficit neurológico puede no ser completamente reversible (encefalopatía persistente). En ocasiones, los cambios son tan mínimos que pueden pasar inadvertidos (encefalopatía subclínica)²⁰.

Se utilizan mayoritariamente dos clasificaciones para los pacientes con EH:

- 1) Criterios de West Haven²⁵:
 - Estadio 0: Ausencia de cambios detectables en la personalidad o en la conducta. Asterixis ausente.
 - Estadio 1: Discretas ausencias. Disminución de la atención. Hipersomnias, insomnio o inversión del ritmo vigilia-sueño. Euforia o depresión. Puede haber asterixis.
 - Estadio 2: Letargia o apatía. Desorientación. Conducta inapropiada. Lenguaje incoherente. Clara asterixis.

- Estadio 3: Gran desorientación. Comportamiento extraño. Estupor. Asterixis generalmente ausente.
- Estadio 4: Coma.

- 2) Evaluación con la Escala de Glasgow²⁵: aunque dicha escala no se ha evaluado de forma rigurosa para pacientes con EH, su utilización generalizada no solo en procesos estructurales cerebrales sino también en alteraciones metabólicas, justifica su utilización en EH aguda y crónica.

Soporte nutricional

Tratamiento nutricional en la cirrosis compensada

Se define como aquella que no presenta ascitis o encefalopatía. La primera evidencia de que la nutrición adecuada podía mejorar los resultados en pacientes con cirrosis se dio ya a mediados del siglo XX. Son pacientes que tienen un elevado riesgo de presentar desnutrición por lo que es fundamental utilizar técnicas de cribado para identificar a aquellos que se encuentran bajo riesgo nutricional importante. Un resumen del tratamiento nutricional en las diferentes fases de la cirrosis se expone en la tabla II.

El cirrótico compensado puede tener un aceptable estado nutricional, usualmente con niveles séricos de albúmina mayores de 3,5 g/dl y bilirrubina total menor de 1,5 mg/dl, así como suficiente apetito, por lo que con frecuencia puede recibir una dieta prácticamente normal, aunque hay que ser prudentes en la administración de sodio, hasta 2,5 g/día, para minimizar en lo posible la formación de ascitis o edemas.

El tratamiento nutricional reporta beneficios en los estadios avanzados de la enfermedad. Los beneficios a corto plazo están en relación con la mejoría del balance nitrogenado, el descenso en la estancia hospitalaria, y la mejoría de la función hepática^{26,27}. También se ha encontrado beneficios a largo plazo como disminución de la incidencia y severidad de la encefalopatía y mejoría del balance nitrogenado. La suplementación oral con dietas líquidas es a menudo difícil debido a la anorexia y otros síntomas gastrointestinales, aunque la nutrición oral suplementaria ha demostrado ser beneficiosa en pacientes seleccionados. Además, se ha visto en pacientes con cirrosis que la suplementación con nutrición enteral (NE) puede mejorar el aporte proteico, descender la frecuencia de hospitalización, mejorar el estado nutricional y la función inmune y, cuando el paciente precisa hospitalización, en aquellos que no pueden cubrir sus necesidades nutricionales en las primeras 48 h, la administración de NE ha demostrado mejoría en la estancia y en la severidad de la enfermedad²⁶. La NE a largo plazo no se ha estudiado con detalle en la cirrosis avanzada principalmente porque la colocación de gastrostomías está normalmente contraindicada en pacientes con ascitis.

Tabla II
Soporte nutricional en diferentes estadios de cirrosis hepática

- 1) Cirrosis sin encefalopatía:
 - No aplicar restricción proteica (1-1,5 g/kg/d).
 - Administrar carbohidratos complejos.
 - Dietas hipercalóricas (30-35 kcal/kg/d).
 - Comidas frecuentes (5-7/d) y no cuantiosas. Tentempié nocturno.
 - Restricción de agua si hay hiponatremia.
 - Restricción de sodio si hay ascitis o edemas.
 - Suplementación de polivitaminas, calcio, zinc y magnesio.
- 2) Cirrosis con encefalopatía aguda:
 - Restricción transitoria de proteínas (0,8 g/kg/d) el menor tiempo posible (48 h).
 - Pautar AARR con encefalopatía refractaria, intolerancia proteica o balance nitrogenado negativo.
 - Reiniciar aporte proteico normal (1-1,2 g/kg/d) precozmente.
 - Administrar elevada relación calórico/proteica (35 kcal/kg/d), enteral o parenteral.
 - Restricción del aporte hídrico si hay hiponatremia.
 - Restricción de sodio si hay ascitis o edemas.
- 3) Cirrosis con encefalopatía crónica:
 - Restricción proteica moderada (0,8-1 g/kg/d) y aporte proteico estándar.
 - Valorar la suplementación oral de AARR.
 - Favorecer la ingesta de proteínas de origen vegetal o lácteo y de fibra frente a proteínas de origen cárnico.
 - Comidas frecuentes (5-7/d) y poco copiosas. Tentempié nocturno.
 - Administrar elevada relación calórico/proteica.
 - Restricción de sodio si hay ascitis o edemas.
 - Restricción de agua si hay hiponatremia severa.
 - Suplementación de vitaminas y minerales a dosis estándar.

AARR: Aminoácidos de cadena ramificada.

En pacientes con ingesta oral espontánea, sin nutrición artificial, se ha constatado una estrecha correlación entre gravedad del proceso, ingesta calórica y mortalidad a los seis meses²⁸. Con ingestas < 1.000 kcal/d era del 90%; entre 1.000-1.500 kcal/d, del 50%; entre 2.000-3.000 kcal/d 20% y > 3.000 kcal/d próxima a cero. Se consideraba que la ingesta era realmente un marcador de la gravedad de la enfermedad más que un reflejo de la mortalidad. Sin embargo, otros estudios²⁹ contradicen la idea de que la ingesta voluntaria es solo un marcador de la severidad de la enfermedad y, con administración de nutrición enteral, obtienen mejores resultados en cuanto a parámetros nutricionales y mortalidad.

Hay consenso en que la restricción proteica no está indicada en la cirrosis compensada. Se recomienda una dieta conteniendo alrededor de 30 kcal/kg/d y 1,2 g de proteínas/kg/d. El paciente desnutrido, suele tolerar bien dietas incluso con 1,2-1,5 g/kg/d de proteínas sin presentar repercusión del tipo de encefalopatía y con

mejora del balance nitrogenado. Se puede iniciar con 0,7 g/kg/d, con aumentos progresivos. Solo si coexiste un importante shunt porto-sistémico debe procederse con más cautela.

Para pacientes con cirrosis moderada o compensada, una dieta bien balanceada será suficiente. En general, estos pacientes deben ingerir una dieta que proporcione cantidades suficientes de calorías, proteínas, vitaminas y minerales, aunque con estricto control. Deben ofrecerse alimentos frecuentes y en poca cantidad, para solventar los frecuentes problemas de náuseas y sensación de plenitud. Hay que tener en cuenta que la depleción de glicógeno hace recomendable la ingesta de entre 5-7 veces/día, con el menor descanso nocturno posible, para minimizar el catabolismo muscular nocturno³⁰. Los pacientes con cirrosis avanzadas deben recibir los alimentos convenientemente cocinados, dada la frecuencia de complicaciones infecciosas gastrointestinales que aumentan considerablemente la mortalidad³¹. Para los pacientes que desarrollan esteatorrea, debe limitarse la administración de LCT y aumentar la cantidad de SCT o MCT.

Si no se mantiene el peso corporal, pueden asociarse suplementos líquidos entre horas que completen la ingesta. Si a pesar de todo, sigue sin cubrirse las necesidades mínimas, se deberá administrar una NE, lo más precozmente posible, sin dejar que avance el estado de malnutrición. Inicialmente nocturna complementada con aportes dietéticos diurnos y, en último caso, completa. Podría darse en yeyuno si los vómitos y náuseas impiden una adecuada ingesta gástrica y, en casos excepcionales, nutrición parenteral.

Tratamiento nutricional en la cirrosis descompensada

Se define como aquella que presenta ascitis o encefalopatía. La albúmina plasmática usualmente es inferior a 3 g/dl y la bilirrubina total superior a 2-2,5 mg/dl. Los pacientes con encefalopatía pueden manifestar cambios del comportamiento, inversión de los patrones del sueño, incorrecta articulación de las palabras, desorientación o coma. Los episodios agudos de encefalopatía pueden presentarse intermitentemente en pacientes con cirrosis avanzada como resultado de infección, hemorragia gastrointestinal, deshidratación, alteraciones electrolíticas, sedantes, incumplimiento del tratamiento con lactulosa o estreñimiento severo. No es común que ocurra solo por ingesta de proteínas en cantidades superiores a las recomendadas por lo que debe buscarse otra causa. Sin embargo, cuando la causa de la encefalopatía no está clara, debe sospecharse transgresión dietética e incumplimiento terapéutico. Hay que tener en cuenta que además de la ingesta proteica, otra fuente de amonio es el gasto proteico en diferentes órganos.

En la encefalopatía aguda debe corregirse agresivamente el posible factor precipitante. Durante los episo-

dios agudos, puede necesitarse una restricción proteica temporal que usualmente no supera las 48 h y que debe minimizarse lo más posible. Debe administrarse el GEB x 1,2-1,3, con 1-1,3 g/kg/d de proteínas (pasadas las primeras 48 h), 30-40% de energía no proteica en forma de grasa y 60-70% de carbohidratos complejos^{30,32}. Se ha constatado que incluso en pacientes con EH se obtienen mejores resultados sin una restricción proteica severa. También se ha comprobado que la NE para muy corto plazo (3 días) no ha demostrado beneficiar al paciente cirrótico hospitalizado con encefalopatía.

Cuando el estado mental del paciente se normaliza y la causa de la encefalopatía ha sido identificada y tratada, debe restaurarse el tratamiento dietético con aporte suficiente de proteínas (1,2-1,5 g/kg/d). En contraste, en pacientes con encefalopatía crónica (básicamente en cirrosis terminal), el estado mental basal está frecuentemente alterado y debe mantenerse una cierta restricción proteica.

Es evidente que la desnutrición agrava el pronóstico y que las dietas con restricción proteica utilizadas de forma indiscriminada contribuyen a extender la desnutrición entre pacientes de riesgo, que probablemente no la desarrollarían si tuvieran ingestas adecuadas, por lo que es necesario discriminar adecuadamente las indicaciones de dicha restricción. Como norma general, solo debe establecerse en los pacientes con EH aguda hasta su resolución, lo más pronto posible, o en la EH crónica recidivante³³.

Así pues, una de las cuestiones más importantes en la práctica clínica, y objeto de controversia, es la cantidad y calidad de las proteínas requeridas en los pacientes con enfermedad hepática avanzada. Se sabe ahora que los requerimientos proteicos en los pacientes cirróticos son de 1-1,5 g/kg/d. Esta cantidad de proteínas es bien tolerada por muchos pacientes y solo aquellos con encefalopatía crónica intratable podrían necesitar una restricción proteica hasta 0,8 g/kg/d. A este respecto, se ha constatado recientemente³⁴ que el aporte de 1,2 g de proteínas/kg/d es seguro en pacientes con cirrosis y episodios de encefalopatía episódica y que la restricción proteica, incluso transitoria, no confiere ningún beneficio. Las fórmulas enriquecidas con AARR se han estudiado en pacientes cirróticos con encefalopatía y siguen siendo objeto de controversia. En trabajos clínicos randomizados han probado ser mejores que el placebo y similares a la lactulosa o la neomicina en el tratamiento de la encefalopatía, pero no está claro su beneficio frente a soluciones proteicas estándar³⁵. Sin embargo, estudios recientes^{36,37} resaltan que su suplementación oral a largo plazo enlentece la progresión de la enfermedad hepática y prolongan la supervivencia y la calidad de vida.

Los estudios que han preconizado el uso intravenoso de AARR en la EH son pocos, con muestras pequeñas y heterogéneas de pacientes y en diferentes estadios de EH. A pesar de ello, sugieren que su uso podría ser eficaz para tratar la EH aguda persistente y para prevenir los episodios recidivantes en pacientes con hepatopatía crónica avanzada¹⁹. Un meta-análisis de estudios que

comparan aminoácidos estándar frente a AARR en el tratamiento de la encefalopatía hepática, no muestran diferencia en su eficacia³⁸. Las guías de práctica clínica para enfermedades hepáticas de la ASPEN³³, restringen el uso de esas fórmulas a pacientes con encefalopatía refractaria que no responden al tratamiento médico habitual. En este escenario particular, puede alcanzarse un balance positivo de nitrógeno, a pesar de la restricción proteica, con el uso de estas fórmulas. Por todo ello, no se pueden obtener conclusiones definitivas de estos estudios, pero sin embargo en ninguno de ellos se ha demostrado o sugerido que su utilización sea perjudicial para la evolución de la EH, por lo que su administración puede estar indicada en aquellos pacientes cirróticos desnutridos y/o con grados avanzados de la enfermedad y/o con encefalopatía recurrente y/o con intolerancia proteica.

Los pacientes no críticos con encefalopatía crónica o recurrente pueden necesitar períodos prolongados de cierta restricción proteica dietética y recibir alrededor de 0,8-1 g de proteínas/kg/d. Paradójicamente, sin embargo, la restricción del aporte nitrogenado puede contribuir a la malnutrición y agravar el pronóstico¹⁰. Por otra parte, un balance positivo de nitrógeno puede tener efectos positivos en la encefalopatía favoreciendo la regeneración hepática y aumentando la capacidad del músculo para la eliminación del amonio. Por ello, el tratamiento nutricional incluye efectos intrínsecos de los propios componentes dietéticos así como efectos a largo plazo en los órganos cuya disfunción contribuye a la patogénesis de EH. En este sentido, como hemos visto, las formulaciones orales de AARR pueden proporcionar una fuente proteica mejor tolerada en pacientes con EH crónica e intolerancia proteica a la dieta.

El hipercatabolismo de la cirrosis sugiere una recomendación de 1-1,5 g de proteínas/kg/día³⁰, pero la administración de dosis adecuadas de nitrógeno es con frecuencia difícil, por la propia enfermedad y por la posible existencia de un cierto grado de encefalopatía crónica. Teniendo en cuenta que la tolerancia proteica depende también de su origen, siendo alta en la láctea, mediana en la vegetal y más pobre en la cárnica, se ha recomendado el abordaje de otros medios de manipulación dietética, como la suplementación con fibra o dietas con aporte proteico de origen vegetal, que aportan alto contenido en fibra y menos AAA, o bien con proteínas lácteas y/o la administración de una elevada relación calorías/nitrógeno³⁹. La fibra soluble es fermentada por el mismo mecanismo que la lactulosa y el alto contenido en fibra de la dieta vegetal mejora la función del colon, disminuye el tiempo de tránsito, aumenta el pH luminal y la excreción de amonio, aumentando así mismo las concentraciones plasmáticas de arginina y citrulina.

La preservación de la masa muscular esquelética parece ser beneficiosa para la prevención de la encefalopatía recurrente, quizá debido al papel del músculo esquelético en la eliminación de amonio vía síntesis de

glutamina. Dadas las anormalidades metabólicas descritas en la cirrosis, que producen un aumento del catabolismo y un descenso de la disponibilidad de la glucosa durante el ayuno, los alimentos ricos en carbohidratos pueden recomendarse, siempre que no coexista una intolerancia hidrocarbonada o aumento de la resistencia periférica a la acción de la insulina. Un tentempié al acostarse junto a 4-6 comidas diarias ha demostrado que proporciona un balance positivo de nitrógeno en los pacientes cirróticos⁴⁰. Si hay ascitis e hiponatremia, está indicada la restricción hídrica.

La deficiencia de zinc es común en estos pacientes, especialmente cuando se asocia con malnutrición, debido a un descenso en la capacidad de almacenamiento hepático. Debe considerarse su suplementación si los niveles plasmáticos están bajos o en los casos con disgeusia o alteración de la visión⁴¹. Puesto que el zinc es un cofactor en la síntesis hepática de urea desde el amonio, se ha postulado que los suplementos de zinc pueden mejorar la encefalopatía, aunque hay evidencias clínicas conflictivas sobre su eficacia como terapia para la encefalopatía hepática⁴². Parece que su administración mejora la actividad del ciclo de la urea en modelos experimentales de cirrosis y se ha constatado que su deficiencia puede ser un factor precipitante de encefalopatía²⁵, por lo que se recomienda su suplementación oral (220 mg/d).

Por último, respecto de las alteraciones vitamínicas¹, los niveles de vitamina E están bajos en el 47% de los cirróticos y el 59% tiene enfermedad metabólica ósea, principalmente osteoporosis y raramente osteomalacia. Puede coexistir un déficit de vitamina A debido a un descenso en la liberación desde el hígado. Además, los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ están habitualmente altos debido a un aumento en las transcobalaminas I y III pero, sin embargo, los niveles tisulares de Vitamina B₁₂ están depleccionados, con un descenso en la transcobalamina II.

Referencias

- Esteller Pérez A, González Gallego J. Nutrición en las enfermedades hepatobiliares. En: Gil A Ed. Tratado de nutrición. Tomo IV. Acción Médica, Madrid, 2005, pp. 907-57.
- Caregaro L, Alberino F, Samodio P y cols. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:602-609.
- Marsano L, Martin A, Randall H. Current nutrition in liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18:246-253.
- McCullough AJ, Tavill AS. Disordered energy and protein metabolism in liver disease. *Semin Liver Dis* 1991; 11:265-277.
- Madden AM, Bradbury W, Morgan MY. Taste perception in cirrhosis: its relationship to circulating micronutrients and food preferences. *Hepatology* 1997; 26:40-48.
- Quigley EM. Gastrointestinal dysfunction in liver disease and portal hypertension. Gut-liver interaction revisited. *Dig Dis Sci* 1996; 41:557-561.
- Thompson GR. Actions of neomycin on the intraluminal phase of lipid absorption. *J Clin Invest* 1971; 50:321-323.
- Muller MJ. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology* 1992; 15:782-794.
- Selberg O, Bottcher J, Tusch G y cols. Identification of high and low risk patients before liver transplantation. A prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997; 25:652-657.
- Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *Hepatology* 1996; 23:1041-1046.
- Pirlich M, Seiberg O, Boker K y cols. The creatinine approach to estimate skeletal muscle mass in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996; 24:1422-1427.
- Pirlich M, Schutz T, Spachos T y cols. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 2000; 32:1208-1215.
- Merli M, Riggio O, Romiti A y cols. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology* 1990; 12:106-112.
- Campillo B, Bories P, Pornin B y cols. Influence of liver failure, ascites and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis. *Nutrition* 1997; 13:613-621.
- Petrides AS. Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Rev* 1994; 2:2-18.
- Mullen KD, Webwe FL. Role of malnutrition in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1991; 11:292-304.
- Khoruts A, Stahnke L, McClain CJ y cols. Circulating tumor necrosis factor. Interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology* 1991; 13:267-276.
- Guarner C, Soriano G, Tomas A y cols. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993; 18:1139-1143.
- Jiménez Jiménez FJ, Montejo González JC, Núñez Ruiz R. Nutrición artificial en la insuficiencia hepática. *Nutr Hosp* 2005; 20(Supl. 2):22-24.
- Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:95-110.
- Norenberg MD. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16:245-253.
- Arias JL, Aller MA, Sánchez F y cols. The inflammatory bases of hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:1297-1310.
- Kramer L, Tribl B, Gebdo A y cols. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2000; 31:30-34.
- Donovan JP, Schafer DF, Shaw BW y cols. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet* 1998; 351:719-721.
- Blei A, Córdoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1968-1976.
- Cabré E, González-Huix F, Abad A y cols. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized trial. *Gastroenterology* 1990; 98:715-720.
- Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP. Long-term oral branched chain aminoacid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1990; 11:92-101.
- Mendenhall CL, Roselle GA, Gartside P y cols. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration cooperative studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19:635-641.
- Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J y cols. Short and long term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000; 32:36-42.
- Plauth M, Cabré E, Riggio O y cols. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25:285-294.
- Bran OS. Infectious complications of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 4:285-292.
- McCullough AJ. Malnutrition in liver disease. *Liver Transplant* 2000; 6(Supl. 1):85-96.
- ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *Liver disease. J Parent Enteral Nutr* 2002; 26(Supl.1):65-67.

34. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M y cols. Normal protein for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized trial. *J Hepatol* 2004; 41:38-43.
35. Fabbri A, Magrini N, Bianchi G y cols. Overview of randomized clinical trials of oral branched chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *J Parent Enteral Nutr* 1996; 20:159-164.
36. Marchesini G, Bianchi G, Merli M y cols. The Italian BCAA Study Group. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003; 124:1792-1801.
37. Muto Y, Sato S, Watanabe A, for the LOTUS group y cols. Effects of oral branched chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:705-713.
38. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS y cols. Parenteral nutrition with branched chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989; 97:1003-1042.
39. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A y cols. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med* 1993; 233:385-392.
40. Chang WK, Chao YC, Tang HS y cols. Effects of extra carbohydrate supplementation in the late evening on energy expenditure and substrate oxidation in patients with liver cirrhosis. *J Parent Enteral Nutr* 1997; 21:96-99.
41. Rubio C, González D, Martín-Izquierdo RE y cols. El zinc: oligoelemento esencial. *Nutr Hosp* 2007; 101-107.
42. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi GP y cols. Zinc supplementation and amino acid nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:1084-1092.