

Revisión

Importancia de la nutrición en enfermos con encefalopatía hepática

J. Jurado García¹, G. Costán Rodero¹ y A. Calañas-Continente²

¹Servicio de Aparato Digestivo. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Resumen

La desnutrición es una complicación frecuente que influye negativamente en el pronóstico del enfermo con cirrosis hepática. La disminución de la ingesta junto con la aparición de diversas alteraciones endocrino-metabólicas condicionan un estado hipercatabólico que precisa de un mayor aporte energético. Una de las complicaciones que puede aparecer en la fase de cirrosis descompensada es la encefalopatía hepática. El reconocido papel del amonio en la patogenia de la encefalopatía hepática ha condicionado durante muchos años una restricción en el aporte de proteínas de estos enfermos. Sin embargo, no existe evidencia de que una dieta baja en proteínas mejore el curso de la encefalopatía hepática y sí de que empeore el estado nutricional y favorezca la aparición de distintas complicaciones relacionadas con la desnutrición. En este trabajo, se revisa el uso de aminoácidos ramificados y de proteínas de diferente origen, probióticos y simbióticos, antioxidantes, L-Ornitina-L-Aspartato, acetyl-L-carnitina en enfermos con encefalopatía hepática.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:372-381)

DOI:10.3305/nh.2012.27.2.5517

Palabras clave: *Encefalopatía hepática. Desnutrición. Aminoácidos ramificados. Tratamiento nutricional. Proteínas.*

IMPORTANCE OF NUTRITIONAL SUPPORT IN PATIENTS WITH HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Abstract

Protein calorie malnutrition is frequently a complication in the chronic liver disease patient and is considered to be a negative prognostic factor. Anorexia and several other endocrine metabolic complications produce an hypermetabolic state that needs more caloric intake. Hepatic encephalopathy is one of the developments possible in patients with descompensated cirrhosis. The well-known role of ammonia in the pathogenesis of hepatic encephalopathy has determined a restriction in dietary protein along many decades. Nevertheless, there is no evidence about a low protein diet being better in the outcome of hepatic encephalopathy, it worsens, moreover, the nutritional status and helps in the development of many nutritional related complications. This article reviews the use of oral branched-chain amino acids and proteins of different sources, probiotics, synbiotics, antioxidants, oral L-Ornithine L-Aspartate and acetyl-L-carnitine in patients with hepatic encephalopathy.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:372-381)

DOI:10.3305/nh.2012.27.2.5517

Key words: *Hepatic encephalopathy. Malnutrition. Branched-chain amino acids. Nutritional support. Dietary protein.*

Abreviaturas

EH: Encefalopatía hepática.
ESPEN: Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo.
AAR: Aminoácidos ramificados.
LOLA: L-Ornitina-L-Aspartato.
RR: Riesgo relativo.

Correspondencia: Alfonso Calañas-Continente.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Secretaría de Endocrinología. Edificio de Hospitalización.
2.ª planta, módulo C.
Hospital Universitario "Reina Sofía".
Avda. Menéndez Pidal, s/n
14004 Córdoba. España.
E-mail: contentine@gmail.com

Recibido: 26-VI-2011.
1.ª Revisión: 25-IX-2011.
Aceptado: 28-IX-2011.

Introducción

La desnutrición calórico-proteica es frecuente en enfermos con cirrosis hepática de diferente etiología y con distintos grados de insuficiencia hepatocelular^{1,2}. La desnutrición puede aparecer en etapas precoces de la cirrosis. Se ha descrito en el 60 al 100% de los enfermos con cirrosis descompensada y en al menos el 20% de sujetos con cirrosis compensada³. Es más prevalente en enfermos alcohólicos y empeora el pronóstico de la enfermedad lo que se traduce en una disminución de la supervivencia, prolongación de la estancia hospitalaria, mayor morbilidad postrasplante y empeoramiento de la calidad de vida^{5,6}. La desnutrición se asocia con numerosas complicaciones en estos enfermos, como el sangrado de varices, ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal⁷.

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico de causa desconocida caracterizado por

disminución del nivel de conciencia, alteraciones del intelecto, cambios de la personalidad y modificación de la función neuromuscular, debido a la pérdida de la función metabólica hepática y que aparece en enfermos con cirrosis descompensada. Aunque la prevalencia de EH es variable, del 60 al 80% de los cirróticos tienen disfunción cognitiva cuando se analiza ésta específicamente y del 30 al 45% tienen EH franca⁸. El desarrollo de EH es un indicador de cirrosis descompensada y puede indicar la necesidad de un trasplante hepático.

La finalidad de esta revisión es comunicar la importancia del tratamiento nutricional en enfermos que desarrollan EH.

Historia natural de la cirrosis y de la encefalopatía hepática

La cirrosis es una enfermedad crónica caracterizada por destrucción y regeneración de las células parenquimatosas hepáticas, así como un aumento difuso del tejido conectivo que conduce a la desorganización de las arquitecturas lobular y vascular del hígado. Los nódulos de regeneración y septos fibrosos constituyen el sustrato morfológico de la enfermedad. En fases precoces, la cirrosis no tiene manifestaciones clínicas relevantes ya que éstas sólo aparecen cuando el organismo es incapaz de amortiguar los cambios hemodinámicos y las alteraciones metabólicas que se producen en la enfermedad. Es en esta fase de cirrosis descompensada cuando aparece la EH⁹.

La EH se produce como consecuencia de una pérdida de la función metabólica del hígado secundaria a una reducción importante del parénquima hepático funcionante ya sea aguda, como ocurre en el caso de las hepatitis fulminantes, o crónica, como ocurre en la cirrosis. En este último caso, la pérdida del parénquima hepático se asocia a la derivación, más o menos importante de sangre portal a la circulación sistémica a través de la circulación colateral. La insuficiencia hepatocelular, el cortocircuito portosistémico, la sepsis, el sangrado de varices y otros desencadenantes que contribuyen frecuentemente al desarrollo de EH se enumeran en la tabla I.

Tabla I
Factores desencadenantes de encefalopatía hepática

- Aumento de la carga nitrogenada: sangrado digestivo, exceso de proteínas en la dieta, estreñimiento.
- Desequilibrio hidroelectrolítico: hiponatremia, hipopotasemia, alcalosis metabólica, acidosis metabólica, hipoxia, hipovolemia.
- Fármacos: sedantes, opiáceos.
- Miscelánea: infección, cirugía, hepatopatía crónica descompensada, shunt portosistémico intrahepático transyugular, deficiencia de cinc, trombosis de vena portal o hepática.

*Modificado de Chadalavada et al.⁷.

El amonio es el principal factor neurotóxico implicado en la patogénesis de la EH. Puede alterar el paso de aminoácidos, agua y electrolitos a través de los astrocitos y neuronas; modificar el metabolismo de los aminoácidos y la utilización energética cerebral.

Habitualmente el amonio se produce en el tubo digestivo por la degradación bacteriana de aminoácidos, aminas, purinas y urea. Los enterocitos también convierten la glutamina en glutamato y amonio vía glutaminasa. Un hígado sano aclara casi todo el amonio venoso portal convirtiéndolo en urea o en glutamina evitando la entrada en la circulación sistémica.

La distorsión de la arquitectura hepática que aparece en los cirróticos hace que se pierda la función detoxificadora del hígado y que las sustancias tóxicas (principalmente manganeso y amonio) puedan atravesar la barrera hematoencefálica e interferir en la transmisión sináptica¹⁰.

La depleción de la masa muscular también contribuye a la hiperamoniemia al ser el músculo es el principal tejido extrahepático para la retirada de amonio.

Otros factores neuroquímicos relacionados con el desarrollo de la EH que pueden cambiar la morfología y función de los astrocitos son: radicales libres de O₂, péptidos opioides, óxido nítrico, citocinas inflamatorias, neurotransmisores serotoninérgicos, falsos neurotransmisores (tiramina, octopamina, b-feniletanolaminas), ácidos grasos de cadena corta, mercaptanos, antioxidantes endógenos, neuroesteroides y manganeso¹¹⁻¹³.

Desde hace algunos años existe un sistema estandarizado que agrupa la EH en tres tipos¹⁴: la tipo A, en la que la EH aparece en el contexto de un fallo hepático agudo en el que además de la pérdida de parénquima hepático existe un importante edema cerebral con especial relevancia en el curso clínico; la tipo B, que aparece en enfermos que desarrollan comunicaciones portosistémicas sin daño intrínseco hepático asociado y, finalmente, la tipo C, en cirróticos con hipertensión

Tabla II
Clasificación de la encefalopatía hepática

Tipo A

- Encefalopatía asociada a fallo hepático agudo.

Tipo B

- Encefalopatía hepática secundaria a shunt portosistémico sin daño intrínseco hepático.

Tipo C

- Encefalopatía hepática asociada a cirrosis, hipertensión portal o shunt portosistémico.
 - Encefalopatía hepática episódica.
 - Precipitada.
 - Espontánea.
 - Encefalopatía hepática crónica.
 - Leve.
 - Grave.
 - Encefalopatía hepática mínima.

*Modificado de Ferenci et al.¹⁴.

Tabla III
Estadios clínicos de la encefalopatía hepática

Grado I: Confusión leve, cambio de humor, conducta inapropiada, déficit de atención, dificultad para elaborar ideas, irritabilidad, alteraciones del ciclo sueño-vigilia

Grado II: Somnolencia, gran dificultad para practicar tareas mentales, cambio marcado de la personalidad, desorientación temporal.

Grado III: Dormido, aunque se le puede despertar, imposibilidad de realizar tareas mentales, desorientación en tiempo y espacio, amnesia, habla ininteligible, agitación psicomotriz.

Grado IV: Coma.

*Modificado de Conn et al.¹⁵

portal o comunicación portosistémica, y que se puede subdividir, según su forma de presentación, en: EH episódica (asociada o no a un factor precipitante), EH persistente y EH mínima, sin signos evidentes de disfunción cerebral y sólo detectable mediante pruebas neuropsiquiátricas (tabla II).

Aunque la EH es un proceso continuo, se han propuesto diferentes métodos para evaluar el grado o la fase evolutiva de los episodios encefalopáticos. Para clasificar la gravedad, se propusieron los criterios de West Haven¹⁵, que tratan de cuantificar el nivel de conciencia, la capacidad intelectual y el comportamiento del enfermo. Según este método, la EH se clasifica en 4 estadios, que van desde la confusión leve con mínimas alteraciones de la personalidad (estadio I) hasta el coma (estadio IV) (tabla III).

Desnutrición y valoración del estado nutricional en enfermos con cirrosis hepática

Etiología de la desnutrición en la enfermedad hepática avanzada

La desnutrición en la hepatopatía avanzada es compleja y multifactorial. La disminución de la ingesta quizá sea el factor más importante. Es muy evidente en el caso de enfermos alcohólicos, aunque puede aparecer también en cirróticos de cualquier otra etiología. Estos enfermos desarrollan anorexia y ascitis responsables, en parte, de la saciedad precoz. El tratamiento prolongado con diuréticos y laxantes interfiere en la absorción de nutrientes. Los déficit vitamínicos, sobre todo los del complejo B, pueden producir problemas neurológicos y la falta de otros micronutrientes, como el cinc, alteraciones del gusto¹⁶.

Otros factores que contribuyen a la desnutrición son la insuficiencia pancreática exocrina y la malabsorción que producen esteatorrea, déficit de absorción de calcio, de vitaminas liposolubles y de sales biliares así como enteropatía pierde proteínas. Los fármacos utilizados para la prevención o tratamiento de la EH (lactulosa, neomina) también contribuyen a la malabsorción¹⁶.

Estos enfermos presentan un estado hipercatabólico que afecta al metabolismo de los distintos macronutrientes. Existe, por un lado, una disminución de las proteínas de síntesis hepática (albúmina, proteínas de transporte, factores de coagulación, etc...) y, por otro, un aumento del catabolismo proteico. Además, la proporción entre aminoácidos aromáticos y ramificados, se encuentra alterada a favor de los primeros.

El mayor riesgo de desarrollar diabetes o hiperglucemia está justificado por la alteración en las concentraciones de las hormonas implicadas en el metabolismo glucídico (hiperinsulinemia e hiperglucagonemia), la resistencia periférica a la insulina y el desarrollo de intolerancia hidrocarbonada. Para cubrir las necesidades energéticas del organismo se produce una mayor movilización de las grasas (lipólisis) a expensas de hormonas catabólicas (glucagón, cortisol, hormona de crecimiento...), con aumento de ácidos grasos libres, deficiencia de ácidos grasos esenciales y descenso de la síntesis de apoproteínas¹⁶.

Valoración del estado nutricional del enfermo con enfermedad hepática avanzada

Antes de establecer cualquier actuación nutricional es necesario conocer el grado de desnutrición de estos enfermos. No es algo sencillo pues, gran parte de los parámetros utilizados de forma rutinaria para el diagnóstico nutricional están condicionados por la presencia de la propia enfermedad hepática. La evaluación clínica sigue siendo fundamental y debe incluir un estudio de la ingesta alimentaria y de los factores que condicionan la desnutrición.

La medida de la fuerza de prensión de la mano mediante dinamometría (*handgrip*) se considera la mejor técnica para evaluar desnutrición y predecir complicaciones relacionadas con la misma en estos enfermos¹⁷. Otras mediciones antropométricas, como las de pliegues cutáneos y circunferencias también serían útiles. Menos fiable resulta el peso corporal, el porcentaje de pérdida de peso y el índice de masa corporal ya que se alteran por complicaciones como la ascitis, los edemas y/o por el tratamiento de las mismas. La impedanciometría convencional es menos valorable si existe ascitis. Los niveles de prealbúmina, albúmina y transferrina no sólo reflejan el estado nutricional sino también el grado de función hepática. Los valores bajos de vitamina A, calcio, cinc y magnesio están fuertemente influenciados por la hipoalbuminemia. Los parámetros inmunológicos pueden alterarse en presencia de infecciones y por el uso de determinados fármacos.

Requerimientos energéticos y vías de alimentación

El aporte energético deberá adaptarse a la situación clínica del enfermo. Los requerimientos están aumen-

Tabla IV
Recomendaciones nutricionales en la cirrosis hepática

- Aporte calórico: 30 a 35 kcal/kg/día.
 - Hidratos de carbono: 50 a 60%.
 - Proteínas: 20 a 30% (1 a 1,5 g/kg/día).
 - Grasas: 10 a 20%.
- Evitar restricciones alimentarias innecesarias.
- Dieta baja en sodio (menos de 2 g/día) en casos de ascitis y/o edemas.
- Hacer entre 4 y 6 tomas al día, incluyendo una antes de dormir rica en hidratos de carbono.
- Suplementar vitaminas (A,D, E y K), cinc y calcio si es necesario.
- Ajustar al máximo el tratamiento de la encefalopatía: si presenta intolerancia a las proteínas, considerar aumentar las proteínas de origen vegetal, lácteas y los aminoácidos de cadena ramificada.
- Aportar alimentos adecuados para favorecer la masticación y deglución.
- Prohibición del alcohol.

*Modificado de Plauth et al.¹⁸.

tados y será necesario hacer una vigilancia estrecha de la glucemia plasmática, de los problemas malabsortivos e incrementar el aporte de proteínas (tabla IV)¹⁸.

La ingesta oral debe potenciarse en todos los enfermos. La mayor parte de los enfermos con cirrosis estable toleran adecuadamente una alimentación oral sin restricciones. Se recomienda hacer una ingesta variada y equilibrada, que incluya todos los grupos alimentarios, distribuida en seis comidas al día, incluyendo una toma antes de acostarse, preferentemente de alimentos ricos en hidratos de carbono¹⁹. Deben evitar la toma de bebidas alcohólicas y restringir la ingesta de sal⁸. Cuando el enfermo no es capaz de alcanzar la ingesta recomendada se recomienda suplementar su alimentación con nutrición enteral por vía oral o mediante sonda nasogástrica si fuese necesario¹⁸ ya que esta opción nutricional no ha demostrado que precipite la EH, empeore la ascitis o cause hiponatremia en cirróticos estables. Las preparaciones enterales suelen ser fórmulas poliméricas, pudiendo ser útiles las de alta densidad calórica en caso de ascitis o edemas. La existencia de varices esofágicas, en ausencia de sangrado, no contraindica la utilización de nutrición enteral por sonda nasogástrica²⁰⁻²³. La gastrostomía endoscópica percutánea presenta riesgos y complicaciones por lo que no está indicada en estos enfermos. La nutrición parenteral es una opción menos deseable que debe reservarse sólo para aquellos enfermos en los que la nutrición enteral no consiga los objetivos nutricionales o en los que esté contraindicada. Debe considerarse en enfermos con tubo digestivo no funcionando y EH avanzada con compromiso de los reflejos deglutorio y tusígeno. Se recomiendan fórmulas nitrogenadas estándares, salvo en el caso de EH. La distribución de glucosa/grasa se aconseja que sea del 60 al 70%/30 al 40%, sin

poder recomendar un tipo de emulsión lipídica frente a otro. Es fundamental el control estricto de glucemia, triglicéridos y electrolitos²⁴. Sin embargo, la nutrición enteral puede estar menos indicada que la parenteral en enfermos con shunt portosistémico, al poder empeorar potencialmente la hiperamonemia ya que el metabolismo de los aminoácidos en la mucosa del intestino delgado puede ser una fuente importante de amonio portal no totalmente eliminable por lactulosa o antibióticos²⁵. No disponemos de estudios sistemáticos que comparen el uso de la nutrición enteral o parenteral en enfermos con cirrosis y EH²⁴.

Recomendaciones nutricionales en enfermos con encefalopatía hepática secundaria a cirrosis

Como se ha comentado previamente, la situación hipercatabólica de estos enfermos condiciona unos aportes nutricionales especiales. A continuación se desarrollan brevemente aquellos nutrientes de especial relevancia en el tratamiento nutricional de la EH.

Prevención del ayuno

Las ingestas pequeñas y frecuentes son mejor toleradas en la cirrosis²⁶. Es especialmente importante el consumo a la hora de ir a dormir, ya que los enfermos con cirrosis desarrollan un catabolismo tras el ayuno. Owen et al.²⁷, demostraron que tras un ayuno nocturno estos enfermos tienen un marcado descenso de la oxidación de glucosa con un aumento del catabolismo de la grasa y de las proteínas. Esta modificación del patrón de oxidación de macronutrientes es similar a la que se produce en sujetos sanos tras 2 ó 3 días de ayuno. Para evitar este fenómeno nocturno, se ha recomendado el consumo de suplementos calóricos antes de ir a dormir¹⁸.

Yamanaka-Okumura et al.²⁸, demostraron en un estudio aleatorizado y controlado que una colación al final de la tarde evitaba el deterioro en medidas subjetivas de salud global y mental a los 6 meses en enfermos con cirrosis. Así, la suplementación nocturna puede prevenir la progresión de la desnutrición a expensas de la grasa y proteína corporales. Sin embargo, todos estos efectos se han observado en estudios a corto plazo.

En enfermos con EH mínima el desayuno mejora las pruebas cognitivas aunque no el nivel de salud de los enfermos²⁹.

La recomendación actual es que los enfermos con cirrosis deberían realizar idealmente 5 tomas al día para prevenir un balance nitrogenado negativo y posiblemente contribuir a la mejora de su función cognitiva.

Aporte proteico

El aspecto más importante del tratamiento de la EH es identificar precozmente el factor precipitante y eli-

minarlo. Una vez identificado, el objetivo del tratamiento nutricional es aportar los nutrientes adecuados para garantizar la disponibilidad de sustratos específicos no sólo para la síntesis proteica y calórica, sino también para garantizar una supervivencia y funcionalidad normales del hepatocito. La pérdida de regulación hepática del metabolismo proteico juega un papel muy importante en la mortalidad de los enfermos con hepatopatía.

Parece lógico pensar que la disminución de la ingesta de productos que incrementan la producción de amonio a nivel intestinal, como las proteínas, sería beneficiosa. El concepto de que las proteínas dietéticas pueden inducir EH se basa en que el tubo digestivo es la principal fuente de amonio, que es producido por bacterias del colon a partir de las sustancias nitrogenadas ingeridas. Sin embargo, el hecho de que grandes cantidades de proteínas puedan desencadenar la EH³⁰ no implica que la restricción proteica mejore el curso de la misma, en parte debido a la participación de diferentes órganos en el metabolismo del amonio, como el riñón y el músculo esquelético (segundo tejido más importante en el metabolismo del amonio). La restricción proteica en la EH aumenta el catabolismo muscular, la liberación de aminoácidos, los niveles séricos de amonio y empeora la EH.

Desconocemos con exactitud qué cantidad de proteínas garantiza un balance nitrogenado estable en el cirrótico, pero sí sabemos que el hipermetabolismo proteico asociado a esta enfermedad condiciona que este balance se mantenga sólo a expensas de un aumento en la ingesta de proteínas con respecto a individuos sanos o con otras patologías. Las guías actuales de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) recomiendan un aporte proteico de 1,2 a 1,5 g/kg/día en enfermos cirróticos sin EH^{18,31}.

La EH es una entidad heterogénea. Clásicamente, la restricción proteica ha sido la terapia de elección. Sin embargo, trabajos recientes han demostrado que esta práctica no sólo no mejora el cuadro clínico sino que empeora la desnutrición del enfermo. Así, en un estudio se comparó la evolución de 71 enfermos con hepatitis aguda alcohólica grave, 28% con EH en el momento de la inclusión, y se aleatorizaron a recibir tratamiento con prednisona (40 mg/día) o a nutrición enteral total, sin diferencias en la proteína ingerida. El periodo de tratamiento fue de 28 días y los enfermos fueron seguidos durante 1 año. La mortalidad en la fase de tratamiento fue similar en ambos grupos aunque más precoz para el grupo que recibió nutrición enteral. Durante el año de seguimiento los tratados con corticoides tuvieron una mortalidad mayor (37% vs 8%; $p = 0,04$). La evolución de los enfermos que presentaron EH en el momento de la inclusión no fue peor que la del resto²¹.

Córdoba et al.³², investigaron los efectos de la restricción proteica en enfermos hospitalizados por EH aleatorizados a una dieta normoproteica (1,2 g/kg/día) o a una baja en proteínas (0,7 g/kg/día). Si bien es cierto que no se produjeron diferencias en cuanto a la evolu-

ción clínica de la EH, el grupo aleatorizado a la dieta baja en proteínas experimentó un mayor catabolismo proteico (4,1 g/kg/día vs 2,5 g/kg/día; $p = 0,04$). La dieta normoproteica en estos enfermos se puede administrar con seguridad mientras que su restricción contribuye a empeorar el estado nutricional de los enfermos con hepatopatía avanzada.

En 2009, Les et al.³³, comunicaron los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en el que se compararon enfermos cirróticos con al menos un episodio de EH previo a la inclusión y que recibieron una dieta con idéntico aporte calórico (35 kcal/kg/día), pero variable cantidad de proteínas (1 a 1,2 g/kg/día rica en aminoácidos ramificados —AAR— vs 0,7 g/kg/día) seguidos durante 1 año. El grupo de dieta normoproteica y enriquecida con AAR obtuvo una mejoría de las pruebas neuropsicológicas y de los parámetros nutricionales así como una tendencia menor en la duración de la EH. No encontraron diferencias en cuanto a la recidiva de EH (47% vs 34%; $p = 0,27$) ni en la función hepática. Los resultados son limitados ya que sólo el grupo con dieta normoproteica recibió AAR.

Dados sus bajos niveles de metionina, de aminoácidos aromáticos y amoniogénicos; su mayor contenido en AAR y su influencia en el tránsito intestinal³⁴, los enfermos con hepatopatía avanzada y cirrosis toleran teóricamente mejor las proteínas de origen vegetal que las de origen animal. Un estudio en el que se administró una dieta rica en proteínas vegetales (71 g/día) demostró mejoría del estado mental y del balance nitrogenado³⁵. Los enfermos que consumen cantidades altas de proteínas vegetales tienen mayores niveles plasmáticos de arginina y citrulina, que pueden facilitar la retirada del amonio circulante vía ciclo de Krebs-Henseleit. Además, este tipo de proteínas aumenta el pH intraluminal y la excreción fecal de amonio y disminuyen el tiempo de tránsito intestinal³⁶. Un aporte diario de 30 a 40 g de proteínas vegetales ha mostrado ser beneficioso en la mayoría de estos enfermos.

En enfermos con EH, la caseína puede ser mejor tolerada que otras fuentes proteicas. Gheorghie et al.⁴, demostraron una mejoría de la EH en el 50% de la población de estudio utilizando una dieta hipercalórica rica en proteínas lácteas y vegetales. El yogurt tiene varios constituyentes, incluyendo la lactosa y las proteínas lácteas, además del contenido bacteriano, que podría ser útil para mejorar la EH mínima²⁵.

Globalmente, las pruebas científicas son altamente sugestivas de que la restricción proteica no es necesaria ni superior a una dieta normal o hiperproteica. Esto combinado con una clara evidencia de los efectos perjudiciales de la desnutrición sobre la morbimortalidad deberían poner fin a la práctica de privar a los cirróticos de las muchas proteínas que necesitan, ni siquiera el corto periodo de tiempo en el que están encefalopáticos.

Podemos concluir que la dieta normoproteica debe formar parte del tratamiento de los enfermos con cirrosis hepática que desarrollan EH y que su restricción, no

sólo no aporta beneficios, sino que contribuye al deterioro del estado nutricional y a la aparición de diversas complicaciones relacionadas con la enfermedad.

Aminoácidos de cadena ramificada

Los aminoácidos ramificados (AAR: valina, leucina e isoleucina) son aminoácidos esenciales, indispensables para el mantenimiento de las funciones fisiológicas y para favorecer la recuperación tras la enfermedad. Se comenzaron a utilizar en la hepatopatía crónica hace ya más de 30 años. Aunque, en un principio sólo se usaron por vía parenteral, posteriormente se han ensayado fórmulas orales y enterales.

Los AAR disminuyen en la hepatopatía crónica y en el shunt portosistémico y la hiperamoniemia aumenta su utilización³⁷.

La normalización de los niveles de AAR favorece la síntesis proteica y reduce la amoniemia, permitiendo así un aumento de la ingesta nitrogenada que facilita el anabolismo proteico en cirróticos muy intolerantes a las proteínas. Además, compiten con los aminoácidos aromáticos en su transporte a través de la barrera hemoencefálica y en la síntesis de falsos neurotransmisores. Participan en la gluconeogénesis y cetogénesis y actúan como fuente energética del músculo, cerebro e hígado.

Los AAR, específicamente la leucina, son estimuladores potentes de la producción de factor de crecimiento de hepatocitos, sustancia pleiotrópica con actividad mitogénica relacionada con el proceso de regeneración del hígado y segregada por las células estelares hepáticas.

Los AAR disminuyen significativamente el desarrollo de hepatocarcinoma en enfermos con cirrosis tipo C e IMC > 25 kg/m², pero no en cirróticos delgados, apoyando el uso de este tipo de aminoácidos en cirróticos obesos, si bien estos resultados precisan una mayor investigación.

Los enfermos con cirrosis son deficitarios en aminoácidos ramificados, tanto a nivel plasmático como a nivel muscular. Parece plausible la corrección de esta deficiencia, ya que los cirróticos presentan disminución de la masa muscular y depleción grave de las proteínas, con la consiguiente alteración de la función tisular y mayor morbimortalidad³⁸. Sin embargo, el uso de AAR en la hepatopatía avanzada sigue siendo un tema controvertido. Los estudios realizados son difícilmente comparables y no permiten establecer recomendaciones claras al respecto³⁹. Aunque la suplementación con AAR es eficaz para regular a la baja el metabolismo proteico en cirróticos y mejorar el balance nitrogenado, no disminuyen la mortalidad^{40,41}.

No obstante, la mayor parte de los estudios que han observado mejoría clínica en la EH se han realizado con este tipo de fórmulas. Holecek et al.⁴², propusieron que la suplementación con AAR en la EH podría ser más eficaz en la hepatopatía crónica con hiperamoni-

emia y niveles musculares y plasmáticos bajos de AAR que en la hepatopatía aguda en la que se suele producir una hiperaminoacidemia.

En un estudio multicéntrico, se aleatorizaron 174 enfermos a recibir una suplementación con AAR, lactoalbúmina o maltrodextrina⁴³. Tras un periodo de 12 meses de tratamiento se observó que la probabilidad de aparición de complicaciones del grupo tratado con AAR en comparación con el resto de grupos fue menor, disminuyendo la necesidad de hospitalización (p = 0,006). El beneficio también se demostró en los parámetros de función hepática y nutricionales.

La ESPEN recomienda usar fórmulas ricas en AAR en enfermos que desarrollan EH durante la nutrición enteral y considerar el uso de suplementación con AAR ya que puede mejorar el pronóstico en la cirrosis avanzada. Esta visión no es compartida por todos los expertos y algunos piensan que los AAR orales tienen un papel limitado en la EH y que los enfermos intolerantes a proteínas de origen animal, incluso aquellos con cirrosis avanzada, toleran bien dietas proteicas de origen vegetal. Las dietas vegetarianas estrictas, sin embargo, se asocian con mayor pérdida fecal de nitrógeno, que debe ser tenido en cuenta. Otros expertos concluyen que el mantenimiento de una terapia con AAR parece asociarse con menor frecuencia al desarrollo de complicaciones en la cirrosis y mejoría nutricional, pero el coste y la palatabilidad de éstos pueden limitar su uso en la práctica clínica.

L-Ornitina L-Aspartato

La L-Ornitina L-Aspartato (LOLA) activa la degradación de amonio estimulando la síntesis de urea y glutamina en el hígado y la síntesis proteica muscular. En un estudio controlado se demostró que la administración oral de LOLA (3 g tres veces al día), redujo los niveles de amonio y mejoró el grado de EH⁴⁴, disminuyendo la estancia hospitalaria⁴⁵. Este efecto se observó también cuando la administración fue intravenosa⁴⁶. La administración intravenosa de LOLA es más eficaz, aunque menos segura que la oral, probablemente porque en la administración oral parte del aspartato se transamina en la mucosa intestinal. En un meta-análisis reciente⁴⁷, el tratamiento con LOLA mejoró la EH (riesgo relativo 1,89; 95% IC 1,32-2,71; p = 0,0005) aunque este efecto sólo fue significativo en enfermos con EH de grados I-II (riesgo relativo: 1,87; 95% IC 1,30-2,68; p = 0,0007) sin significación en el grupo con EH subclínica. No aparecieron efectos adversos graves.

Probióticos, prebióticos, simbióticos

Entre los efectos de los probióticos, destaca la modificación de la flora bacteriana intestinal, que se traduce en una mejora de la respuesta inflamatoria y reduce la producción intestinal de amonio, motivo por el que se

han postulado como posibles coadyuvantes del tratamiento estándar de la EH. Aunque existe cierta controversia sobre el efecto beneficioso de los probióticos en enfermos con cirrosis compensada⁴⁸ éstos han mostrado algunas ventajas en el tratamiento de enfermos con EH mínima.

En un estudio reciente⁴⁹ se aleatorizaron 105 enfermos con EH mínima a recibir tratamiento con probióticos (*Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum*, *Bacillus mesentericus* y lactobacilos), lactulosa o ambos. Tras el análisis se comprobó un efecto similar en los tres grupos de tratamiento, tanto en las pruebas de función neuropsicológicas como en los niveles de amonio venoso, remitiendo la EH mínima en algo más de la mitad de los participantes.

Malaguarnera et al.⁵⁰, han llevado a cabo recientemente un estudio doble ciego comparando el efecto de la combinación de fructooligosacáridos y *Bifidobacterium* frente a lactulosa en 125 enfermos con cirrosis viral y criptogénica. Los participantes fueron tratados durante 2 meses y se evaluaron a los 30 y 60 días. Se obtuvieron mejorías significativas en los niveles de amonio ($p < 0,001$) y pruebas psicométricas ($p < 0,05$) en el grupo tratado con fructooligosacáridos y *Bifidobacterium*.

En un estudio en el que se evaluó el efecto de un yogur enriquecido con probióticos frente a ningún tratamiento en la EH mínima⁵¹, se observaron beneficios en relación a los niveles de amonio en sangre, las pruebas psicométricas y niveles de citocinas (interleucina-6, factor de necrosis tumoral- α) tras 60 días de tratamiento, siendo la remisión de la EH mínima mayor en el grupo de tratamiento (75% vs 12%; $p = 0,001$). Además, hubo una excelente adherencia y no se produjeron efectos adversos.

Shukla et al.⁵², analizaron en un meta-análisis el efecto de prebióticos, probióticos y simbióticos sobre la modulación de la flora intestinal en enfermos con EH mínima. Se incluyeron 9 ensayos clínicos, 5 en los que se utilizó lactulosa, 2 con probióticos y otros 2 con simbióticos frente a placebo. La EH mínima mejoró significativamente, tanto en el análisis global como en el de subgrupos. Los probióticos y simbióticos fueron mejor tolerados que la lactulosa y no produjeron más efectos adversos.

Globalmente los pro o simbióticos orales en enfermos con EH mínima son eficaces y muy bien tolerados. Sin embargo, hay variaciones significativas en los microorganismos y las dosis empleados.

Antioxidantes

En la cirrosis descompensada existe una sobreexpresión de biomarcadores de estrés oxidativo, un incremento de la peroxidación lipídica y una disminución de antioxidantes. Algo parecido ocurre en los enfermos con EH, en los que ciertos micronutrientes con efecto antioxidante, como vitaminas A, C y E, beta caroteno, cinc y selenio, se encuentran disminuidos.

Vitamina E: Es controvertido el efecto de la vitamina E en la EH y sus posibles efectos beneficiosos se han demostrado en la esteatohepatitis no alcohólica^{53,54}.

Cinc: La restricción de proteínas de origen animal, las pérdidas urinarias de cinc debido al uso de diuréticos y el aumento de las necesidades de éste en la cirrosis aumentan el riesgo de déficit de cinc. Es un hallazgo casi constante en estadios avanzados de la hepatopatía. El cinc, además de su función antioxidante, tiene un importante papel en el metabolismo nitrogenado y es esencial para el funcionamiento adecuado de más de 300 enzimas incluidas las que intervienen en el ciclo de la urea. También se ha relacionado con varias de las complicaciones de la cirrosis como anorexia, disfunción inmune y disgeusia⁵⁵⁻⁵⁸. En un ensayo reciente, Takuma et al.⁵⁹, propusieron la suplementación oral con cinc en la EH observando un descenso significativo de los niveles de amonio y del grado de EH, así como una mejoría en las pruebas psicométricas y en el estadio funcional de Child-Pugh. Reding et al.⁶⁰, demostraron un beneficio de la suplementación con cinc en la EH franca, pero no se ha confirmado en estudios posteriores. Hacen falta más estudios antes de establecer su indicación definitiva en los enfermos con EH franca, aunque hay autores que opinan que el cinc debe suplementarse empíricamente ya que hay pruebas razonables de que su aporte se asocia con mejoría del metabolismo nitrogenado y del grado clínico de la EH.

Selenio: En relación con el selenio y la EH, no se ha demostrado definitivamente su eficacia a pesar de encontrarse también disminuido en la cirrosis hepática⁶¹.

N-acetil-cisteína: La N-acetil-cisteína es un antioxidante precursor del glutatión que participa en la detoxificación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno. La utilidad de la N-acetil-cisteína en la EH secundaria a cirrosis hepática está por establecer, si bien este fármaco mejora el aporte del consumo de oxígeno y determinados parámetros hemodinámicos sistémicos en el fallo hepático fulminante debido a intoxicación por paracetamol así como en la hepatitis aguda de otras etiologías⁶².

El beneficio de los antioxidantes en enfermos cirróticos no está establecido⁶³ incluso se ha llegado a correlacionar con un incremento de GGT.

Vitaminas y minerales

No existen pruebas suficientes de que la suplementación con vitaminas mejore el curso de la EH. Sin embargo, es habitual que en la cirrosis hepática exista un déficit vitamínico, tanto hidro como liposoluble. Entre las deficiencias de vitaminas hidrosolubles, destaca la de vitaminas del complejo B (tiamina, piridoxina, B12, etc...). Un amplio espectro de alteraciones neuropsiquiátricas se asocia con estos déficits como la neuropatía periférica, confusión, ataxia y alteraciones oculares⁶⁴. El déficit de vitaminas liposolubles es especialmente relevante en estos enfermos. La malabsor-

ción de grasa, por insuficiencia pancreática exocrina no diagnosticada y colestasis crónica, aumenta el riesgo de deficiencia de vitaminas A, D, E y K. El déficit de vitamina A está relacionado con diferentes problemas oculares y con un incremento del riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma⁶⁵. La suplementación con vitamina D (y calcio) está indicada en las hepatopatías colestásicas y lo mismo ocurre con la vitamina K por el alto riesgo de sangrado debido a los trastornos de coagulación⁶⁶. Por lo tanto, sin que podamos recomendar sistemáticamente su uso para la prevención o tratamiento de la EH, podemos decir que la administración de complejos multivitamínicos en estos enfermos es segura.

Acetil-L-carnitina

La fatigabilidad es una sensación subjetiva de disminución de energía, concentración y motivación, que puede alterar el funcionamiento diario, la calidad de vida y las capacidades individuales. Numerosos mecanismos y factores contribuyentes se han relacionado con ella, como: el desequilibrio energético debido a aumento de los requerimientos calóricos, descenso de la disponibilidad de sustratos y producción anómala de sustancias que alteran la homeostasis metabólica o el adecuado funcionamiento muscular⁶⁷. En los últimos años, la fatigabilidad se ha investigado como uno de los síntomas principales de la hiperamonemia en la EH⁶⁸. Los enfermos con fatigabilidad muestran una tolerancia reducida al ejercicio y descenso de la funcionalidad muscular. Durante la actividad física, la tasa de formación de radicales libres puede superar los diferentes mecanismos protectores de defensa antioxidante e inducir un estrés oxidativo.

La acetil-L-carnitina es una forma de L-carnitina unida a un ácido graso que interviene en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria y en su beta-oxidación. Estudios previos han demostrado que esta molécula mejora los síntomas neurológicos y determinadas variables plasmáticas en cirróticos seleccionados. Otros estudios han concluido que el tratamiento con acetil-L-carnitina reduce la fatigabilidad en el anciano y en centenarios.

Malaguarnera et al.⁶⁷, evaluaron el efecto durante 90 días de la administración exógena de acetil-L-carnitina (2 g dos veces al día) frente a placebo sobre la fatigabilidad mental y física, la gravedad de la fatiga y la actividad física en 112 enfermos con EH leve y moderada. Los tratados con acetil-L-carnitina mostraron un descenso de la gravedad de la fatiga mental y física y un aumento del rendimiento físico. Se observaron descensos significativos de amonio en ambos grupos de enfermos.

Síntesis y conclusiones

La desnutrición es una complicación frecuente que influye negativamente en el pronóstico del enfermo

con cirrosis hepática. La disminución de la ingesta junto con la aparición de diversas alteraciones endocrino-metabólicas condicionan un estado hipercatabólico que precisa de un mayor aporte energético. Una de las complicaciones que puede aparecer en la fase de cirrosis descompensada es la encefalopatía hepática. Se trata de un síndrome caracterizado por una disminución del nivel de conciencia junto con alteraciones del intelecto y cambios en el comportamiento. Los requerimientos nutricionales de los enfermos que desarrollan este síndrome no son muy diferentes de los de los enfermos con cirrosis compensada pero con ciertas peculiaridades. La vía de alimentación recomendada es la oral o enteral y, sólo en aquellos casos en los que no sea posible o esté contraindicada, se iniciaría una nutrición parenteral. Al igual que ocurre en la fase de cirrosis compensada el primer aspecto a tener en cuenta es la prevención del ayuno y con ello la disminución del catabolismo de la grasa y las proteínas.

El reconocido papel del amonio en la patogenia de la encefalopatía hepática ha condicionado durante muchos años una restricción en el aporte de proteínas de estos enfermos. Sin embargo, no existe evidencia de que una dieta baja en proteínas mejore el curso de la encefalopatía hepática y sí de que empeore el estado nutricional y favorezca la aparición de distintas complicaciones relacionadas con la desnutrición. Dadas las alteraciones plasmáticas de los aminoácidos en la hepatopatía crónica y su posible implicación en el desarrollo de la encefalopatía hepática se empezaron a utilizar los aminoácidos ramificados demostrándose que podrían mejorar el pronóstico clínico en la cirrosis avanzada, asociándose a un menor número de complicaciones y mejorando el estado nutricional, aunque su uso sistemático aún sigue siendo un tema controvertido. Aunque existe cierta discusión sobre el efecto beneficioso de los probióticos y simbióticos en enfermos con cirrosis compensada éstos han mostrado su eficacia y buena tolerancia en el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima, sin embargo, hay variaciones significativas en los microorganismos y las dosis empleados. Las sustancias antioxidantes no han demostrado claros beneficios en el tratamiento de la encefalopatía hepática. Sin embargo, la suplementación con cinc podría mejorar el grado de encefalopatía y las pruebas psicométricas. La L-Ornitina-L-Aspartato (oral/intravenosa) ha demostrado disminuir los niveles de amonio, la gravedad de la encefalopatía y reducir el tiempo de estancia hospitalaria sin efectos adversos significativos. La suplementación con acetil-L-carnitina en enfermos con cirrosis compensada puede aumentar la tolerancia a la carga proteica, disminuir las concentraciones de amonio y mejorar los síntomas neurológicos en enfermos con encefalopatía hepática y es al menos tan útil como el placebo en el tratamiento a largo plazo de la encefalopatía crónica grados I y II.

Referencias

1. Italian Multicentre Cooperative Project of on nutrition in liver cirrhosis: Nutritional status in cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21: 317-25.
2. Müller MJ. Malnutrition in cirrhosis. *J Hepatol* 1995; Suppl. 23: 31-5.
3. Lautz HU, Selberg O, Körber J, Bürger M, Müller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Invest* 1992; 70: 478-86.
4. Gheorghe L, Iacob R, V dan R, Iacob S, Gheorghe C. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified high-calorie high-protein diet. *Rom J Gastroenterol* 2005; 14: 231-8.
5. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G et al. Nutrition and Survival in Patients With Liver Cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17: 445-50.
6. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1364-9.
7. Chadalavada R, Sappati Biyyani RS, Maxwell J, Mullen K. Nutrition in hepatic encephalopathy. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 257-64.
8. Kachaamy T, Bajaj JS. Diet and cognition in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 147-9.
9. Franchis R. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and the natural history of its complications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 1: 3-18.
10. Márquez Aguirre AL, Canales-Aguirre AA, Gómez Pinedo, U, Gálvez Casténum, FJ. Aspectos moleculares de la encefalopatía hepática. *Neurol* 2010; 25: 239-47.
11. Cabral CM, Burns DL. Low-protein diets for hepatic encephalopathy debunked: let them eat steak. *Nutr Clin Pract* 2011; 26: 155-9.
12. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 515-25.
13. Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3347-57.
14. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
15. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977; 72: 573-83.
16. Bémour C, Desjardins P, Butterworth RF. Role of nutrition in the management of hepatic encephalopathy in end stage liver failure. *J Nutr Metab* 2010; 2010: 489823. Epub 2010 Dec 22.
17. Álvares da Silva M, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; 21: 113-7.
18. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilod M, Pirliche M, Kondrup J. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver Disease. *Clin Nutr* 2006; 25: 285-94.
19. Chang WK, Chao YC, Tangs HS, Lang HF, Hsu CT. Effects of extra carbo-hydrate supplementation in the late evening on energy of expenditure and substrate oxidation in patients with liver cirrhosis. *J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 96-9.
20. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombraña JL, Parés A, et al. 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.
21. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Bañares F et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990; 98: 715-20.
22. Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rink M et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992; 102: 200-5.
23. De Lédighen V, Beau P, Mannant PR, Borderie C, Ripault MP, Silvain C et al. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 536-41.
24. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Hepatology. *Clin Nutr* 2009; 28: 436-44.
25. Plauth M, Roske AE, Romaniuk P, Roth E, Ziebig R, Lochs H. Post-feeding hyperammonaemia in patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and liver cirrhosis: role of small intestinal ammonia release and route of nutrient administration. *Gut* 2000; 46: 849-55.
26. Henkel AS, Buchman AL. Nutritional support in patients with chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 202-9.
27. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA Jr, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983; 72: 1821-32.
28. Yamanaka-Okumura H, Nakamura T, Miyake H, Takeuchi H, Katayama T, Morine Y et al. Effect of long-term late-evening snack on health-related quality of life in cirrhotic patients. *Hepatology Res* 2010; 40: 470-6.
29. Vaisman N, Katzman H, Carmiel-Haggai M, Lusthaus M, Niv E. Breakfast improves cognitive function in cirrhotic patients with cognitive impairment. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 137-40.
30. Kondrup J, Nielsen K, Juul A. Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr* 1997; 77: 197-212.
31. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1997; 27: 239-47.
32. Córdoba J, López-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sampedro F, Castro F et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004; 41: 38-43.
33. Les I, Planas M, Cárdenas G, Flavià M, Vergara M, Soriano G, et al. Effects of the proteins of the diet in patients with cirrhosis and a prior episode of hepatic encephalopathy. A long-term randomized study. Abstract. *Hepatology* 2009; 50 (Suppl.): 313A.
34. Keshavarzian A, Meek J, Sutton C, Emery VM, Hughes E, Hodgson HJ. Dietary protein supplementation from vegetable sources in the management of chronic portal systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1984; 12: 945-49.
35. Bianchi GP et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med* 1993; 5: 385-92.
36. Sherlock S. Diseases of the Liver and Biliary System, Blackwell Scientific, 9th edition, 1993.
37. Soeters PB, Fischer JE. Insulin, glucagon, aminoacid imbalance, and hepatic encephalopathy. *Lancet* 1976; 2: 880-2.
38. Plauth M, Schütz T. Branched-chain amino acids in liver disease: new aspects of long know phenomena. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 61-6.
39. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD001939.
40. Bienia R, Ratcliff S, Barbour GL, Kummer M. Malnutrition and hospital prognosis in the alcoholic patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1982; 6: 301-3.
41. Blendis LM, Harrison JE, Russell DM, Miller C, Taylor BR, Greig PD et al. Effects of peritoneovenous shunting on body composition. *Gastroenterology* 1986; 90: 127-34.
42. Holecek M. Three targets of branched-chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease. *Nutrition* 2010; 26: 482-90.
43. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loquercio C et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1792-801.

44. Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Görtelmeyer R, et al. Oral L-Ornithine L-Aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: Results of a placebo controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998; 28: 856-64.
45. Abdo Francis JM, Pérez Hernández JL, Hinojosa Ruiz A, Hernández Vásquez. Disminución de la estancia hospitalaria con el uso de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en pacientes con encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75: 135-41.
46. Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Görtelmeyer R et al. Therapeutic efficacy of L-Ornithine L-Aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: result of a placebo-controlled, double blind study. *Hepatology* 1997; 25: 1351-60.
47. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP. L-Ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 9-14.
48. Pereg D, Kotliroff A, Gadoth N, Hadary R, Lishner M, Kitay-Cohen Y. Probiotics for patients with compensated liver cirrhosis: A double-blind placebo-controlled study. *Nutrition* 2011; 27: 177-81.
49. Sharma P, Sharma BC, Purib V, Kumar Sarin S. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 506-11.
50. Malaguarnera M, Gargante MP, Malaguarnera G, Salmeri M, Mastrojeni S, Rampello L et al. Bifidobacterium combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy. *Eur Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 199-206.
51. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1707-15.
52. Shukla S, Shukla A, Mehboob, S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 662-71.
53. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; 2: 413-9.
54. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-85.
55. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis* 2000; 182: 62-8.
56. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatol* 1996; 23: 1084-92.
57. Rico Hernández MA, Calvo Viñuela I, Gómez Gómez-Lobo E, Díaz Gómez J. La malnutrición como causa y consecuencia de distorsiones sensoriales. *Nutr Hosp* 2011; 4 (Suppl. 2): 25-30.
58. Mesejo A, Juan M, Serrano A. Cirrosis y encefalopatía hepática: consecuencias clínico metabólicas y soporte nutricional. *Nutr Hosp* 2008; 23 (Suppl. 2): 8-18.
59. Takuma Y, Nouse K, Makino Y, Hayashi M, Takahashi H. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1080-90.
60. Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial. *Lancet* 1984; 12: 493-5.
61. Van Gossum A, Nève J. Low selenium status in alcoholic cirrhosis is correlated with aminopyrine breath test: preliminary effects of selenium supplementation. *Biol Trace Elem Res* 1995; 47: 201-7.
62. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991; 324: 1852-7.
63. Bjelakovic G, Gluud L, Nikolova D, Bjelakovic M, Nagorni A, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for liver diseases - the Cochrane Hepato-Biliary Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 356-67.
64. Lévy S, Hervé C, Delacoux E, Erlinger S. Thiamine deficiency in hepatitis C virus and alcohol-related liver disease. *Dig Dis Sci* 2002; 3: 543-48.
65. Newsome PN, Beldon I, Moussa Y, Delahooke TE, Pouloupoulos G, Hayes PC et al. Low serum retinol levels are associated with hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 10: 1295-301.
66. Gundling F, Teich N, Strebel HM, Schepp W, Pehl C. Nutrition in liver cirrhosis. *Medizinische Klinik* 2007; 102: 435-44.
67. Malaguarnera M, Vacante M, Giordano M, Pennisi G, Bella R, Rampello L et al. Oral acetyl-L-carnitine therapy reduces fatigue in overt hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 799-808.
68. Wilkinson DJ, Smeeton NJ, Watt PW. Ammonia metabolism, the brain and fatigue; revisiting the link. *Prog Neurobiol* 2010; 91: 200-19.