

Servicio de Nutrición. Hospital Nacional “Profesor Alejandro Posadas”. Buenos Aires. Argentina

SARCOPENIA SECUNDARIA EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA: IMPLICACIONES PARA EL SEGUIMIENTO NUTRICIONAL

Lucía De Nobili¹.

RESUMEN

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación frecuente, a la vez que una de las manifestaciones más debilitantes, de la cirrosis hepática (CH): la etapa última de la enfermedad hepática crónica. La EH se asocia con trastornos del metabolismo del amoníaco y la inflamación sistémica como principales mecanismos fisiopatológicos. La desnutrición en los pacientes cirróticos es elevada, y suele llegar a ser del 90 % en las fases últimas de la enfermedad hepática. La adecuada evaluación, atención y monitoreo de los aspectos nutricionales de los pacientes cirróticos son fundamentales para mejorar la calidad de vida de ellos, y aminorar las consecuencias de la enfermedad. En la siguiente revisión se describen los métodos de evaluación y seguimiento nutricionales del paciente cirrótico, las recomendaciones nutricionales y dietéticas a tener en cuenta en todas las fases de la EH, con particular énfasis en los cuadros de descompensación aguda; así como el tratamiento médico-nutricional orientado a la mejoría de los síntomas presentes. Mención especial se hace de las repercusiones de la sarcopenia secundaria en los pacientes cirróticos. *De Nobili L. Sarcopenia secundaria en la encefalopatía hepática: Implicaciones para el seguimiento nutricional. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2020;30(2):476-515. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Palabras clave: *Encefalopatía hepática / Cirrosis hepática / Hepatopatías / Nutrición / Sarcopenia,*

INTRODUCCIÓN

El hígado es uno de los órganos más importantes y complejos del cuerpo humano.¹ El hígado interviene en más de quinientas funciones bioquímicas y fisiológicas, con lo cual cobra un rol fundamental el estado nutricional y metabólico de cada persona para su correcto

funcionamiento.² Los desórdenes nutricionales en los pacientes con una enfermedad hepática crónica (EHC) se han convertido recientemente en una preocupación por los trastornos que se producen en todos los dominios de la economía durante la evolución de esta entidad.³

¹ Licenciada en Nutrición. Residente en Nutrición.

Tabla 1. Sistema de clasificación de la encefalopatía hepática. Leyenda: EH: Encefalopatía hepática.

Clasificación	Niveles de la clasificación	Definición y descripción de las características		
Enfermedad subyacente	Tipo A	Fallo hepático agudo		
	Tipo B	<i>Bypass</i> porto-sistémico sin daño hepato-celular intrínseco		
	Tipo C	Cirrosis e hipertensión portal con <i>shunt</i> porto-sistémico		
Gravedad de la manifestación	Grado 0	EH ausente	No alteraciones psicométricas No alteraciones neuropsicológicas	
		EH mínima o encubierta	Alteraciones psicométricas o neuropsicológicas sin evidencia clínica de alteraciones mentales	
	Grado I	EH encubierta	Falta de conciencia trivial	Cambios en los estados de ánimo: Euforia, ansiedad Déficit de la atención Deterioro y alteración del ciclo del sueño
			EH manifiesta	Letargia Apatía Desorientación en tiempo Cambios en la personalidad. Comportamiento inapropiado Dispraxia Asterixis
			EH manifiesta	Somnolencia o estupor Confundido Desorientación grave Comportamiento extraño
	Grado IV	EH manifiesta	Coma	
	Curso temporal	Episódica	1 sólo episodio en un período > 6 meses	
Recurrente		Varios episodios ocurridos en un período < 6 meses		
Persistente		Alteraciones permanentes del comportamiento que se intercalan con episodios de recaídas de EH		
Factores precipitantes	Ninguna	No se identifican factores precipitantes		
	Precipitante	Se identifican factores precipitantes cercanos al episodio de EH tipo C Tales factores deben ser activamente tratados en caso de encontrarse		

Fuente: Referencia [6]-[7].

La encefalopatía hepática (EH) es una de las complicaciones más temidas de la cirrosis hepática (CH): la etapa última (y final) de la EHC.⁴ La EH es también causa de deterioro cognitivo asociado | secundario a la CH, y afecta gravemente la vida de los pacientes y la de sus cuidadores.⁵

La EH es definida por la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) y la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) como una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o derivación porto-sistémica; y que se manifiesta con un amplio espectro de anormalidades neurológicas y/o psiquiátricas que van desde alteraciones subclínicas hasta el coma.⁶⁻⁷

Tabla 2. Criterios de West-Heaven para la encefalopatía hepática. Leyenda: EH: Encefalopatía hepática.

Grado	Nivel de conciencia	Hallazgos clínicos	Hallazgos neurológicos
0	Normal	Ninguno	Ninguno Valórese la presencia de formas mínimas de la EH
1	Confusión leve	Cambio de humor Conducta inapropiada Déficit en la atención Dificultad para elaborar ideas Irritabilidad Alteraciones del ciclo sueño vigilia	Temblor (léase también asterixis) leve
2	Letargia	Desorientación temporal Gran dificultad para practicar tareas mentales Cambios marcados en la personalidad	Asterixis manifiesta Dificultad para hablar
3	Estupor	Imposibilidad de realizar tareas mentales Desorientación en tiempo y espacio Amnesia Habla ininteligible Agitación psicomotriz	Rigidez muscular <i>Clonus</i> Hiperreflexia
4	Coma	Coma	Postura de descerebración

Fuente: Referencias [6]-[7].

El progreso en la comprensión de las causas y progresión de la EH se ha visto obstaculizado por una patogénesis compleja que aún no está totalmente aclarada. El metabolismo del amoníaco, la inflamación y la pérdida de la masa muscular esquelética (MME) son procesos relevantes en la fisiopatología de la EH.⁸ La EH se produce como consecuencia de la 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 sería el caso de la CH.⁹ En esta última situación, la pérdida del parénquima hepático se asocia al traspaso de la sangre portal hacia la circulación sistémica a través de la circulación colateral, fenómeno denominado como derivación (*shunt*) porto-sistémica(o).¹⁰ La insuficiencia hepatocelular, el cortocircuito porto-sistémico, la

sepsis, y el sangrado de várices (entre otros elementos desencadenantes) contribuyen frecuentemente al desarrollo de la EH.¹¹

Para capturar la complejidad y amplitud de la EH, en el año 2014 se crearon las directrices combinadas EASL-AASLD que integran cuatro factores característicos dentro de un sistema de clasificación de esta entidad, a saber:⁵⁻⁶ la enfermedad subyacente, la gravedad de la manifestación, el curso temporal, y los factores precipitantes. La Tabla 1 muestra tal sistema.

Han surgido diversas escalas para la valoración clínica de la gravedad de la EH. Los criterios West-Haven son los más ampliamente utilizados en la práctica clínica,⁶⁻⁷ y se muestran en la Tabla 2. Las manifestaciones clínicas de la EH se pueden agrupar en tres tipos: las alteraciones del nivel de conciencia, los síntomas neuropsiquiátricos y los signos neuromusculares.¹²⁻¹³ Tales alteraciones son

consecuencia tanto del déficit de atención como del deterioro cognitivo, y pueden manifestarse con diferentes grados de intensidad, pudiéndose producir también una alteración en la personalidad y el intelecto de la persona afectada. En todos los casos de la EH, estas manifestaciones clínicas pueden ser muy heterogéneas y variables, y recorrer desde cambios poco aparentes como la alteración del ritmo del sueño o el déficit en la atención, hasta el coma.

Tabla 3. Factores precipitantes de la encefalopatía hepática.

Establecidos	Posiblemente implicados
Sangrado variceal y hemorragia gastrointestinal	Déficit de Zn
Infecciones	Hipernatremia
Uremia	Drogas β -bloqueadores
Hipopotasemia	Anemia
Hiponatremia	Consumo de suplementos orales de metionina
Deshidratación	
Tratamiento diurético	
Uso de psicofármacos	
Uso de antihistamínicos	
Estreñimiento	
Ingestión excesiva de proteínas alimenticias	
Insuficiencia hepática aguda no importa la causa	
Derivación portosistémica (quirúrgica o espontánea)	

Fuente: Referencia [14].

La mayor parte de los episodios manifiestos de EH están relacionados con la presencia de algún factor precipitante.¹⁴ En la Tabla 3 se evidencian los más prevalentes, siendo la hemorragia gastrointestinal, la presencia de infecciones y el uso de diuréticos los que mayores casos de EH generan. La identificación de tales factores

(y otros) es entonces importante para resolver la sintomatología de la afección y revelar una posible complicación.

Sobre la epidemiología de la encefalopatía hepática

La EH, en cualquiera de sus formas, afecta al 30 – 45 % de los pacientes cirróticos.¹⁵⁻¹⁶ Mientras, la EH mínima pudiera estar presente en más de la mitad de los casos de CH avanzada.¹⁵⁻¹⁷ La incidencia anual de la CH descompensada es del 8 %, y la mayoría de los pacientes que desarrollan esta complicación requieren hospitalización.

Entre las complicaciones de la CH, la mortalidad por la EH es más alta que la tasa adscrita al sangrado varicoso y/o la ascitis. Después de la ocurrencia de un episodio de EH, las tasas de mortalidad varían entre un 42 % y un 64 % en un año, según el grado de la EH.

Según las guías AASLD, la prevalencia de EH al momento del diagnóstico de la CH es del 10 – 14 % de manera general, pero del 10 – 50 % en los pacientes con un *shunt* de la circulación porto-sistémica.⁵⁻⁶ Se estima que el 30 – 40 % de los pacientes cirróticos desarrollarán una EH en algún momento durante el curso de la enfermedad. El riesgo de ocurrencia de la EH durante los primeros 5 años de la EHC se ha estimado en un 5 – 25 %, según los factores de riesgo desencadenantes; mientras que la probabilidad de recaída en los 6 meses próximos en pacientes con un EH recurrente durante el último año de la enfermedad sería de un 40 %.

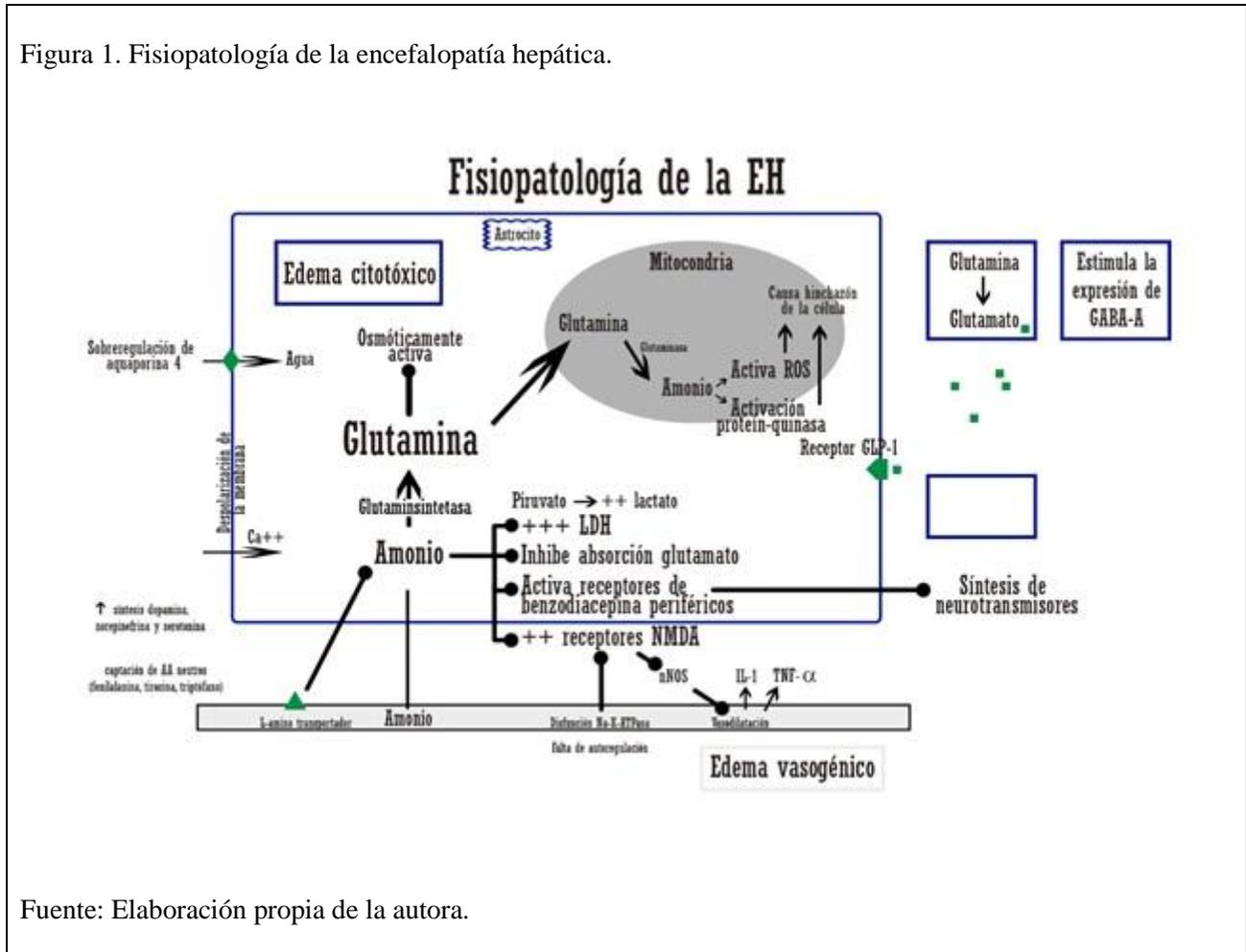
Sobre la patogenia de la encefalopatía hepática

No existe una sola etiología atribuible a la EH, ya que la misma se da como resultado de una interacción compleja entre la presencia de amoníaco en el cerebro, la

inflamación, la alteración de las vías de neurotransmisión cerebral en el eje hígado-músculo, y la desregulación hemodinámica.¹⁸⁻²⁰ Sin embargo, la hiperamoniemia continúa desempeñando un papel importante en la patogénesis de la EH.

neuroológico en la EH, pero son una condición necesaria (no así suficiente) para diagnosticar la presencia de la misma.²² El amoníaco también es el causante del edema cerebral, la excesiva acumulación intracelular de glutamina, y las alteraciones

Figura 1. Fisiopatología de la encefalopatía hepática.



Fuente: Elaboración propia de la autora.

En los humanos, existen varias fuentes de amoníaco corporal, como el intestino, los riñones y el músculo esquelético. Un adulto produce en promedio 1,000 mmol diarios de amoníaco.²¹ La producción renal de amoníaco aumenta en los pacientes cirróticos durante los disturbios hemodinámicos propios de la enfermedad.²¹

Los niveles de amoníaco en sangre no son estrictamente proporcionales al daño

en las proteínas aquaporina-4 de las membranas celulares. Las proteínas aquaporina-4 son reguladas por el amoníaco y la interleucina IL-1, y se asocian con la hinchazón celular. Además, el amoníaco causa despoliarización de membrana, y con ello aumento de calcio intracelular, liberación de glutamato, activación de proteasas, y producción de radicales libres

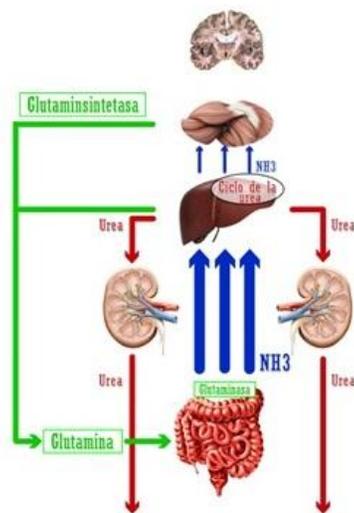
que provoca más adelante daño mitocondrial.²⁰⁻²²

La Figura 1 muestra los mecanismos neurotóxicos hipotéticos de la hiperamonemia. Se han descubierto y postulado múltiples vías de neurotoxicidad relacionada con el amoníaco.²³ Lo más importante a destacar es que el exceso de amoníaco afecta los astrocitos: territorio cerebral en donde el amoníaco se convierte en glutamina, la cual, a su vez, ejerce múltiples efectos deletéreos en el sistema nervioso central (SNC).

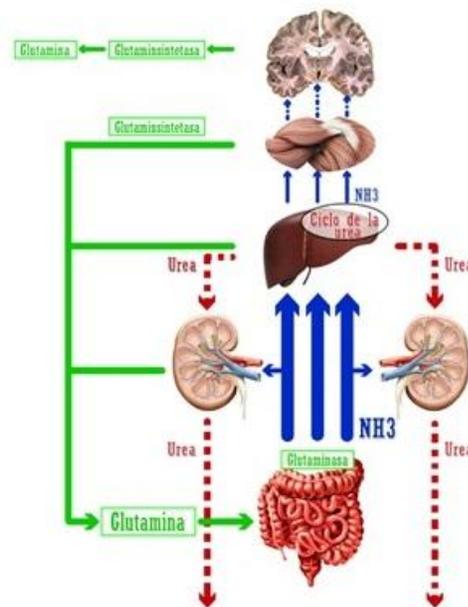
orgánicos (en forma de mio-inositol y taurina) por parte de los astrocitos para mantener el equilibrio osmótico y evitar el desarrollo de edema citotóxico.²³⁻²⁵ La glutamina, a su vez, previene la re-captación de glutamato que se acumula en el espacio post-sináptico. Al producirse niveles elevados de glutamato sináptico, se inhibe el receptor GLT-1, lo que evita así su re-captación. Este glutamato que se acumula estimula los receptores post-sinápticos de las neuronas, causando ansiedad, agitación y convulsiones. La glutamina, por su parte, es

Figura 2. Detoxificación del amoníaco. *Izquierda:* Recorrido en un sujeto sano. *Derecha:* Recorrido en la cirrosis hepática. Leyenda: NH₃: Amoníaco.

RECORRIDO DE LA DETOXIFICACIÓN DEL AMONÍACO EN UN SUJETO SANO



RECORRIDO DE LA DETOXIFICACIÓN DEL AMONÍACO EN LA CIRROSIS HEPÁTICA



Fuente: Elaboración propia de la autora.

En la insuficiencia hepática crónica, la acumulación de glutamina intracelular es compensada por la exportación de osmoles

absorbida por las mitocondrias de los astrocitos, donde es reconvertida en amoníaco. Éste, a su vez, estimula la

producción de radicales libres de oxígeno (ROS) en las mitocondrias, causando posteriormente inflamación e hinchazón celular a través de la activación de proteínas quinasas.²⁶ Por otro lado, la glutamina en sí misma es osmóticamente activa y empeora la hinchazón.

El amoníaco también estimula el transportador de grupos L-amino, aumentando así la absorción de aminoácidos neutros como triptófano, tirosina y fenilalanina.²⁷ Estos compuestos son componentes básicos para la síntesis de dopamina, la norepinefrina y la serotonina en el SNC. La acumulación del amoníaco también resulta en la estimulación de los receptores al N-metil-D-aspartato (NMDA) que median en la función de la bomba Na-K-ATP-asa, disfunción que resulta en la pérdida de la autorregulación. A su vez, el amoníaco también causa despolarización de membranas, afluencia de calcio, liberación de glutamato, activación de proteasas, y producción de radicales libres que causan la nitratación de las proteínas neuronales y el daño mitocondrial. El amoníaco también estimula la actividad de la enzima láctico-deshidrogenasa con la posterior formación de ácido láctico y alanina.

La hiperamoniemia puede originar un aumento de la producción de neuroesteroides, lo que conduce a un tono GABA-érgico elevado en el SNC. La pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica resulta en la formación de edema vasogénico.²⁸ La hiperemia causada por el fallo de la bomba de ATP-asa conduce a la pérdida de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. El aumento de la actividad de la enzima sintetasa de óxido nítrico neuronal (nNOS) por la toxicidad del amoníaco da lugar a la producción de óxido nítrico.²⁹ Además, el gen de la ciclo-oxigenasa se desregula, lo que da lugar a un aumento de la producción de prostaglandinas y eicosanoides que pueden contribuir a la hiperemia y el aumento del flujo sanguíneo

cerebral. También hay pruebas de que la activación microglial da lugar a un aumento de la producción de TNF α , IL-1 e IL-6.

La homeostasis del amoníaco es un proceso complejo que depende de múltiples sistemas y órganos.³⁰ La Figura 2 muestra el proceso de detoxificación del amoníaco. El amoníaco generado en el intestino es desintoxicado a glutamina y urea por el hígado. La urea, a su vez, es excretada por los riñones. La desintoxicación secuencial defectuosa del amoníaco por el hígado y el riñón debido a la insuficiencia multi-orgánica que suele presentarse en las fases avanzadas de la enfermedad hepática, explica sensiblemente el empeoramiento de la EH.

La glutamina de origen dietético, y la circulante en la sangre, es convertida por las células del endotelio intestinal en amoníaco en la circulación entero-hepática. El deterioro de la función hepática y la ocurrencia de una derivación porto-sistémica producen una gran cantidad de amoníaco que entra en la circulación sistémica. En la cirrosis terminal, la pérdida significativa de la masa muscular y la reducción del número de hepatocitos comprometen aún más el segundo paso en el recorrido de la desintoxicación y expone al cerebro a una mayor concentración de amoníaco plasmático.³¹

Los astrocitos, en particular aquellos en regiones seleccionadas en las regiones grises de la corteza cerebral, tienen la capacidad de desintoxicar amoníaco a glutamina mediante la actividad de la enzima glutamina sintetasa.³² Sin embargo, la glutamina se acumula intracelularmente en los astrocitos y se vuelve osmóticamente activa, causando edema. Hay que tener en cuenta que la desintoxicación de amoníaco genera una gran cantidad de glutamina circulante que no puede ser eliminada, excepto de forma indirecta a través de los riñones. La insuficiencia renal (estado funcional que es común en la CH)

intensificará la gravedad y la frecuencia de la EH. Por lo tanto, en la etapa final de la CH, al estar disminuido el músculo esquelético, se dificulta la homeostasis de la detoxificación del amoníaco. Los niveles plasmáticos de amoníaco medidos en un paciente sólo revelan una pequeña fracción del metabolito oculto en forma de glutamina. El exceso de glutamina sólo puede eliminarse indirectamente a través de las funciones hepática y renal intactas, sin las cuales la misma se convierte en un precursor para generar más amoníaco.

Otros mecanismos involucrados en la fisiopatología de la EH incluyen el tono GABA-érgico elevado, producido por la estimulación de los receptores TGR5;³³ y el aumento de la producción de neuroesteroides por la activación de receptores de benzodiazepinas de tipo periférico.³⁴

Por último, el fallo hepático desencadena una respuesta inflamatoria sistémica con la activación del sistema inmunitario y la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo IL-6, IF- α , y TNF- α .³⁵ El mecanismo detrás del aumento de las citoquinas implica la activación de receptores similares al “peaje” que activan las células de Kupffer del sistema reticuloendotelial, lo que a su vez desencadena las cascadas de señalización y transcripción de las citoquinas. Las citoquinas liberadas aumentan el flujo sanguíneo cerebral y aumentan la permeabilidad al amoníaco, contribuyendo así al desarrollo de la EH.³⁶

La desnutrición en la encefalopatía hepática

La CH complicada con *shunt* portosistémico se asocia invariablemente con desnutrición.³⁷⁻³⁸ La sarcopenia secundaria (entendida ésta como la disminución de la masa muscular y/o la funcionalidad de la misma) es la complicación nutricional más

frecuente de la CH, empeora con la progresión de la enfermedad, afecta negativamente la evolución clínica, la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes cirróticos, y podría ser potencialmente reversible*.³⁷⁻³⁸ Por otra parte, los pacientes cirróticos en los que concurren obesidad y sarcopenia se caracterizan por una pérdida desproporcionada del músculo esquelético con un tejido adiposo (en sus locaciones visceral y subcutánea) preservado e incluso incrementado.³⁹ Por esta razón, McCullough & Tavill (1991)⁴⁰ considera que habría que evitar el término “malnutrición” en la cirrosis, ya que éste podría ser usado para referirse a diferentes fenotipos nutricionales como la sarcopenia, la adipopenia (léase también emaciación), la caquexia, la obesidad, la obesidad sarcopénica, o los cuadros clínicos resultantes de las deficiencias de nutrientes.⁴¹⁻⁴²

La frecuencia de malnutrición energético-nutricional (MEN) en los pacientes cirróticos es del 50 – 90 %.⁴² Estos estimados varían según la definición elegida de MEN, la causa y el estadio de la enfermedad hepática, y de los métodos utilizados para cuantificarla.⁴² La incidencia de MEN se incrementa con el estadio de Child-Pugh †.⁴² Así, en los pacientes clasificados dentro del estadio Child-Pugh A, la MEN puede ser de un 50 %, pero llegar a ser del 84 % de aquellos en un estadio B, y del 95 % en el estadio C (y último) de la CH.⁴³ Aún en los pacientes con un CH compensada (lo que se correspondería con un estadio Child-Pugh A), la aparición de la MEN representa un riesgo significativa-

* Esta revisión dedica el acápite “Sarcopenia y fragilidad en la encefalopatía hepática” para tratar en profundidad estas asociaciones.

† El sistema de Child-Pugh fue desarrollado para evaluar la gravedad y el pronóstico de la cirrosis hepática, y el nivel de descompensación de la función hepática.

mente mayor en el desarrollo ulterior de complicaciones.⁴³

alteración a nivel post-receptor (intracelular) de la utilización de la glucosa, lo que

Tabla 4. Sistema de clasificación Child-Pugh de la progresión de la enfermedad cirrótica. Leyenda: INR: *International Normalized Ratio*.

Variable	Puntos		
	1	2	3
Encefalopatía hepática	No	Grado I – II	Grado III – IV
Ascitis	No	Leve – Moderada Responsiva a los diuréticos	Grave Refractaria a los diuréticos
Bilirrubina (mg.dL ⁻¹)	< 2	2 – 3	> 3
Albúmina (g.dL ⁻¹)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Tiempo de protrombina (segundos)	< 4	4 – 6	> 6
Tiempo de protrombina (como INR)	< 1.7	1.7 – 2.3	> 2.3
Puntuación total		Grado	
5 – 6		A	
7 – 9		B	
10 – 15		C	

Fuentes: Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. En: The liver and portal hypertension (Editor: Child CG). Tercera Edición. Saunders. Philadelphia: 1964. pp 50-51; Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646-9.

La Tabla 5 presenta las causas posibles de la MEN en la EHC y la CH. Las causas de la MEN descrita en la CH son multifactoriales, y entre varias de ellas se pueden citar el consumo inadecuado de nutrientes debido a la hiporexia y la anorexia, la saciedad precoz (causada por la ascitis), la alteración del estado de conciencia, y el consumo excesivo de alcohol; y los trastornos de la digestión y absorción de los nutrientes ingeridos con los alimentos, la modificación del metabolismo de los mismos, y la alteración del almacenamiento, disposición y utilización periférica.⁴²

El estado nutricional está directamente asociado con la supervivencia del paciente cirrótico, y esta asociación es aún más importante en los enfermos con EH.⁴⁴⁻⁴⁵ En estos pacientes, el metabolismo de los hidratos de carbono se ve afectado por una

provoca una intolerancia aumentada a la glucosa y resistencia creciente a la influencia de la insulina, reduciendo entonces la síntesis y el depósito del glucógeno hepático y muscular, todo lo cual condiciona una utilización precoz de las grasas y las proteínas como sustrato energético.⁴⁶ Tras un período prolongado de ayuno (como ocurriría durante la noche) los lípidos representarán el 75 % de la energía utilizada.⁴⁷ Ello sería el reflejo de las altas tasas de cetogénesis y gluconeogénesis hepáticas, y como consecuencia, un consumo incrementado de los aminoácidos procedentes del músculo esquelético como fuente de energía.⁴⁸ Esta misma condición se observa también en individuos sanos después de un ayuno prolongado, y serviría para explicar la sarcopenia secundaria que aparece en los pacientes cirróticos. Finalmente, el metabolismo de las proteínas

también se alterará de tal manera que los valores plasmáticos de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) se observarán disminuidos mientras que los aromáticos estarán elevados.⁴⁹⁻⁵⁰

distribución de los fluidos, y un catabolismo proteico aumentado.⁵⁴⁻⁵⁵ La evaluación nutricional que se conduciría tradicionalmente pierde validez en estos pacientes si se presentan con ascitis y/o

Tabla 5. Posibles causas de la malnutrición energético-nutricional en la enfermedad hepática crónica y la cirrosis hepática. Leyenda: AACR: Aminoácidos de cadena ramificada.

Posibles causas	Manifestación clínica
Reducción en la ingesta de alimentos	Anorexia Saciedad precoz Ascitis Confusión y/o excesiva somnolencia Frecuentes hospitalizaciones
Mala absorción de nutrientes	Alteraciones (espontáneas quirúrgicas) en la circulación entero-hepática Alteraciones de la secreción biliar Sobrecrecimiento bacteriano <i>Shunt</i> portosistémico
Trastornos metabólicos	Hipercatabolismo proteico Depleción de AACR Disminución del almacenamiento de glucógeno y de la gluconeogénesis Resistencia a la insulina y aumento de la cetogénesis Aumento de la lipólisis y oxidación de ácidos grasos
Otros factores	Dietas restrictivas (Ej.: Dietas bajas en sodio Pérdida de proteínas durante paracentesis de grandes volúmenes Distensión abdominal durante la administración de lactulosa

Fuente: Referencia [53].

Sobre la evaluación nutricional en los pacientes cirróticos complicados con encefalopatía hepática

Dados todos los mecanismos que influyen en la MEN en la CH complicada con EH, no hay dudas acerca de la necesidad de evaluar sistemáticamente el estado nutricional del paciente.⁵¹⁻⁵³ Sin embargo, éste sigue siendo un desafío, ya que a menudo estos pacientes exhiben alteraciones de la composición corporal, incluidas variaciones en la composición y la

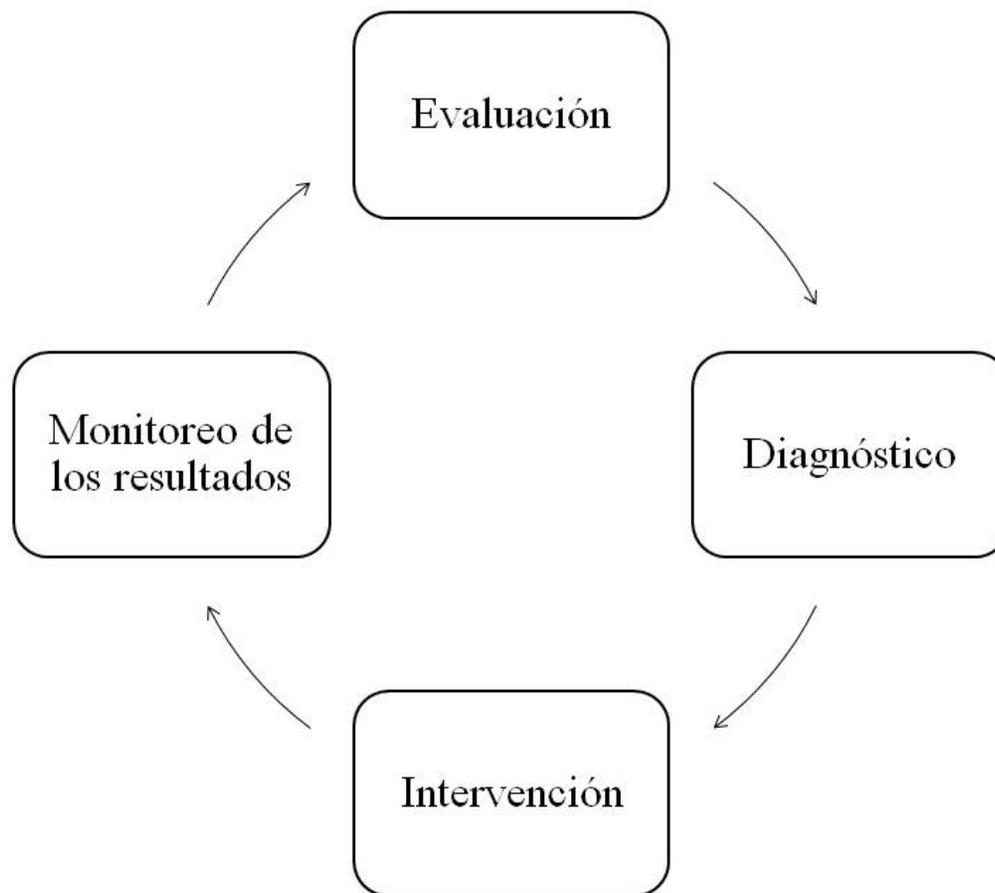
edemas. Lo mismo sucedería en los pacientes denominados como “obesos sarcopénicos”.

Gran parte de (por no decir todos) los cuadros descompensados de EH requieren hospitalización. El proceso de evaluación nutricional en los pacientes cirróticos hospitalizados por EH descompensada deberá incluir como pasos la propia evaluación del estado nutricional, el diagnóstico nutricional, la intervención nutricional, y el monitoreo de los resultados de la intervención hecha. A través del

proceso de la evaluación nutricional se garantizaría la alimentación adecuada según el estado nutricional; y brindar tempranamente terapia nutricional (TN) en los casos que se requiera.

nutricionales. La reconstrucción de la composición corporal también se acompañaría de la evaluación hemato-bioquímica con intención nutricional. Igualmente, se hace importante conocer la

Figura 3. Proceso de atención nutricional del paciente cirrótico complicado con encefalopatía hepática.



Fuente: Elaboración propia de la autora.

Consustancial con los objetivos anteriores, la reconstrucción detallada de la composición corporal del paciente cirrótico es esencial, y sería el primer paso para determinar el patrón existente de pérdida tisular para así establecer las metas

historia dietética del paciente, y sus gustos y preferencias alimentarias.

Varios son los métodos disponibles para la evaluación del estado nutricional del paciente cirrótico complicado con EH. La Valoración Global Subjetiva (VGS)

desarrollada por Detsky *et al.* (1987)⁵⁶ es una de las herramientas más utilizadas para evaluar el estado nutricional del paciente durante la estadía hospitalaria, pero no es suficiente por sí sola para evaluar al paciente cirrótico, ya que hay información de naturaleza subjetiva (precisamente) que no puede obtenerse de un paciente con una EH que comprometa el estado de conciencia. El componente antropométrico de la VGS suele descansar en el Índice de Masa Corporal (IMC), pero este indicador está sesgado en los enfermos con ascitis y/o edemas.⁵⁷⁻⁵⁸ Por lo tanto, las directrices de la Sociedad Internacional para la Encefalopatía Hepática y el Metabolismo del Nitrógeno (ISHEN) destacan que la VGS puede subestimar la incidencia de desnutrición presente en los pacientes cirróticos, y no predice con exactitud el resultado de la enfermedad.⁵⁹

La antropometría es un método objetivo de evaluación del estado nutricional; es rápida, no invasiva, y de bajo costo. Las mediciones antropométricas se han considerado los procedimientos más útiles para evaluar el estado nutricional en los pacientes cirróticos.⁶⁰ Las mediciones antropométricas deben ser confirmadas por un profesional calificado para aumentar la fiabilidad diagnóstica, y deben complementarse con otras herramientas para lograr una evaluación lo más fidedigna posible del estado nutricional del paciente cirrótico complicado con EH.⁶¹⁻⁶²

La antropometría se ve limitada en estos pacientes cuando se presentan edemas y/o ascitis. Es por esta razón que muchos estudios han recurrido al peso seco para la determinación exacta del IMC. Los pliegues cutáneos corporales se ven menos afectados por la retención de líquidos que el IMC.⁶³ Si no concurren estados de anasarca, la circunferencia del brazo (CB) también indicaría sobre la depleción proteica ocurrida. Por ello, dos de las medidas antropométricas más recomendadas en los

pacientes cirróticos son el pliegue tricúspital (PCT) y la circunferencia media del brazo. Asimismo, se debe tener cuenta que el punto de corte para la calificación de los valores de estos indicadores fue establecido en una población sana, y serían entonces necesarios otros puntos de corte para establecer tempranamente la MEN.

Deben considerarse otras limitaciones de la evaluación antropométrica nutricional, como la variabilidad intra- e inter-sujeto en el momento de la toma de las mediciones, las variaciones en la compresibilidad y la hidratación de la piel (alteradas en este tipo de enfermos), y la presencia de obesidad sarcopénica.

El *Royal Free Hospital Global Assessment* (RFHGA) es un algoritmo de evaluación nutricional del paciente cirrótico que incluye el IMC (calculado a partir del peso seco) y la circunferencia del antebrazo, junto con la historia dietética del enfermo.⁶⁴ La herramienta RFHGA ha sido validada operacionalmente, y exhibe una alta tasa de reproductibilidad inter-observador.⁶⁵ Sin embargo, la RFHGA también es compleja en su relleno, y precisa de personal entrenado.

La bioimpedancia eléctrica (BIE) es un método seguro y relativamente exacto para estimar el tamaño de la masa grasa y la masa libre de grasa. La BIE ha sido aplicado en los pacientes cirróticos por varios años.⁶⁶ Entre los resultados obtenidos, el ángulo de fase (AF) y la masa celular corporal (MCC) merecen especial atención. Los valores de AF están disminuidos con la progresión de la CH. Además, la AF se asoció con la fuerza muscular y la masa muscular en los pacientes cirróticos.

Tabla 6. Ventajas y desventajas de los diferentes métodos de evaluación del estado nutricional de los pacientes cirróticos complicados con encefalopatía hepática. Leyenda: DEXA: Absorciometría de rayos X de doble emisión.

Método	Ventajas	Desventajas
Valoración Global Subjetiva (VGS)	Rápida Bajo costo Fácil de administrar Puede aplicarse al pie de cama	Requiere comprensión y colaboración del paciente Subjetividad del examinador Puede subestimar la presencia de malnutrición No puede utilizarse como método de seguimiento.
Antropometría	Rápida Bajo costo Requiere poca colaboración del paciente Puede realizarse al pie de cama Algunas mediciones están libres del sesgo tanto por el exceso de líquidos como el exceso de peso La circunferencia del brazo es recomendada como indicador de masa magra en el paciente	Algunas medidas (como el peso corporal) están sesgadas por la retención de líquidos y el exceso de peso La variabilidad interobservador puede interferir en la reproducibilidad Puede subestimar la presencia de malnutrición
Fuerza de prensión	Rápido Bajo costo Puede aplicarse al pie de cama Identifica la disminución en la función muscular No está influido por la retención de líquidos o el exceso de peso Predictor independiente de la descompensación cirrótica	No identifica la presencia de emaciación (léase también adipopenia)
Bioimpedancia eléctrica	Rápido Puede aplicarse al pie de cama si se utilizan equipos transportables	Es controversial su uso en pacientes con retención hídrica Puede subestimar la presencia de malnutrición Podría requerir el traslado del paciente al equipo
DEXA	Exactitud ante depleción muscular Excelente reproducibilidad Puede utilizarse para identificar disminución de masa ósea Brinda análisis detallado de la composición corporal	Alto costo Requiere movilización del paciente Exposición a radiación ionizante
Métodos imagenológicos: • Tomografía computada • Resonancia magnética nuclear	Exactitud ante depleción muscular Excelente reproducibilidad Puede usarse retrospectivamente a partir de imágenes ya tomadas Puede identificar además nódulos hepáticos, <i>shunts</i> portosistémicos y otras anormalidades El tamaño de la masa muscular obtenido a nivel de L3 puede usarse en el diagnóstico de sarcopenia. La disminución observada en el músculo esquelético en las imágenes capturadas puede tener impacto pronóstico en la cirrosis	Alto costo Requiere movilización del paciente Exposición mínima a radiación ionizante

Fuente: Referencia [53].

La MCC: el compartimiento corporal que concentra el agua corporal y el potasio, disminuye en los casos de MEN. Por esta cuestión, la MCC es uno de los mejores referentes nutricionales para evaluar el *status* metabólico del paciente cirrótico, como el recambio del nitrógeno corporal y el gasto energético. No obstante, la BIE puede alterarse inespecíficamente tras la actividad física, la deshidratación, el uso de diuréticos, la retención hídrica, la ingestión de líquidos y alimentos antes del examen, y por ello, el uso de esta técnica en los pacientes cirróticos es todavía controversial.

La dinamometría y la evaluación de la fuerza de prensión son útiles en los pacientes cirróticos aquejados con grados mínimos de EH. La fuerza muscular está relacionada con la integridad de la masa muscular esquelética: otro indicador funcional importante en la EH, ya que la morfofuncionalidad muscular está significativamente disminuida en esta entidad.⁶⁷⁻⁶⁹ Por el otro lado, los pacientes cirróticos suelen disminuir la actividad física, probablemente porque la hiperamonemia está relacionada con la fatiga muscular y corporal. Así, la presencia de fatiga puede ser un buen indicador del estado nutricional en los pacientes cirróticos con EHC, y por ello la fuerza de prensión debe incluirse en los protocolos de evaluación nutricional del paciente con EH.

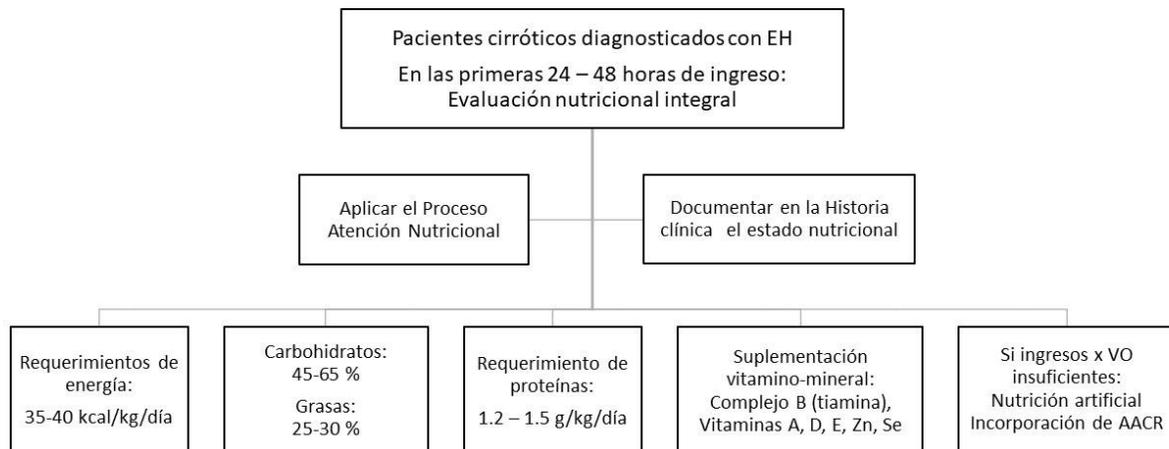
La absorciometría de Rayos X de doble emisión (DEXA) se emplea como método de referencia en la validación de los resultados devueltos por otros métodos de composición corporal como la antropometría y BIE. Mediante la DEXA el cuerpo se divide en 3 compartimientos, a saber: hueso, grasa corporal, y masa libre de grasa según la absorción diferencial de radiaciones ionizantes por los tejidos.⁷⁰⁻⁷¹ Las guías actuales recomiendan el uso de la DEXA en el diagnóstico de MEN en la CH.

Los pacientes cirróticos con EH son propensos a padecer deficiencias de micronutrientes, principalmente de las vitaminas liposolubles y las del complejo B; y de minerales como el zinc, el calcio, el selenio y el manganeso.⁷²⁻⁷³ Los pacientes cirróticos también suelen presentar aumento de los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α).⁷⁴⁻⁷⁵ La enfermedad hepática afecta la síntesis de proteínas plasmáticas.⁷⁶ Por ello, la hipoalbuminemia es más bien un indicador de la progresión del daño orgánico y la afectación de la reserva funcional antes que nutricional.⁷⁷ La síntesis hepática de proteínas (de por sí deteriorada) se deprime aún más debido a la inflamación sistémica resultante de la enfermedad cirrótica.

Sobre la intervención nutricional en la encefalopatía hepática

Completado el paso de la evaluación nutricional dentro del proceso de atención nutricional, el siguiente es el diseño e implementación de la consiguiente intervención nutricional. Los objetivos de la intervención nutricional serán en cualquier caso mantener (y si es posible mejorar) el estado nutricional del enfermo, proveer todos los nutrientes esenciales, facilitando además el aprovechamiento de los mismos; prevenir el avance de las lesiones histopatológicas que pueda causar la desnutrición, contribuir a prevenir (y si no es posible, a mejorar) la aparición de la EH evitando los factores dietéticos desencadenantes de la condición; y mejorar y mantener el bienestar general del paciente, y la calidad de vida del mismo.⁷⁸⁻⁸²

Figura 4. Algoritmo de manejo de paciente hospitalizado con encefalopatía hepática. Leyenda: EH: Encefalopatía hepática. VO: Vía oral. AACR: Aminoácidos de cadena ramificada. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.



Fuente: Elaboración propia de la autora.

El diseño de la intervención nutricional requiere de la estimación de los requerimientos nutrimentales del paciente cirrótico complicado con EH. De acuerdo con estudios casos-contróles, el requerimiento energético diario se encuentra aumentado en la EH, y se ha estimado en 35 – 40 kcal.kg⁻¹.día⁻¹ ‡. Estos estudios recurrieron a la calorimetría indirecta (CI) como método de estimación del requerimiento energético.⁸³ La CI ha sido recomendada como método preferente de

‡ Se recomienda que los requerimientos nutrimentales (energía incluida) se ajusten según el peso actual (léase corriente) del enfermo en ausencia de ascitis y/o edemas. Ante la presencia de trastornos de la distribución hídrica, se sugiere utilizar el “peso seco” (léase también “libre de edemas” o el peso esperado (“ideal”) según la población de pertenencia, el sexo, la edad y la talla.

estimación de los requerimientos de energía del enfermo en diferentes situaciones clínico-quirúrgicas. Ante la no disponibilidad de la CI, se deben emplear ecuaciones predictivas preferiblemente construidas con enfermos cirróticos.^{48,84}

Los requerimientos de energía se deben particionar ulteriormente entre los componentes de la energía no proteica (ENP).⁸⁵⁻⁸⁶ Así, los carbohidratos deben aportar el 45 – 65 % del contenido energético total de la dieta diaria del enfermo; mientras que las grasas suministrarían el 35 – 55 % restante. En este punto se recuerda que el enfermo cirrótico suele exhibir cuadros de insulinoresistencia, lo que dificultaría la utilización de los glúcidos presentes en la dieta. Los

carbohidratos complejos serían entonces una opción dietética más efectiva.

Las guías consultadas sugieren también el aporte de 25 g de fibra dietética en el menú diario para evitar la constipación debido a la ascitis y los trastornos de la motilidad intestinal.⁸⁷ La inclusión en la dieta de fuentes de fibra dietética también serviría para paliar el agravamiento de la hiperglicemia (y sus repercusiones) atribuible a la resistencia a la insulina y la inflamación.

El hígado cirrótico también puede mostrar incapacidad para utilizar correctamente las grasas presentes en la dieta. Se harán entonces las previsiones del caso para distribuir las grasas dietéticas entre triglicéridos de cadena media (mejor tolerados por el paciente) y los de cadena larga. También se adoptarán medidas para identificar estados deficitarios de ácidos grasos de cadena larga debido a las restricciones introducidas en la presencia de las grasas alimenticias.

Los requerimientos diarios de proteínas del paciente cirrótico complicado con EH se han estimado en $1.2 - 1.5 \text{ g.kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$. Actualmente no se recomienda la restricción proteica en los pacientes con EH. Durante mucho tiempo se justificó la restricción de las proteínas en la dieta del enfermo en la afirmación de que las proteínas dietéticas pueden inducir EH al ser el tubo digestivo la principal fuente del amoníaco corporal debido a la actividad fermentativa de las bacterias del colon sobre las sustancias nitrogenadas ingeridas. Sin embargo, el que las cantidades excesivas de proteínas puedan desencadenar la EH no implica que la restricción proteica mejore el curso de la entidad, en parte por la participación en el metabolismo del amoníaco de otros órganos diferentes del tracto gastrointestinal. A su vez, la restricción proteica solo hace aumentar el catabolismo muscular, y con ello, la

liberación de aminoácidos, la presencia cada vez mayor de amoníaco en la sangre, y el agravamiento de la EH.

La restricción proteica sólo se recomienda durante períodos cortos de tiempo que no superen los 2 – 3 días en situaciones tales como el sangrado gastrointestinal, o riesgo real de broncoaspiración en el curso de una EH grado 3 – 4, o en la EH con hiperamonemia y riesgo de edema cerebral.⁸⁸ De no observarse una mejoría clínica ostensible tras la restricción proteica, se debería iniciar soporte nutricional preferiblemente por vía enteral.

La utilización de proteínas de origen vegetal (como las leguminosas) como fuente principal de nitrógeno en la dieta podría ser beneficiosa en los pacientes con EH recurrente o persistente, tal como lo recomienda la ISHEN.⁸⁹⁻⁹⁰ Las dietas vegetarianas estrictas, sin embargo, se asocian con una mayor pérdida fecal de nitrógeno, hecho que debe ser tenido en cuenta para la reposición del mismo.

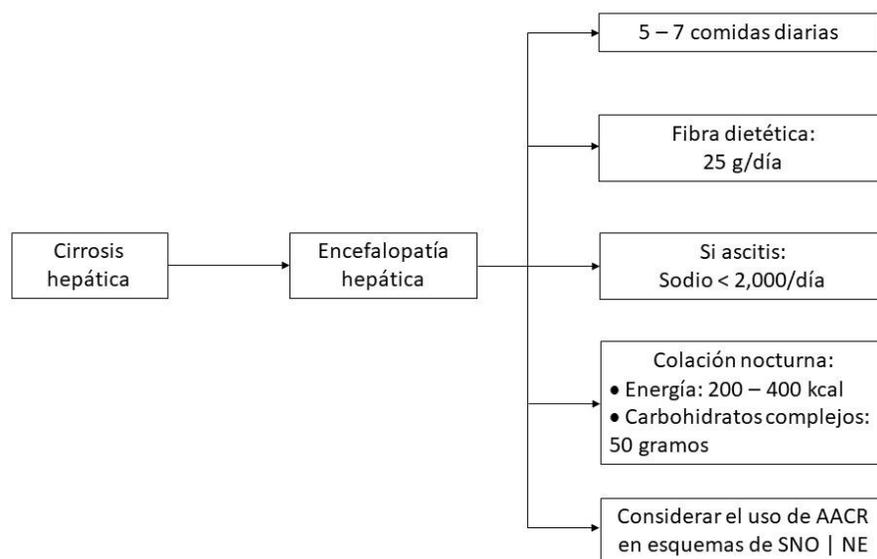
Las guías ESPEN⁹¹ y AASLD⁹² recomiendan evitar en los pacientes cirróticos tiempos de ayuno > 6 horas para prevenir la depleción del glucógeno hepático. Así, se deberían hacer 5 – 7 comidas al día. Es importante incorporar en el régimen dietético del paciente una colación nocturna también para prevenir (o atenuar) la sarcopenia secundaria | asociada a la EH.⁹³ Se recomienda que esta colación nocturna aporte entre 200 – 400 kcal y 50 g de carbohidratos complejos.⁹³

La prescripción dietética en el enfermo cirrótico complicado con EH conlleva la discusión sobre la cuantía permisible de los ingresos de sodio.⁹⁴ La ascitis y los edemas suelen ser características fenotípicas comunes en estos enfermos. Luego, se debe evitar un consumo de sodio superior a los 80 – 120 mmol al día (equivalente a 6.0 – 6.9 gramos de sal común), y que en definitiva se

correspondería con una dieta cuyo contenido de sal sea limitado al presente de forma natural en los alimentos, con las recomendaciones adicionales de no añadir sal durante la preparación de los alimentos y evitar el consumo de productos ultraprocesados. No obstante, hay que tener en cuenta que es preferible un adecuado estado nutricional antes que no tener ascitis, de forma tal que cuando un paciente no tolera una “dieta estricta sin sal” es preferible entonces optar por aumentar la dosis de diuréticos, pero que el paciente aumente las cantidades ingeridas de alimentos.

Sobre la prescripción dietética se superponen la suplementación vitamino-mineral (SVM) y la suplementación nutricional oral (SNO).⁹⁵ Estas intervenciones se orientan a prevenir (y si no, paliar) las deficiencias nutrimentales que suelen presentarse en los pacientes cirróticos complicados con EH. En la EH existe una sobreexpresión de los biomarcadores del estrés oxidativo, un incremento de la peroxidación lipídica y una disminución concomitante del tenor de antioxidantes.⁹⁶ En estos enfermos se ha observado la disminución de los niveles séricos de

Figura 5. Recomendaciones dietoterapéuticas en el tratamiento de los pacientes cirróticos con encefalopatía hepática. Leyenda: AACR: Aminoácidos de cadena ramificada. SNO: Suplementación nutricional oral. NE: Nutrición enteral.



Fuente: Elaboración propia de la autora.

vitaminas A (β -carotenos), C y E, y de los minerales zinc y selenio: sustancias todas con propiedades antioxidantes. En aquellos pacientes cirróticos con sospecha de encefalopatía de Wernicke la suplementación debe ser precoz con altas dosis de tiamina ($100 \text{ mg}\cdot\text{día}^{-1}$).⁹⁷ Se hace la salvedad que la SVM y la SNO pueden mejorar la sintomatología presente en el enfermo, pero no influyen ni en la aparición ni en la progresión de la EH.

Se han encontrado niveles aumentados de manganeso en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) en los pacientes cirróticos con EH.⁹⁸ El manganeso se puede acumular en cantidades tóxicas en los ganglios basales, y con ello acentuar las manifestaciones neuromusculares en estos pacientes. Además, los acúmulos de manganeso en los ganglios basales actúan sinérgicamente con el amoníaco en la EH para interferir en la modulación GABAérgica de los sistemas dopaminérgicos y glutaminérgicos, y con ello, promover la aparición de procesos de neurodegeneración que podrían (aparentemente) irreversibles. Los acúmulos tóxicos de manganeso y la neurodegeneración mejoran luego del trasplante hepático.

Sobre la nutrición enteral en la encefalopatía hepática

La nutrición enteral (NE) sería otra de las acciones a considerar dentro del PAN del paciente cirrótico complicado con EH.⁹⁹⁻¹⁰⁰ La NE se indicaría en aquellos pacientes que no pueden mantener un ingreso alimentario oral $> 50 - 75 \%$ de las recomendaciones hechas por más de 3 a 5 días.¹⁰¹ La NE también estaría indicada en los casos de niveles sanguíneos elevados de amoníaco y riesgo inminente de edema cerebral.

La NE (en forma parcial o exclusiva) debería iniciarse con una fórmula polimérica estándar § en pacientes compensados metabólicamente, habida cuenta que la mayoría de las fórmulas disponibles en el mercado contienen hasta un 25 % de aminoácidos de cadena ramificada (AACR).¹⁰² Se destaca en este punto que las fórmulas “enriquecidas” llegan hasta un 35 – 41 % de AACR,¹⁰³ y se reservarían para los pacientes con una EH refractaria. En casos descompensados, o que muestren un aumento de los requerimientos nutricionales, se sugiere el uso de fórmula “ricas en energía” y “ricas en proteínas”^{**}.

El papel de los AACR en la etio- y la fisio-patogenia de la EH, y su lugar en la intervención nutricional y metabólica de la CH complicada con esta entidad, han sido discutidos desde los trabajos pioneros de Fisher en los 1970s.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ Los requerimientos diarios de los AACR en los sujetos sanos se han estimado como sigue: *Valina*: $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$; *Leucina*: $14 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$; e *Isoleucina*: $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{día}^{-1}$; respectivamente. Estos requerimientos significarían que una persona de 70 kg de peso corporal necesitaría diariamente 700 mg de valina e isoleucina, y 980 mg de leucina, los que serían cubiertos con 1.5 – 2.0 litros de una fórmula enteral estándar, o 1.0 litro de un suplemento oral.¹⁰⁶

Los AACR se ven disminuidos en la hepatopatía crónica y el *shunt* portosistémico. A su vez, la hiperamoniemia aumenta la utilización corporal de los AACR. La normalización de los niveles séricos de AACR favorece la síntesis proteica y reduce la hiperamoniemia, permitiendo así un aumento de los ingresos

§ Esto es: no digerida, no especializada, y que aporte 1 kcal/mL y menos del 20 % del contenido energético total en forma de proteínas.

** Las dietas enterales “ricas en energía” pueden aportar hasta 1.5 kcal/mL. Por su parte, las dietas “ricas en proteínas” suministran más del 20 % del contenido energético total en forma de proteínas.

nitrogenados, lo que facilitaría el anabolismo proteico en cirróticos intolerantes a las proteínas de origen dietético. Además, los AACR compiten con los aminoácidos aromáticos en su transporte a través de la barrera hematoencefálica, a la vez que previenen la síntesis de falsos neurotransmisores. Igualmente, los AACR participan en la gluconeogénesis y la cetogénesis hepática, y actúan como sustrato energético del músculo esquelético, el cerebro y el hígado. Los AACR (y específicamente la leucina) son estimuladores potentes de la producción del factor de crecimiento de hepatocitos: una molécula pleiotrópica con actividad mitogénica que es segregada por las células estelares hepáticas y que se ha relacionado con el proceso de regeneración orgánica.

La restauración de los niveles séricos normales de los AACR en un paciente cirrótico podría paliar la pérdida de la masa muscular esquelética que en ellos ocurre.¹⁰⁷ Un estudio reseñado en la literatura especializada utilizó un suplemento enriquecido con 7.5 g de L-leucina, 3.75 g de L-isoleucina y 3.75 g de L-valina en una sola dosis en pacientes cirróticos con depleción muscular importante.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ La suplementación con los AACR en las cantidades descritas se trasladó a la interrupción de la señalización de la ruta *mTOR1* y con ello la disminución de la autofagia en el músculo esquelético.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹

Nutrición parenteral en la encefalopatía hepática

El lugar de la nutrición parenteral (NP) en la EH es controversial, y objeto de discusión y polémica.^{100,110-113} La NP estaría primariamente indicada en pacientes en los que la vía oral está suspendida, o que no pueden alimentarse por sí mismo (o con ayuda), o que no pueden satisfacer los requerimientos prescritos incluso después de sobreañadir SVM y SNO. La NP también

estaría indicada en aquellos casos en que la NE no volitiva tampoco logra satisfacer los requerimientos nutrimentales previstos en el enfermo. Sin embargo, llegado el momento de la indicación de NP en los pacientes cirróticos, habría que considerar la capacidad del hígado para disponer correctamente de los nutrientes infundidos sin precipitar nuevas complicaciones, y la presencia de trastornos de la distribución hídrica que pudieran ser tan extremos como la ascitis y la anasarca.

La infusión parenteral de glúcidos debe asegurar cifras de glicemia constantes y dentro de la normalidad biológica. Ello se lograría con la administración diaria de (al menos) 2.0 g de glucosa *per* kilogramo de peso corporal^{††}.

Aún en casos de daño cirrótico, el hígado es capaz de aclarar eficazmente las soluciones infundidas de lípidos parenterales. Algunas de estas soluciones consisten en mezclas racémicas de triglicéridos de cadena media (TCM) y cadena larga (TCL), lo que mejoraría aún más el aclaramiento hepático de las mismas. Se ha sugerido una pauta de infusión de 1.0 – 2.0 g/kg/día de lípidos. Si ello no fuera posible, las cantidades a administrar serían tales que no incrementen los niveles séricos de triglicéridos por encima de 3.0 mmol.L⁻¹ (= 270 mg.dL⁻¹).

Las cantidades a aportar de aminoácidos estarían entre 1.0 – 2.0 g/kg/día. Estas cantidades serían suficientes para mantener el equilibrio nitrogenado del organismo. Se ha reportado buena tolerancia a las soluciones cristalinas de aminoácidos hoy disponibles en el mercado.

En el mercado también están disponibles soluciones parenterales de AACR y con un bajo tenor de aminoácidos aromáticos y triptófano,¹¹⁴ pero no se ha podido demostrar que sean superiores a las

^{††} El peso corporal puede ser aquel ideal para la talla, o representativo del esperado para el sexo y la edad.

de uso estándar en el apoyo nutricional de los pacientes con CH. Sin embargo, algunos estudios han señalado que las soluciones parenterales contentivas de AACR pueden ser efectivas en la remisión de los síntomas de la EH.¹¹⁴⁻¹¹⁵

Se tiene un estudio que describió el impacto de un esquema NP en pacientes cirróticos con una ascitis refractaria a la paracentesis.¹¹⁶ El esquema NP fue conducido para modificar el pronóstico de la ascitis refractaria.¹¹⁶ Ciento veinte pacientes cirróticos en los que se realizaban paracentesis de grandes volúmenes repetidamente fueron asignados a un esquema mixto NP + dietoterapia específica + colación nocturna hiperproteica (Grupo A), o a dietoterapia específica + colación nocturna hiperproteica (Grupo B).¹¹⁶ Un tercer grupo (Grupo C) en el que se prescribió una dieta baja en sodio sirvió como control.¹¹⁶ Las intervenciones nutricionales se extendieron durante todo un año.¹¹⁶ Los pacientes que recibieron el esquema mixto NP + dietoterapia + colación nocturna mostraron valores preservados de los indicadores empleados para describir el estado nutricional.¹¹⁶ La tasa de mortalidad en estos pacientes fue menor.¹¹⁶

Las cantidades a aportar de micronutrientes serían las indicadas para satisfacer los requerimientos diarios de los mismos.^{100,110-113} Se ha recomendado la suplementación con cantidades adicionales de tiamina (a razón de 250 mg diarios) antes del inicio del esquema de NP para mejorar la tolerancia a la infusión de glúcidos, y prevenir el desencadenamiento de manifestaciones del síndrome de realimentación (SRA) y de la encefalopatía de Wernicke.

Sobre la actuación nutricional en los episodios de descompensación de la encefalopatía hepática

Las guías y pautas de actuación emitidas por cuerpos de expertos y profesionales han recomendado un enfoque de cuatro puntos para el tratamiento y la contención de la EH, a saber:¹¹⁷⁻¹²¹ iniciar el tratamiento de la EH en los pacientes que muestren alteración de la conciencia (por leve que sea); buscar y tratar otras causas de la alteración del estado mental, identificar los factores precipitantes de la EH, y corregirlos; e iniciar el tratamiento empírico.

Se han propuesto varias drogas para el tratamiento de la EH, pero la mayoría se utilizan sobre la base de observaciones circunstanciales, y no han sido probadas por rigurosos ensayos controlados aleatorios.

Los disacáridos no absorbibles (como la lactulosa) se utilizan en el tratamiento inicial de la EH.¹²² La lactulosa provoca diarreas osmóticas, y con ello, la disminución de la producción colónica de amoníaco, lo que, a su vez, contribuye a aminorar los síntomas de la EH. El tratamiento se inicia con una dosis de ataque (en dependencia de la forma de presentación del medicamento) cada 1 – 2 horas hasta que se produzcan al menos dos evacuaciones blandas o sueltas al día. La dosis se ajustaría en días siguientes para lograr 2 – 3 evacuaciones diarias.¹²³ El seguimiento del paciente es importante para evitar complicaciones adicionales como la deshidratación y la irritación del orificio anal. El uso excesivo de la lactulosa puede incluso precipitar la HE. Por otro lado, la ausencia del efecto esperado de la lactulosa podría deberse a otros factores precipitantes no reconocidos.

El efecto de la lactulosa se potencia con la adición de rifamixina.¹²⁴⁻¹²⁵ La rifamixina actúa como un antibiótico inhibiendo el crecimiento de la biota

intestinal, y reduciendo así la capacidad de la misma para producir amoníaco.

Otros antibióticos (entre ellos la neomicina, el metronidazol, y la flumazenil) actúan como inhibidores de la actividad glutaminasa intestinal.¹²⁶ La metformina: una biguanida con acción hipoglicemiante, también ha sido empleada en el tratamiento de la EH debido al efecto inhibitor de la actividad glutaminasa intestinal.¹²⁷ La derivación portosistémica regula el gen de la enzima glutaminasa intestinal. De esta manera, los inhibidores de la actividad glutaminasa intestinal pueden ser útiles al reducir las cantidades de amoníaco producidas por el intestino.

Los probióticos representan cepas bacterianas que atraviesan todo el tracto gastrointestinal sin ser afectadas por los jugos intestinales, para colonizar el intestino grueso, multiplicarse localmente, y producir señales humorales que modifican eventualmente la composición de la biota intestinal. La “nueva” biota intestinal, a su vez, se destaca por una menor respuesta inflamatoria y una producción reducida de amoníaco. Sin embargo, aún se requieren estudios para determinar las cepas y la dosis óptimas para el mejor tratamiento de la EH.¹²⁸⁻¹²⁹

Se han descrito limpiadores (léase también barredores) de amoníaco que actúan incorporando el amoníaco circulante en la sangre y facilitando la excreción del mismo a través del riñón, contribuyendo con ello a la disminución de los niveles del metabolito acumulados tóxicamente, lo que resulta en un alivio de los síntomas y las repercusiones de la EH.¹³⁰⁻¹³²

La L-ornitina, L-aspartato (LOLA) ejerce una potente acción detoxificante del amoníaco a través de la promoción de la síntesis de urea.¹³³⁻¹³⁷ Se recuerda que la L-ornitina es un sustrato del ciclo hepático de la urea. La LOLA también estimula la eliminación de amoníaco por los hepatocitos residuales y el músculo esquelético.

Consecuentemente, se ha demostrado que el uso (oral/intravenoso) de la LOLA disminuye los niveles séricos de amoníaco, la gravedad de la EH, y la reducción de la estancia hospitalaria sin efectos adversos significativos.

La acetil-L-carnitina es una modificación molecular de la L-carnitina que resulta de la incorporación de un ácido graso. La acetil-L-carnitina interviene en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial, y la internalización de los mismos como paso previo a la β -oxidación en el espesor de la matriz mitocondrial. Estudios previos han demostrado que la acetil-L-carnitina mejora los síntomas neurológicos de enfermos cirróticos selectos, e influye positivamente en el comportamiento de determinadas variables plasmáticas. Otros estudios han concluido que el tratamiento con acetil-L-carnitina reduce la fatigabilidad en sujetos ancianos y centenarios.¹³⁸⁻¹³⁹

Los AACR han recibido gran atención en la intervención nutricional en la CH complicada con EH desde los trabajos pioneros de Fisher.¹⁴⁰⁻¹⁴¹ La valina, la leucina y la isoleucina son esenciales en el metabolismo energético del músculo esquelético.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Los AACR son también indispensables en el mantenimiento de las funciones fisiológicas de órganos y sistemas de la economía, y en la recuperación nutricional tras la enfermedad.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Una revisión Cochrane¹⁴²⁻¹⁴⁴ demostró efectos positivos de los AACR sobre la EH, con mejoría de las manifestaciones episódicas y refractarias de la entidad, pero sin efectos en la calidad de vida, o la mortalidad del paciente. La ESPEN sustenta la suplementación con AACR de las fórmulas empleadas en la SNO y la NE del paciente cirrótico ante evidencias acumuladas de un mejor pronóstico.⁹⁹ Los beneficios de los AACR en el tratamiento de la EH se ven limitados por

el costo de las fórmulas y la palatabilidad de las mismas.

Sobre la sarcopenia secundaria en la encefalopatía hepática

La pérdida de la masa muscular esquelética (PMM) se refiere tanto a la reducción del tamaño del músculo esquelético como a la afectación de la fuerza de contracción muscular.¹⁴⁵ La PMM en el paciente cirrótico es la expresión final de eventos fisiopatológicos desencadenados por la inflamación, la hipercatabolia, la caquexia, y la atrofia que suelen concurrir en esta enfermedad.¹⁴⁶ La PMM pudiera responder también al aporte insuficiente de energía y nutrientes, lo que acentuaría la depleción de los tejidos magros.¹⁴⁶

La reducción del tamaño de la masa muscular esquelética y/o la afectación de la fuerza de contracción implican siempre pérdida de funcionalidades y capacidades en el individuo, y puede significar un peor pronóstico en un paciente cirrótico que aguarda por un trasplante de hígado.¹⁴⁷ En otros escenarios la PMM suele convertirse en un predictor independiente de fracasos terapéuticos, prolongación de la estadía hospitalaria, encarecimiento de las prestaciones asistenciales, y aparición de nuevas complicaciones (entre ellas la muerte).¹⁴⁸⁻¹⁴⁹

La sarcopenia sería uno de los componentes importantes de la PMM.¹⁵⁰ Tradicionalmente hablando, la sarcopenia es la pérdida de masa muscular explicada por | asociada al envejecimiento.¹⁵¹ El término "sarcopenia" acomoda tanto la disminución del volumen y turgencia de los grupos musculares como la reducción de la fuerza de contracción muscular. Por propia definición, la sarcopenia es un trastorno muscular progresivo y generalizado, involuntario e irreversible que resulta en un riesgo mayor de resultados adversos para el

sujeto como la caída desde sus propios pies y las fracturas óseas, la discapacidad física, y la fragilidad; todo lo cual comporta una mayor mortalidad.

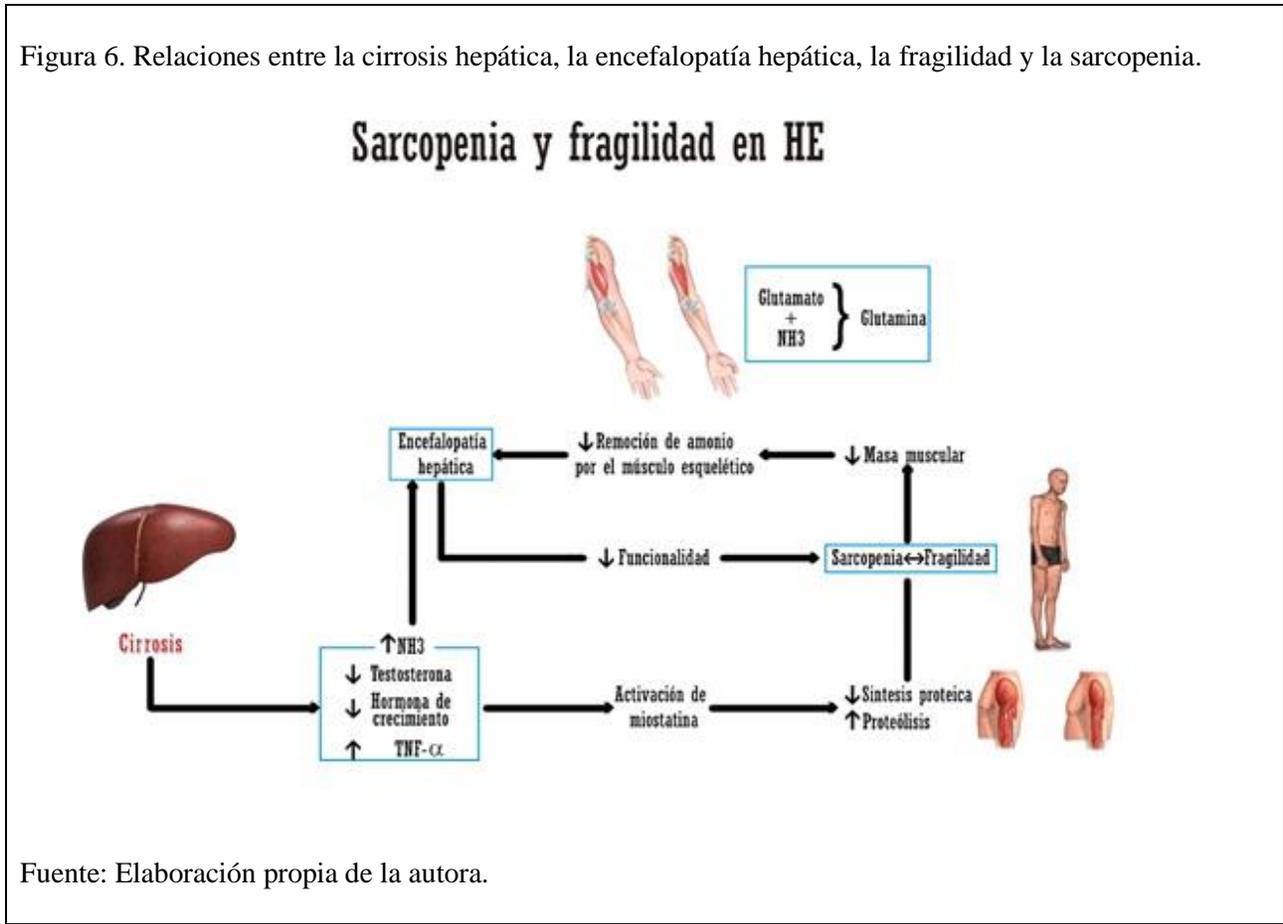
Hoy el concepto originario de sarcopenia se ha modificado para englobar todas las noxas que eventualmente concurren en la afectación del tamaño de la masa muscular esquelética y la fuerza de contracción muscular. Con el envejecimiento demográfico, la plurimorbilidad de las poblaciones, y la cronificación de las enfermedades, es muy probable que sobre un fondo sarcopénico se superpongan otras condiciones como la inflamación, la resistencia a la insulina, la hipercatabolia, y la disrupción de la regulación neuroendocrina.

Lo contrario también podría ser cierto. Las noxas antes descritas aceleran el envejecimiento de células y tejidos en enfermos más jóvenes, y en virtud de ello, la unidad morfofuncional del músculo esquelético se deteriora sensiblemente. Por lo tanto, es válido hablar de una "sarcopenia secundaria" en los pacientes cirróticos.¹⁵²

La sarcopenia secundaria sería un evento frecuente en la CH complicada con EH. Divergencias aparte dadas por los métodos de medición, poblaciones de estudio, y criterios seguidos en la construcción de casos, la prevalencia de la sarcopenia secundaria en los pacientes cirróticos varía entre el 40 % y el 70 % de los examinados.¹⁵³

La sarcopenia está involucrada la fragilidad del enfermo cirrótico, y suele correlacionarse con la aparición y progresión de la EH y el deterioro cognitivo en estos pacientes, lo que apuntaría hacia el lugar central de la hiperamoniemia dentro de los cambios endocrino-metabólicos desencadenados por el daño hepático.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷

Figura 6. Relaciones entre la cirrosis hepática, la encefalopatía hepática, la fragilidad y la sarcopenia.



Fuente: Elaboración propia de la autora.

La sarcopenia secundaria | secundaria a la CH se reconocería mediante la medición de las circunferencias de los segmentos corporales, y la reconstrucción posterior del tamaño de la masa muscular esquelética. Los cambios ocurridos en la calidad de músculo esquelético también podrían reconocerse mediante el examen de la capacidad del sujeto de recorrer una distancia especificada en un tiempo esperado.¹⁵⁸ La medición de la fuerza prensil mediante dinamometría sería otra forma de diagnóstico de la sarcopenia en la CH.¹⁵⁸ En pacientes cirróticos complicados con EH la reducción de la fuerza de presión muscular se comportó como un predictor independiente de complicaciones.¹⁵⁹

Dadas las asociaciones inversas entre la masa muscular y la función hepática, la sarcopenia ha sido considerada como una

adición más dentro del puntaje MELD.¹⁶⁰ El puntaje MELD tiene en cuenta la creatinina sérica, la bilirrubina sérica total, y el tiempo de protrombina para calificar la enfermedad hepática terminal. Si concurriera sarcopenia en el paciente cirrótico, el puntaje MELD se incrementaría en 10 puntos adicionales.

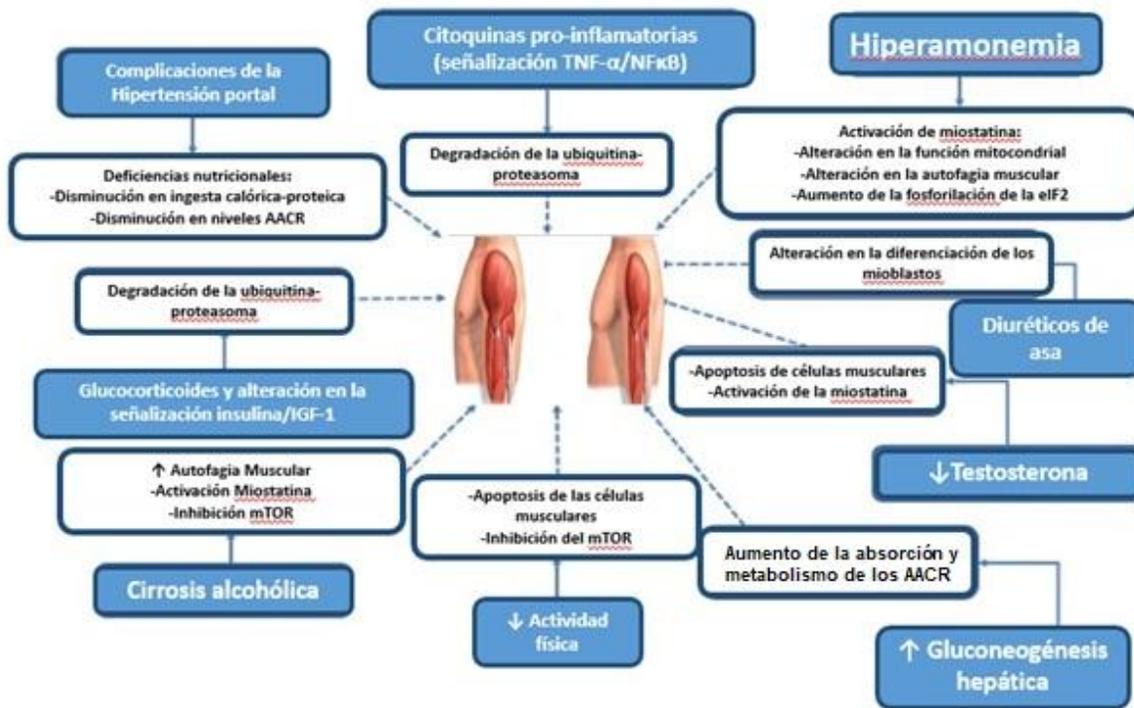
No obstante lo dicho hasta ahora, los mecanismos que producen el daño muscular en la CH complicada con EH no están correctamente identificados.¹⁶¹⁻¹⁶² Entre los mecanismos propuestos que vinculan el eje músculo-hígado dentro del fenómeno de la sarcopenia se han propuesto el aumento del amoníaco, la disminución de los niveles séricos de la testosterona y la hormona del crecimiento (y las influencias anabólicas de las mismas), y la inflamación crónica;¹⁶³ pero se necesitan más estudios para entender

la contribución relativa de cada uno de ellos, y la posible interacción entre los mismos.

El deterioro muscular es más prevalente en los hombres cirróticos, y es en estos pacientes donde se observa el mayor riesgo de mortalidad. En las mujeres, tanto la sarcopenia secundaria como el tamaño del tejido adiposo subcutáneo no parecen estar asociados con la mortalidad. Las diferencias en la distribución de grasa y el metabolismo, el metabolismo del músculo esquelético y las características hormonales por sexo podrían explicar (al menos en parte) estas discrepancias.¹⁶⁴

La hiperamonemia, la afectación de la síntesis y recambio de las proteínas musculares, la inflamación y la autofagia serían otros factores contribuyentes a la sarcopenia en la CH. La hiperamonemia disminuye la síntesis de proteínas musculares mediante la activación de la miostatina, la promoción del estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial secundaria a la interrupción del ciclo de Krebs; y la autofagia muscular esquelética.¹⁶⁵⁻¹⁶⁶ Como resultado de todo ello, la hiperamonemia aumenta la aparición de especies reactivas de oxígeno (ROS) y

Figura 7. Factores que contribuyen a la sarcopenia en la cirrosis hepática complicada con encefalopatía hepática.



Fuente: Adaptado de: Referencia [150].

con ello el estrés oxidativo, lo que, a su vez, puede causar pérdida ulterior de las proteínas musculares remanentes, y la peroxidación de estructuras lipídicas, exacerbando aún más la sarcopenia.

El daño hepático (y los trastornos endocrino-metabólicos que trae aparejado) afecta profundamente la síntesis y el recambio de las proteínas musculares.¹⁶⁷ El factor eIF2 eucariótico de iniciación: un importante regulador de la síntesis de proteínas, se encuentra fosforilado (y por ello inactivado) en los estados hiperamoniémicos.¹⁶⁸

A lo anteriormente dicho pudiera contribuir la miostatina. La miostatina puede tener un papel significativo en la reducción de la síntesis de proteínas musculares en la CH,¹⁶⁹⁻¹⁷⁰ sobre todo en los casos de derivación portosistémica espontánea, pero todavía no se cuenta con evidencias concluyentes.

La inflamación juega un papel central en la sarcopenia tanto primaria como la secundaria | asociada a las enfermedades orgánicas crónicas.¹⁶²⁻¹⁶³ Las citoquinas pro-inflamatorias serían los principales mediadores del catabolismo que afecta el músculo esquelético en afecciones como la CH. Se han descrito niveles séricos elevados de las citoquinas inflamatorias en la CH, incluyendo las interleuquinas IL-1 e IL-6, y el factor TNF- α .¹⁷¹ La tasa de mortalidad entre los pacientes que desarrollan sepsis es mucho mayor cuando en ellos concurre sarcopenia.¹⁴⁹ Sin embargo, el impacto de la inflamación muscular sistémica y local en el desarrollo de la sarcopenia como parte de la CH no se ha definido claramente.

Otras influencias externas podrían estar involucradas en la génesis y progresión de la sarcopenia secundaria a | asociada con la CH complicada con EH. El alcohol bloquea y desregula la actividad del complejo ubiquitina-proteosoma (promoviendo la autofagia muscular), a la vez que inhibe la síntesis de proteínas

musculares.¹⁷² El daño del alcohol podría potenciarse con la acumulación de amoníaco en cantidades tóxicas.

En síntesis, entre los mecanismos que probablemente expliquen la PMM en los pacientes cirróticos estarían las alteraciones en la síntesis y recambio de proteínas, el agotamiento energético, y otros cambios metabólicos en la unidad morfofuncional muscular; la existencia de mediadores potenciales de la actividad del eje hígado-músculo esquelético en la CH; la hiperamoniemia; y la desregulación de la influencia anabólica de otros mediadores potenciales del eje hígado-músculo esquelético como la testosterona y la hormona del crecimiento.

Se han descrito diferentes estrategias para intervenir y paliar la PMM y la sarcopenia secundaria en la CH. Entre ellas, se cuentan la ingestión de energía, proteínas y micronutrientes en las cantidades requeridas, la promoción de una mayor actividad física, la práctica de ejercicio físico, la rehabilitación física, y la manipulación farmacológica.¹⁷³ Algunos ensayos clínicos han comprobado efectos beneficiosos de estas intervenciones, como una supervivencia aumentada, una menor tasa de hospitalizaciones, una calidad de vida superior del enfermo, un menor riesgo de complicaciones, y una mejor recuperación y convalecencia tras eventos sobreañadidos en la evolución de la enfermedad. Sin embargo, no está claro si los mejores resultados clínicos se deben a un aumento de la masa muscular, una mejoría de la disfunción contráctil, o una combinación de los dos eventos.

¿Cómo afecta el tratamiento nutricional la calidad de vida de los pacientes con encefalopatía hepática?

El trasplante hepático es la terapia definitiva para los pacientes cirróticos. En consecuencia, el estado nutricional del

paciente cirrótico se ha asociado con varios factores relacionados con el éxito del trasplante, como la morbimortalidad postrasplante y la duración de la estadía hospitalaria. Por otro lado, la presencia de EH antes del trasplante podría tener un impacto negativo sustancial en los déficits cognoscitivos postrasplante.¹⁷⁴⁻¹⁷⁵ Es importante entonces identificar cuándo se instala la MEN en la CH para intervenirla tempranamente: una vez avanzada la enfermedad cirrótica, la reversibilidad de la MEN es casi imposible. Después del trasplante hepático, la ingestión de alimentos se normaliza rápidamente, y la masa grasa se recupera progresivamente.¹⁷⁶ En contraposición con estas observaciones, la normalización de la masa muscular suele ser más lenta.¹⁷⁶

Las guías ESPEN sobre el apoyo nutricional en los pacientes seleccionados para un trasplante de hígado recomiendan el uso de tales terapias en casos de malnutrición (o incluso de riesgo para ello) por al menos durante 10 – 14 días previos al trasplante. Incluso el trasplante hepático debería demorarse para dar tiempo a que se manifiesten los beneficios de la terapia nutricional, a fin de evitar complicaciones posteriores a la misma.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ Sin embargo, y hasta la fecha, sólo existen pruebas limitadas de que el aumento en la cuantía de los ingresos alimenticios y nutrimentales producto de la dietoterapia, la SVM, la SNO y/o la NE pueda mejorar potencialmente el estado nutricional del enfermo, lo que pudiera explicarse por los cambios moleculares que ocurren en el músculo esquelético durante la CH, y que inducirían un estado de resistencia anabólica.¹⁸⁰

Es inmediato que la calidad de vida del paciente cirrótico suele verse afectada por el curso de la enfermedad, las complicaciones sufridas durante la progresión de la misma (incluida la EH), y los tratamientos administrados. Sin embargo, se tienen pocos

estudios sobre la perspectiva de los pacientes que viven con cirrosis, y de aquellos en los que se ha completado un trasplante hepático. La mayoría de los pacientes entrevistados en estos estudios sufren física y psicológicamente.¹⁸¹⁻¹⁸³ Luego, es solo reconfortante comprobar en algunos estudios cómo las intervenciones hechas se trasladan a una mejor calidad de vida del paciente y sus familiares, una mayor resiliencia ante la enfermedad (y los tratamientos que la misma supone), y una mayor autonomía y capacidad para el autocuidado.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶

CONCLUSIONES

La EH es una complicación frecuente, a la vez que una de las manifestaciones más debilitantes, de la enfermedad hepática asociada al metabolismo del amoníaco, la inflamación y la sarcopenia como procesos relevantes en su fisiopatología. La tasa de MEN en los pacientes cirróticos es elevado, y puede llegar al 90 % en los pacientes en los estadios terminales de la CH. Es por ello que la adecuada evaluación, atención y monitoreo nutricional en este tipo de pacientes es fundamental para mejorar su calidad de vida y consecuencias de esta condición.

Los métodos reconocidos como los más efectivos en la evaluación nutricional del paciente con EH comprenden el DEXA y el RFHGA. En caso de que no fuera posible utilizarlos, entonces se haría necesario complementar las herramientas existentes para obtener una evaluación nutricional completa e integral del paciente cirrótico.

Existen diferentes ramas de tratamiento de la EH, y de todas ellas, el aporte correcto de energía y proteínas es fundamental. Las guías ESPEN recomiendan 35 – 40 kcal por cada kg de peso actual (o peso ideal) dependiendo de la presencia de trastornos de la distribución hídrica como la ascitis y anasarca; 1.2 – 1.5 g de proteínas

por cada kg de PA (PI); y un adecuado aporte de vitaminas del complejo B, zinc, selenio, vitaminas D, E y A (β -carotenos) en muchas instancias por las propiedades anti-inflamatorias. En casos de grave retención hídrica, será necesaria la restricción de sodio a no más de 2,000 mg/día, logrando este objetivo con alimentos naturales, y sin agregar sal durante la cocción. Se resalta la importancia de evitar ayunos prolongados para prevenir la sarcopenia (y otras complicaciones), y que la alimentación se distribuya diariamente entre 5 – 7 comidas, y que incluya además una colación nocturna de 200 – 400 kcal de energía (de ellos 50 g en forma de carbohidratos complejos). Es fundamental evitar la constipación en estos pacientes, lo que debería lograrse con un aporte diario de fibra dietética de 25 g.

Los AACR se encuentran disminuidos en la CH complicada con EH, y pueden ser utilizados como agentes alternativos (también adyuvantes) en el tratamiento de estas entidades. Es importante resaltar que el costo y la palatabilidad de las soluciones enterales contentivas de AACR pueden limitar su uso en la práctica clínica. El uso (oral/intravenosa) de LOLA ha demostrado disminuir los niveles séricos de amoníaco, y con ello la gravedad de la EH, a la vez que reduce el tiempo de estancia hospitalaria sin efectos adversos significativos. Por otro lado, los probióticos podrían tener beneficio favorable en el tratamiento de la CH complicada con EH, pero se desconocen todavía las dosis y las cepas adecuadas de administración.

La sarcopenia secundaria a la CH complicada con EH puede escalar hasta el 70 % de los pacientes, y está relacionada con la mala calidad de vida y el aumento de la mortalidad. La utilidad pronóstica de la sarcopenia secundaria a la CH complicada con EH justificaría la inclusión de esta categoría en instrumentos diagnósticos como el puntaje MELD. Es importante identificar la sarcopenia en los pacientes cirróticos que

se presentan con obesidad o edemas. La estimación de la masa muscular esquelética mediante el tratamiento de las imágenes obtenidas mediante TAC/RMN a nivel de la L3 se ha propuesto como el estándar dorado en la reconstrucción de la composición corporal del paciente cirrótico. La sarcopenia secundaria a la CH complicada con EH puede ser tratada | paliada con un adecuado aporte de energía, proteínas y micronutrientes; actividad física, terapia farmacológica, ejercicio físico y rehabilitación físico-motora. Estas estrategias podrían mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente cirrótico, y ayudaría en la recuperación del mismo. Sin embargo, y a pesar de los progresos hechos en la caracterización de la sarcopenia secundaria a la EH en la CH (y sus complicaciones), no se dispone de una “cura” para la misma, debido a que las estrategias descritas no afectan el proceso biológico que finalmente conduce a la sarcopenia secundaria.

Es importante detectar la presencia de la MEN en los pacientes con enfermedad hepática crónica de manera temprana para una intervención efectiva. Una vez avanzada la enfermedad cirrótica, la reversibilidad de la MEN es casi que imposible.

AGRADECIMIENTOS

Lic. Marisa Canicoba, por todo el apoyo brindado durante la preparación y redacción de este ensayo.

SUMMARY

Hepatic encephalopathy (HE) is a common complication, as well as one of the most debilitating manifestations, of hepatic cirrhosis (HC): the final stage of chronic liver disease. HE is associated with disorders of the metabolism of ammonia and systemic inflammation as the main physio-pathological mechanisms. Malnutrition in cirrhotic patients is high, and usually reaches to be 90 % in the latest stages of the liver

disease. Adequate evaluation, care and monitoring of nutritional aspects of the cirrhotic patients are fundamental for improving their quality of life and ameliorate the consequences of the disease. Methods for nutritional assessment and monitoring of the cirrhotic patient, dietetic and nutritional recommendations to be taken in every stages of the HE, with particular emphasis in situations of acute decompensation; as well as the medical-nutritional treatment aimed to improve the existing symptoms; are described in the following revision. Special mention is made of the repercussions of secondary sarcopenia in cirrhotic patients. **De Nobili L.** Secondary sarcopenia in hepatic encephalopathy: implications for nutritional monitoring. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2020;30(2): 476-514. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Hepatic encephalopathy / Hepatic cirrhosis / Hepatopathies / Nutrition / Sarcopenia,

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rouiller C. The liver: Morphology, biochemistry, physiology. Academic Press. Londres: 2013.
- Campbell I. Liver: Metabolic functions. *Anaesth Intens Care Med* 2006;7:51-4.
- Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:553-63.
- Wijdicks EF. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2016;375:1660-70.
- Onyekwere CA, Ogbera AO, Hameed L. Chronic liver disease and hepatic encephalopathy: Clinical profile and outcomes. *Nigerian J Clin Pract* 2011; 14:181-5.
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD; *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-35.
- Dharel N, Bajaj JS. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatology* 2015;5(Suppl): S37-S41.
- Weiss N, Jalan R, Thabut D. Understanding hepatic encephalopathy. *Intens Care Med* 2018;44:231-4.
- Savlan I, Liakina V, Valantinas J. Concise review of current concepts on nomenclature and pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Medicina* 2014; 50:75-81.
- Shawcross DL, Olde Damink SW, Butterworth RF, Jalan R. Ammonia and hepatic encephalopathy: The more things change, the more they remain the same. *Metab Brain Dis* 2005;20:169-79.
- Riggio O, Efrati C, Catalano C, Pediconi F, Mecarelli O, Accornero N, Nicolao F, Angeloni S, Masini A, Ridola L, Attili AF, Merli M. High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: A case-control study. *Hepatology* 2005;42: 1158-65.
- Basu PP, Shah NJ. Clinical and neurologic manifestation of minimal hepatic encephalopathy and overt hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2015;19: 461-72.
- Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: Definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs* 2019;79: 5-9.
- Mumtaz K, Ahmed US, Abid S, Baig N, Hamid S, Jafri W. Precipitating factors and the outcome of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *J Coll Phys Surg Pakistan* 2010;20:514-8.

15. Poordad FF. The burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharm Therap* 2007;25:3-9. Disponible en: <http://doi:10.1111/j.1746-6342.2006.03215.x>. Fecha de última visita: 5 de Febrero del 2020.
16. Wong RJ, Gish RG, Ahmed A. Hepatic encephalopathy is associated with significantly increased mortality among patients awaiting liver transplantation. *Liver Transplant* 2014;20:1454-61.
17. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: Diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42 (Suppl):S45-S53. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jhep.2004.11.028>. Fecha de última visita: 7 de Febrero del 2020.
18. Elwir S, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy: An update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol* 2017;5:142-51.
19. Kumar G, Taneja A. *Brain and the liver: Cerebral edema, hepatic encephalopathy and beyond*. Springer. Heidelberg: 2018.
20. Holecek M. Ammonia and amino acid profiles in liver cirrhosis- Effects of variables leading to hepatic encephalopathy *Nutrition* 2015;31:14-20. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.nut.2014.03.016>. Fecha de última visita: 7 de Febrero del 2020.
21. Walker V. Ammonia metabolism and hyperammonemic disorders. *Adv Clin Chem* 2014;67:73-150. Disponible en: <http://doi:10.1016/bs.acc.2014.09.002>. Fecha de última visita: 7 de Febrero del 2020.
22. Butterworth R. Hepatic encephalopathy in cirrhosis: Pathology and pathophysiology. *Drugs* 2019;2019. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s40265-018-1017-0>. Fecha de última visita: 8 de Febrero del 2020.
23. Oja SS, Saransaari P, Korpi ER. Neurotoxicity of ammonia. *Neurochem Res* 2017;42:713-20.
24. Norenberg MD, Rao KR, Jayakumar AR. Signaling factors in the mechanism of ammonia neurotoxicity. *Metab Brain Dis* 2009;24:103-17.
25. Albrecht J, Zielińska M, Norenberg MD. Glutamine as a mediator of ammonia neurotoxicity: A critical appraisal. *Biochem Pharmacol* 2010;80:1303-8.
26. Zhu R, Wang Y, Zhang L, Guo Q. Oxidative stress and liver disease. *Hepatol Res* 2012;42:741-9.
27. Márquez-Aguirre AL, Canales-Aguirre AA, Gómez-Pinedo U, Gálvez-Gastélum FJ. Aspectos moleculares de la encefalopatía hepática. *Neurología* 2010; 25:239-47.
28. Cauli O, Rodrigo R, Llansola M, Montoliu C, Monfort P, Piedrafita B; *et al.* Glutamatergic and gabaergic neurotransmission and neuronal circuits in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2009;24:69-80.
29. Abrams GA, Trauner M, Nathanson MH. Nitric oxide and liver disease. *The Gastroenterologist* 1995;3:220-33.
30. Zwingmann C. The anaplerotic flux and ammonia detoxification in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007; 22:235-49.
31. Dam G, Ott P, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2013;28:217-20.
32. Niño-de Mejía MC, Cohen D, Paredes P. Sick and edematous astrocyte: Focus of attention in the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Rev Mex Anestesiol* 2012;35:115-21.
33. Jones EA. Ammonia, the GABA neurotransmitter system, and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002; 17:275-81.

34. Ahboucha S, Butterworth RF. The neurosteroid system: Implication in the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Neurochem Int* 2008; 52:575-87.
35. Jayakumar AR, Rao KVR, Norenberg MD. Neuroinflammation in hepatic encephalopathy: Mechanistic aspects. *J Clin Exp Hepatology* 2015;5(Suppl): S21-S28.
36. Manzhali E, Virchenko O, Falalyeyeva T, Moiseienko V, Nykula T, Kondratiuk V; *et al.* Hepatic encephalopathy aggravated by systemic inflammation. *Dig Dis* 2019;37:509-17.
37. Lipinski M, Saborowski M, Heidrich B, Attia D, Kasten P, Manns MP; *et al.* Clinical characteristics of patients with liver cirrhosis and spontaneous portosystemic shunts detected by ultrasound in a tertiary care and transplantation centre. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:1107-13.
38. Purnak T, Yilmaz Y. Liver disease and malnutrition. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:619-29.
39. Eslamparast T, Montano-Loza AJ, Raman M, Tandon P. Sarcopenic obesity in cirrhosis- The confluence of 2 prognostic titans. *Liver Int* 2018;38: 1706-17.
40. McCullough AJ, Tavill AS. Disordered energy and protein metabolism in liver disease. *Seminars Liver Dis* 1991;11: 265-77.
41. Plauth M, Schütz ET. Cachexia in liver cirrhosis. *Int J Cardiol* 2002;85:83-7.
42. Fallahzadeh MA, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy and nutrition influences: A narrative review. *Nutr Clin Pract* 2019;35:36-48.
43. Castellanos M, Santana S, García E, Rodríguez de Miranda A, Barreto J, López Y; *et al.* Influencia de la desnutrición en la aparición de complicaciones y mortalidad en pacientes cirróticos. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2008;23:54-60.
44. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1507-13.
45. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:982-9.
46. Müller MJ, Willmann O, Rieger A, Fenk A, Selberg O, Lautz HU; *et al.* Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterol* 1992;102:2033-41.
47. Romijn JA, Endert E, Sauerwein HP. Glucose and fat metabolism during short-term starvation in cirrhosis. *Gastroenterology* 1991;100:731-7.
48. Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni PA, Gasbarrini G. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:346-50.
49. Holecek M. Branched-chain amino acids and ammonia metabolism in liver disease: Therapeutic implications. *Nutrition* 2013;29:1186-91.
50. Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, Kato M, Fukushima H, Shiraki M. Branched-chain amino acids as a protein and energy source in liver cirrhosis. *Biochem Biophys Res Comm* 2004;313:405-9.
51. Roongpisuthipong C, Sobhonslidsuk A, Nantiruj K, Songchitsomboon S. Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis. *Nutrition* 2001;17: 761-5.
52. Fernandes SA, Bassani L, Nunes FF, Aydos MED, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterologia* 2012: 49:19-27.

53. Romeiro FG, Augusti L. Nutritional assessment in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *World J Hepatol* 2015;7:2940-54.
54. McCullough AJ, Mullen KD, Kalhan SC. Measurements of total body and extracellular water in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1991;14:1102-11. Disponible en: <http://doi:10.1002/hep.1840140626>. Fecha de última visita: 6 de Febrero del 2020.
55. Oldroyd B, Bramley PN, Stewart SP, Simpson M, Truscott JG, Losowsky MS, Smith MA. A four-compartment model to determine body composition in liver cirrhosis. *Basic Life Sci* 1993;60:221-4. Disponible en: http://doi:10.1007/978-1-4899-1268-8_51. Fecha de última visita: 10 de Febrero del 2020.
56. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13. Disponible en: <http://doi:10.1177/014860718701100108>. Fecha de última visita: 18 de Febrero del 2020.
57. Figueiredo FA, Perez RM, Freitas MM, Kondo M. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: Subjective Global Assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. *J Gastroenterol* 2006;41:476-4.
58. González Embale D, Castellanos Fernández MI, Pomares Pérez Y. Propuesta de modificación de la Evaluación Subjetiva Global del estado nutricional para uso en el paciente con cirrosis hepática. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2011;21:35-58.
59. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S; *et al.* The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013;58:325-36.
60. Loguercio C, Sava E, Sicolo P, Castellano I, Narciso O. Nutritional status and survival of patients with liver cirrhosis: Anthropometric evaluation. *Minerva Gastroenterol Dietologica* 1996;42:57-60.
61. Yovita H, Djumhana A, Abdurachman SA, Saketi JR. Correlation between anthropometrics measurements, prealbumin level and transferin serum with Child-Pugh classification in evaluating nutritional status of liver cirrhosis patient. *Acta Med Indones* 2004;36:197-201.
62. Castellanos Fernández MI, Santana Porbén S. Calidad diagnóstica de un algoritmo que combina elementos clínicos y antropométricos en la evaluación nutricional del enfermo con cirrosis hepática. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2012;22:55-71.
63. Fiore P, Merli M, Andreoli A, De Lorenzo A, Masini A, Ciuffa L, Valeriano V, Balotta MT, Riggio O. A comparison of skinfold anthropometry and dual-energy X-ray absorptiometry for the evaluation of body fat in cirrhotic patients. *Clin Nutr* 1999;18:349-51. Disponible en: [http://doi:10.1016/S0261-5614\(99\)80014-4](http://doi:10.1016/S0261-5614(99)80014-4). Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2020.
64. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:823-35.
65. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen J, Hey B; *et al.* The Royal Free Hospital-nutritional prioritizing tool is an independent predictor of deterioration of liver function and survival in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2016;61:1735-43.

66. Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, Nishimura T, Iijima H, Nishiguchi S. Clinical utility of bioimpedance analysis in liver cirrhosis. *J Hepat Biliar Pancreat Sci* 2017;24:409-16.
67. Hanai T, Shiraki M, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M. Reduced handgrip strength is predictive of poor survival among patients with liver cirrhosis: A sex- stratified analysis. *Hepatol Res* 2019;49:1414-26.
68. Alvares-da-Silva MR, da Silveira TR. Hand-grip strength or muscle mass in cirrhotic patients: Who is the best? *Nutrition* 2006;22:218-25.
69. Augusti L, Franzoni LC, Santos LA, Lima TB, Ietsugu MV, Koga KH; *et al.* Lower values of handgrip strength and adductor pollicis muscle thickness are associated with hepatic encephalopathy manifestations in cirrhotic patients. *Metab Brain Dis* 2016;31:909-15.
70. Sinclair M, Hoermann R, Peterson A, Testro A, Angus PW, Hey P; *et al.* Use of dual X- ray absorptiometry in men with advanced cirrhosis to predict sarcopenia- associated mortality risk. *Liver Int* 2019;39:1089-97.
71. Jeong SH, Lee JA, Kim JA, Lee MW, Chae HB, Choi WJ; *et al.* Assessment of body composition using dual energy x- ray absorptiometry in patients with liver cirrhosis: Comparison with anthropometry. *Korean J Intern Med* 1999;14:64-71.
72. Nangliya V, Sharma A, Yadav D, Sunder S, Nijhawan S, Mishra S. Study of trace elements in liver cirrhosis patients and their role in prognosis of disease. *Biol Trace Element Res* 2015;165:35-40.
73. Pickett-Blakely O, Young K, Carr RM. Micronutrients in nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018;6:451-62.
74. Girón- González JA, Martínez- Sierra C, Rodríguez- Ramos C, Macías MA, Rendón P, Díaz F; *et al.* Implication of inflammation- related cytokines in the natural history of liver cirrhosis. *Liver Int* 2004;24:437-45.
75. Dirchwolf M, Podhorzer A, Marino M, Shulman C, Cartier M, Zunino M; *et al.* Immune dysfunction in cirrhosis: Distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. *Cytokine* 2016;77: 14-25.
76. Naldi M, Baldassarre M, Domenicali M, Bartolini M, Caraceni P. Structural and functional integrity of human serum albumin: Analytical approaches and clinical relevance in patients with liver cirrhosis. *J Pharm Biomed Anal* 2017; 144:138-53.
77. Ripoll C, Bari K, Garcia-Tsao G. Serum albumin can identify patients with compensated cirrhosis with a good prognosis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49:613-9.
78. Calmet F, Martin P, Pearlman M. Nutrition in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* 2019;15:248-54.
79. Moss O. Nutrition priorities: Diet recommendations in liver cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2019;14(4):146-8. Disponible en: <http://doi:10.1002/cld.831>. Fecha de última visita: 19 de Febrero del 2020.
80. Chadalavada R, Sappati Biyyani RS, Maxwell J, Mullen KC. Nutrition in hepatic encephalopathy. *Nutr Clin Pract* 2010;25:257-64. Disponible en: <http://doi:10.1177/0884533610368712>. Fecha de última visita:17 de Febrero del 2020.
81. Jurado G, Rodero C. Importancia de la nutrición en enfermos con encefalopatía hepática [Revisión]. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2012;27:372-81.

82. Aceves-Martins M. Cuidado nutricional de pacientes con cirrosis hepática [Revisión]. *Nutrición Hospitalaria* [España] 2014;29:246-58.
83. Nishikawa H, Yoh K, Enomoto H, Iwata Y, Kishino K, Shimono Y; *et al.* Factors associated with protein-energy malnutrition in chronic liver disease: Analysis using indirect calorimetry. *Medicine* 2016;95(2):e2442-e2442. Disponible en: <http://doi:10.1097/MD.0000000000000242>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2020.
84. Yamanaka H, Genjida K, Yokota K, Taketani Y, Morita K, Miyamoto KI; *et al.* Daily pattern of energy metabolism in cirrhosis. *Nutrition* 1999;15:749-54.
85. Canicoba M, Dominguez N, Gutierrez S. Nutrición en las enfermedades hepáticas crónicas. *Nutr Clín Med* 2014;8:121-35.
86. Merli M, Iebba V. What is new about diet in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2015;2015. Disponible en: <http://doi:10.1007/s11011-015-9734-5>. Fecha de última visita: 18 de Febrero del 2020.
87. Iwasa M, Nakao M, Kato Y, Kobayashi Y, Takagi K, Kaito M, Adaci Y. Dietary fiber decreases ammonia levels in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41:217-8.
88. Nguyen DL, Morgan T. Protein restriction in hepatic encephalopathy is appropriate for selected patients: a point of view. *Hepatology Int* 2014;8:447-51.
89. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, Rondelli A, Bugianesi E, Zoli M, Pisi E. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Int Med* 1993;233: 385-92.
90. Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, Srivastava S, Sharma P. Efficacy of nutritional therapy for patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy in a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14: 454-60.
91. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019;38: 485-521.
92. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M; *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
93. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: Exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:430-41.
94. Eghtesad S, Poustchi H, Malekzadeh R. Malnutrition in liver cirrhosis: The influence of protein and sodium. *Middle East J Dig Dis* 2013;5:65-75.
95. Nompleggi DJ, Bonkovsky HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease: An analytical review. *Hepatology* 1994;19:518-33.
96. Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs* 2005;65:2445-61.
97. Chandrakumar A, Bhardwaj A, W't Jong G. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. *J Basic Clin Physiol Pharm* 2018;30:153-62.
98. Rose C, Butterworth RF, Zayed J, Normandin L, Todd K, Michalak A; *et al.* Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterol* 1999;117: 640-4.

99. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J; *et al.* ESPEN guidelines on enteral nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285-94.
100. Rivera R, Abilés J. Soporte nutricional en el paciente con cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:594-601.
101. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Enteral nutrition in severely malnourished and anorectic cirrhotic patients in clinical practice: benefit and prognostic factors. *Gastroentérol Clin Biol* 2005;29:645-51.
102. Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR, Sata M. Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. *Hepatology* 2011;54:1063-70.
103. Soeters P, Fischer J. Insulin, glucagon, amino acid imbalance, and hepatic encephalopathy. *The Lancet*, 1976;308(7991):880-2.
104. Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *The Lancet* 1971;298:75-80. Disponible en: [http://doi:10.1016/S0140-6736\(71\)92048-4](http://doi:10.1016/S0140-6736(71)92048-4). Fecha de última visita: 13 de Febrero del 2020.
105. Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM, James JH, Keane JM, Soeters PB. The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 1976;80:77-91.
106. Charlton M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr* 2006;136(1 Suppl):S295-S298.
107. Tsien C, Davuluri G, Singh D, Allawy A, Ten Haven GA, Thapaliya S; *et al.* Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:2018-29.
108. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Susuki K, Kato A; *et al.*; for the Long-Term Survival Study (LOTUS) Group. Effects of oral branched chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:705-13.
109. Nakaya Y, Harada N, Kakui S, Okada K, Takahashi A, Inoi J, Ito S. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: Effect of oral branched-chain amino-acid-enriched nutrient mixture. *J Gastroenterol* 2002;37:531-6.
110. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: Rationale and modalities for nutritional support- The European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 1999;2:345-9.
111. Silva M, Gomes S, Peixoto A, Torres-Ramalho P, Cardoso H, Azevedo R, Cunha C, Macedo G. Nutrition in chronic liver disease. *GE Port J Gastroenterol*. 2015;22(6):268-276. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpge.2015.06.004>. Fecha de última visita: 18 de Febrero del 2020.
112. Shergill R, Syed W, Rizvi SA, Singh I. Nutritional support in chronic liver disease and cirrhotics. *World J Hepatol* 2018;10(10):685-94. Disponible en: <http://doi:10.4254/wjh.v10.i10.685>. Fecha de última visita: 19 de Febrero del 2020.
113. Henkel AS, Buchman AL. Nutritional support in patients with chronic liver disease. *Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(4):202-8. Disponible en: <http://doi:10.1038/ncpgasthep0443>. Fecha de última visita: 19 de Febrero del 2020.

114. Fischer JE. Branched-chain-enriched amino acid solutions in patients with liver failure: An early example of nutritional pharmacology. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14(5 Suppl): S249-S256.
115. Fischer JE, Yoshimura N, Aguirre A, James JH, Cummings MG, Aybel RM, Deindoerfer F. Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy: Effects of amino acid infusions. *Am J Surg* 1974;127:40-7.
116. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A, Perrella O; *et al.* Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(4):813-22. Disponible en: <http://doi:10.1111/j.1440-1746.2011.07043.x>. Fecha de última visita: 17 de Febrero del 2020.
117. Rose CF. Ammonia- lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin Pharm Ther* 2012; 92:321-31.
118. Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7:222-33.
119. Romero-Gomez M. Pharmacotherapy of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Expert Op Pharmacother* 2010;11: 1317-27.
120. Tapper EB, Jiang ZG, Patwardhan VR. Refining the ammonia hypothesis: A physiology-driven approach to the treatment of hepatic encephalopathy [Review]. *Mayo Clin Proceedings* 2015; 90:646-58.
121. Delgadillo A, Cisneros L. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. Generalidades. Guías de diagnóstico y tratamiento en gastroenterología. *Rev Gastroenterol Méx* 2009;74:161-3.
122. Clausen MR, Mortensen PB. Lactulose, disaccharides and colonic flora. *Drugs* 1997;53:930- 42.
123. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin S.K. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: An open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; 137:885-91.
124. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1458-63.
125. Kang DJ, Kakiyama G, Betrapall NS, Herzog J, Nittono H, Hylemon PB; *et al.* Rifaximin exerts beneficial effects independent of its ability to alter microbiota composition. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7(8):e187-e187. Disponible en: <http://doi:10.1038/ctg.2016.44>. Fecha de última visita: Fecha de última visita: 12 de Febrero del 2020.
126. Mullen KD, Prakash RK. Antibiotic treatment for hepatic encephalopathy. En: *Hepatic Encephalopathy* [Editores: Mullen KD, Prakash RK]. Humana Press. Totowa [NJ]: 2012. pp. 159-164.
127. Ampuero J, Ranchal I, Nuñez D, Díaz-Herrero Mdel M, Maraver M, del Campo JA, Rojas Á, Camacho I, Figueruela B, Bautista JD, Romero-Gómez M. Metformin inhibits glutaminase activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS One*. 2012;7(11):e49279-e49279. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pone.0049279>. Fecha de última visita: 18 de Febrero del 2020.

128. Viramontes D, Avery A. The effects of probiotics and symbiotics on risk factors for hepatic encephalopathy. A systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:312-23.
129. Dalal R, McGee R, Riordan SM, Webster AC; for the Cochrane Hepato-Biliary Group. Probiotics for people with hepatic encephalopathy [Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017(2):CD008716. Disponible en: <http://doi:10.1002/14651858.CD008716.pub3>. Fecha de última visita: 18 de Febrero del 2020.
130. De Las Heras J, Aldámiz-Echevarría L, Martínez-Chantar ML, Delgado TC. An update on the use of benzoate, phenylacetate and phenylbutyrate ammonia scavengers for interrogating and modifying liver nitrogen metabolism and its implications in urea cycle disorders and liver disease. *Expert Op Drug Metab Toxicol* 2017;13:439-48.
131. Maddrey WC, Weber Jr FL, Coulter AW, Chura CM, Chapanis NP, Walser M. Effects of keto analogues of essential amino acids in portal-systemic encephalopathy. *Gastroenterology*. 1976;71:190-5. Disponible en: [http://doi:10.1016/S0016-5085\(76\)80185-0](http://doi:10.1016/S0016-5085(76)80185-0). Fecha de última visita: 19 de Febrero del 2020.
132. Walker S, Götz R, Czygan P, Stiehl A, Lanzinger G, Sieg A, Raedsch R, Kommerell B. Oral keto analogs of branched-chain amino acids in hyperammonemia in patients with cirrhosis of the liver. A double-blind crossover study. *Digestion* 1982;24:105-11. Disponible en: <http://doi:10.1159/000198784>. Fecha de última visita: 19 de Febrero del 2020.
133. Abdo-Francis JM, Pérez-Hernández JL, Hinojosa-Ruiz A, Hernández-Vásquez JR. Disminución de la estancia hospitalaria con el uso de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en pacientes con encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Méx* 2010;75:135-41.
134. Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, Kishore H, Kaur N. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2018;67:700-10.
135. Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, Vilstrup H, Gluud LL, Morgan MY. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018(5):CD012410. Disponible en: <http://doi:10.1002/14651858.CD012410.pub2>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2020.
136. Kircheis G, Lüth S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of L-ornithine L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy. *Drugs* 2019;79:23-9.
137. Butterworth RF, McPhail MJ. L-ornithine L-aspartate (LOLA) for hepatic encephalopathy in cirrhosis: Results of randomized controlled trials and meta-analyses. *Drugs* 2019;79:31-7.
138. Malaguarnera M, Vacante M, Giordano M, Pennisi G, Bella R, Rampello L, Malaguarnera M, Li Volti G, Galvano F. 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. Disponible en: <http://doi:10.3945/ajcn.110.007393>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2020.
139. Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Arevalo-Rodriguez I, Martí-Amarista CE. Acetyl-L-carnitine for patients with hepatic encephalopathy [Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019(1):CD011451. Disponible en: <http://doi:10.1002/14651858.CD011451>.

- [pub2](#). Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2020.
140. Takumi K, Eitaro T, Michio S. Effects of oral branched-chain amino acids on hepatic encephalopathy and outcome in patients with liver cirrhosis. *Nutr Clin Pract* 2013;28:580-9. Disponible en: <http://doi:10.1177/0884533613496432>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2020.
141. Ruiz-Margáin A, Méndez-Guerrero O, Román-Calleja BM, González-Rodríguez S, Fernández del Rivero G, Rodríguez-Córdova PA; *et al*. Manejo dietético y suplementación con aminoácidos de cadena ramificada en cirrosis hepática. *Rev Gastroenterol Méx* 2018;83:424-33.
142. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Glud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2003(2):CD001939. Disponible en: <http://doi:10.1002/14651858.CD001939>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2020.
143. Glud LL, Dam G, Les I, Córdoba J, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(2):CD001939. Disponible en: <http://doi:10.1002/14651858.CD001939>. [pub2](#). Fecha de última visita: 21 de Febrero del 2020.
144. Glud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017(5):CD001939. Disponible en: <http://doi:10.1002/14651858.CD001939>. [pub4](#). Fecha de última visita: 21 de Febrero del 2020.
145. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T; *et al*; for the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31.
146. Chapela, S, Martinuzzi A. Pérdida de masa muscular en el paciente críticamente enfermo: ¿Caquexia, sarcopenia y/o atrofia? Impacto en la respuesta terapéutica y la supervivencia. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2018; 28:393-416.
147. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: Contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis* 2012;16:95-131.
148. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG; *et al*. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: Its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012;18:1209-16.
149. Lucidi C, Lattanzi B, Di Gregorio V, Incicco S, D'Ambrosio D, Venditti M; *et al*. A low muscle mass increases mortality in compensated cirrhotic patients with sepsis. *Liver Int* 2018;38: 851-7.
150. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: From pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol* 2019;54(10):845-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01605-6>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2020.
151. Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: Current concepts. *J Gerontology Ser A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M716-M724.
152. Dasarathy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012;3:225-37.

153. Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:8061-71.
154. Chang KV, Chen JD, Wu WT, Huang KC, Lin HY, Han DS. Is sarcopenia associated with hepatic encephalopathy in liver cirrhosis? A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc* 2019;118:833-42.
155. Lattanzi B, D'Ambrosio D, Merli M. Hepatic encephalopathy and sarcopenia: Two faces of the same metabolic alteration. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9: 125-30.
156. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, Kochi T, Imai K, Suetsugu A; *et al.* Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Res* 2017;47: 1359-67.
157. Lai JC, Rahimi RS, Verna EC, Kappus MR, Dunn MA, McAdams-DeMarco M; *et al.* Frailty associated with waitlist mortality independent of ascites and hepatic encephalopathy in a multicenter study. *Gastroenterology* 2019;156(6):1675-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.028>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2020.
158. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, Zenith L, Myers RP, Abraldes JG; *et al.* A model to identify sarcopenia in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1473-80.
159. Daphnee DK, John S, Vaidya A, Khakhar A, Bhuvaneshwari S, Ramamurthy A. Hand grip strength: A reliable, reproducible, cost-effective tool to assess the nutritional status and outcomes of cirrhotics awaiting liver transplant. *Clin. Nutr* 2017;19:49-53. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.clnesp.2017.01.011>. Fecha de última visita: 21 de Febrero del 2020.
160. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JX; *et al.* Inclusion of sarcopenia within MELD (MELD-Sarcopenia) and the prediction of mortality in patients with cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6(7):e102-e102. Disponible en: <http://doi:10.1038/ctg.2015.31>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2020.
161. Nachit M, Leclercq IA. Emerging awareness on the importance of skeletal muscle in liver diseases: time to dig deeper into mechanisms! *Clin Sci [Lond]* 2019;133:465-81. Disponible en: <http://10.1042/CS20180421>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2020.
162. Anand AC. Nutrition and muscle in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2017;7: 340-57.
163. Bojko M. Causes of sarcopenia in liver cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2019;14: 167-74.
164. Moctezuma-Velázquez C, Low G, Mourtzakis M, Ma M, Burak KW, Tandon P, Montano-Loza AJ. Association between low testosterone levels and sarcopenia in cirrhosis: A cross-sectional study. *Ann Hepatol* 2018; 17:615-23.
165. Jindal A, Jagdish RK. Sarcopenia: Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Clin Mol Hepatol* 2019; 25:270-9.
166. Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, Ebadi M, Ghosh S, Rose C, Montano-Loza AJ. Myosteatorsis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol Int* 2018;12:377-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9875-9>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2020.

167. Dasarathy S, Hatzoglou M. Hyperammonemia and proteostasis in cirrhosis. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2018;21(1):30-6. Disponible en: <http://doi:10.1097/MCO.0000000000000426>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2020.
168. Eley HL, Skipworth RJE, Deans DAC, Fearon KCH, Tisdale MJ. Increased expression of phosphorylated forms of RNA-dependent protein kinase and eukaryotic initiation factor 2 α may signal skeletal muscle atrophy in weight-losing cancer patients. *Brit J Cancer* 2008;98:443-9.
169. Rodriguez J, Vernus B, Chelh I, Cassar-Malek I, Gabillard JC, Hadj Sassi A; *et al.* Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cell Mol Life Sci* 2014;71:4361-71. Disponible en: <http://doi:10.1007/s00018-014-1689-x>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2020.
170. Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: All roads lead to sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 864-9.
171. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, Huber C. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992; 103:264-74.
172. Dasarathy J, McCullough AJ, Dasarathy S. Sarcopenia in alcoholic liver disease: Clinical and molecular advances. *Alcoholism Clin Exp Res* 2017;41:1419-31.
173. Naseer M, Turse EP, Syed A, Dailey FE, Zatreh M, Tahan V. Interventions to improve sarcopenia in cirrhosis: A systematic review. *World J Clin Cases* 2019;7:156-70.
174. Brandman D, Biggins SW, Hameed B, Roberts JP, Terrault NA. Pretransplant severe hepatic encephalopathy, peritransplant sodium and post- liver transplantation morbidity and mortality. *Liver Int* 2012;32:158-64.
175. Dhar R, Young GB, Marotta P. Perioperative neurological complications after liver transplantation are best predicted by pre-transplant hepatic encephalopathy. *Neurocrit Care* 2008;8: 253-8.
176. Giusto M, Lattanzi B, Di Gregorio V, Giannelli V, Lucidi C, Merli M. Changes in nutritional status after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014;20:10682-90.
177. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P; *et al.* ESPEN guidelines on enteral nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25(2): 224-44. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.clnu.2006.01.015>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2020.
178. Dasarathy S. Treatment to improve nutrition and functional capacity evaluation in liver transplant candidates. *Curr Treat Opt Gastroenterol* 2014;12: 242-55. Disponible en: <http://doi:10.1007/s11938-014-0016-9>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2020.
179. Hammad A, Kaido T, Aliyev V, Mandato C, Uemoto S. Nutritional therapy in liver transplantation. *Nutrients* 2017;9(10):1126-1126. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu9101126>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2020.
180. Rennie MJ. Anabolic resistance: The effects of aging, sexual dimorphism, and immobilization on human muscle protein turnover. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009;34:377-81.

181. Rojas-Loureiro G, Servín-Caamaño A, Pérez-Reyes E, Servín-Abad L, Higuera de la Tijera F. Malnutrition negatively impacts the quality of life of patients with cirrhosis: An observational study. *World J Hepatol* 2017;9:263-9.
182. Les I, Doval E, Flavià M, Jacas C, Cárdenas G, Esteban R; *et al.* Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:221-7.
183. Argüedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003;48:1622-6.
184. Trivedi HD, Tapper EB. Interventions to improve physical function and prevent adverse events in cirrhosis. *Gastroenterol Rep* 2018;6(1):13-20. Disponible en: <http://doi:10.1093/gastro/gox042>. Fecha de última visita: 24 de Febrero del 2020.
185. Zenith L, Meena N, Ramadi A, Yavari M, Harvey A, Carbonneau M; *et al.* Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1920-6.
186. Alavinejad P, Hajiani E, Danyae B, Morvaridi M. The effect of nutritional education and continuous monitoring on clinical symptoms, knowledge, and quality of life in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2019;12(1):17-24.