

11262

29/7
RECEBIDO
11 29 1987

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

UNIDAD DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

VALOR TERAPEUTICO DE LA FIBRA VEGETAL DIETETICA EN
LA ENCEFALOPATIA HEPATICA DEL PACIENTE CIRROTICO

Estudio aleatorio : longitudinal con 20 pacientes

Tesis que para la obtención del grado de Maestro
en Ciencias Médicas presenta el

DR. DIEGO GARCIA COMPEAN

Asesor: Dr. Misael Uribe Esquivel

México D.F. 1987

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Pág.
1. ENCEFALOPATIA HEPATICA	1
1.1 ANTECEDENTES	1
1.2 FISIOPATOLOGIA	3
1.2.1 Patología de las estructuras nerviosas	3
1.2.2 Metabolismo energético	4
1.2.3 Efecto tóxico de una o varias sustancias que provienen del tubo digestivo	5
Amonio	7
Mercaptanos	11
Acidos grasos	12
1.2.4 Neurotransmisión	12
Acido gamma-aminobutírico (GABA)	17
1.3 CUADRO CLINICO	19
1.3.1 Manifestaciones psiquiátricas	22
1.3.2 Manifestaciones neuromusculares	22
1.3.3 Alteraciones electroencefalográficas	23
1.4 TRATAMIENTO	26
1.4.1 Medidas generales	26
1.4.2 Medidas específicas	26
Antibióticos	27
Disacáridos	27
Lactulosa	29
Lactosa oral	29
Lactosa en enemas	30
Lactitol	33
Levodopa y Bromocriptina	33
Aminoácidos ramificados	33
Restricción proteica	34
Dietas vegetales	35
2. AMARANTO	38
2.1 ASPECTOS GENERALES	38
2.2 PROPIEDADES ALIMENTICIAS	38
2.2.1 Proteínas	38

	Pág.
2.2.2 Carbohidratos	39
2.2.3 Lípidos y fibra	39
2.2.4 Vitaminas y minerales	39
3. RESUMEN Y JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	40
4. HIPOTESIS	42
5. OBJETIVOS	42
6. PACIENTES	42
7. DISEÑO DEL ESTUDIO	43
7.1 Sorteo	43
7.2 Período basal	43
7.3 Período terapéutico	43
7.4 Dietas	45
7.5 Cumplimiento de las dietas	45
8. METODOS	46
8.1 Evaluación de la Encefalopatía Hepática	46
8.1.1 Estado mental	47
8.1.2 Asterixis	47
8.1.3 Prueba de conexión de números	47
8.1.4 Electroencefalogramas	50
8.1.5 Amonio en sangre	50
8.2 Determinación de aminoácidos plasmáticos	50
8.3 Potenciales visuales evocados	51
8.4 Estado nutricional	52
8.5 Balance de nitrógeno	52
8.6 Otros exámenes de laboratorio	54
8.7 Examen físico	54
9. METODO ESTADISTICO	54
10. RESULTADOS	54
10.1 Al inicio del estudio	54
10.1.1 Datos demográficos	54
10.1.2 Encefalopatía hepática	55
10.1.3 Aminoácidos plasmáticos	55
10.1.4 Función hepática	55
10.1.5 Antropometría	55
10.2 Composición de las dietas ingeridas	55
10.2.1 Cumplimiento y aceptación de las dietas	56
10.3 Resultados durante y al final del estudio	56
10.3.1 Encefalopatía hepática	56

	pág.
Estado mental	56
Asterixis	56
Prueba de conexión de números	60
Electroencefalograma	60
·Amonio plasmático	60
10.3.2 Aminoácidos plasmáticos	60
10.3.3 Antropometría	64
10.3.4 Metabolismo de nitrógeno	64
Nitrógeno fecal	54
Nitrógeno urinario	64
Balance de nitrógeno	65
10.3.5 Frecuencia y peso de las evacuaciones	65
10.3.6 Exámenes de laboratorio	65
10.3.7 Potenciales visuales evocados	65
11. COMENTARIOS Y DISCUSION	65
11.1 Fibra vegetal	67
11.1.1 Componentes químicos	67
11.1.2 Fibra soluble. Metabolismo	68
11.1.3 Fibra insoluble	71
11.1.4 Otros efectos de la fibra	71
11.2 Fibra y Encefalopatía Hepática	72
11.3 Fibra y aminoácidos	72
11.4 Fibra y balance de nitrógeno	74
11.5 Fibra y carbohidratos	74
11.6 Observaciones finales	74
11.7 Perspectivas	76
12. CONCLUSIONES	76
TABLAS	77
BIBLIOGRAFIA.	112

1. ENCEFALOPATIA HEPATICA

1.1 ANTECEDENTES.

Se conoce con el nombre de encefalopatía hepática (EH) al conjunto de manifestaciones psíquicas y neurológicas que se presentan casi siempre como consecuencia de una afección hepática aguda (hepatitis fulminante) o crónica (cirrosis) (1). Aunque también pueden observarse --- manifestaciones semejantes en ausencia de daño hepático, como es el caso de niños con defectos enzimáticos del ciclo de la urea que cursan con elevación de amonio plasmático. Sin embargo, estas alteraciones casi nunca progresan hasta el coma, el cual es muy común en la EH (2). Parece ser entonces que la lesión de la glándula hepática es necesaria para que ocurran dichas anomalías encefálicas (3). Esta asociación entre daño hepático y manifestaciones neurológicas fue reconocida en tiempos remotos por Hipócrates (4). Ciertas observaciones más recientes han contribuido a la comprensión de este fenómeno. En 1877, el cirujano ruso Nicolás Eck practicó la primera anastomosis portocava en perros, que -- posteriormente se conoció como fístula de Eck (5). Años más tarde, Hahn produjo encefalopatía en perros con fístula de Eck a quienes alimentó con carne, acuñando de esta forma el concepto "intoxicación con carne" (6). Baló y Korpassy, en 1932, indujeron un cuadro similar en perros con fístula de Eck administrándoles cloruro de amonio (7). Posteriormente, los hallazgos de niveles plasmáticos elevados de amonio en perros con fístula de Eck con encefalopatía espontánea puso en evidencia la posibilidad de que esta substancia actuara como tóxico cerebral (8). Esta impresión fue apoyada con el advenimiento en 1945 de las anastomosis -

portocavales en el tratamiento de la hipertensión portal, ya que la aparición de EH en dichos pacientes operados era frecuente cuando ingerían grandes cantidades de carne (9). Asimismo, la observación de Gaustat, quien señaló la aparición de dichas perturbaciones neuropsiquiátricas en pacientes cirróticos con hemorragia de tubo digestivo o con administración oral de urea, vino a dar solidez a estos conceptos patogénicos (10).

Se distinguen dos circunstancias en las cuales puede aparecer este síndrome:

- 1.- La EH que aparece como una manifestación de lesión hepatocelular aguda (hepatitis fulminante) (11).
- 2.- La EH que aparece por lo general en pacientes con cirrosis en etapa avanzada o bien en aquellos sometidos a cirugía de derivación portocaval (12).

A pesar de que existen algunas características comunes entre estas dos entidades desde el punto de vista clínico, bioquímico y electroencefalográfico y el consenso de la naturaleza metabólica de ambas, existen ciertas características peculiares que permiten individualizar a cada una de ellas. Se acepta que sus mecanismos fisiopatológicos son diferentes (13), así como su pronóstico. En el presente trabajo nos referimos exclusivamente a la EH sea aguda o crónica que aparece en el paciente con cirrosis y/o anastomosis portocaval que es la variedad clínica más comunmente observada en la práctica médica y afortunadamente la más controlable desde el punto de vista terapéutico y por lo tanto de mejor pronóstico (14).

1.2 FISIOPATOLOGIA.

Generalidades.

El mecanismo fisiopatogénico preciso de la EH es aun incierto (15). Esto se debe a los problemas que existen debido a la comprensión inadecuada de los mecanismos neuroquímicos y neurofisiológicos de las diferentes estructuras del cerebro que regulan los estados de la conciencia (16). La enorme heterogenicidad de las estructuras que componen el Sistema Nervioso Central hacen extremadamente difícil la definición de los procesos metabólicos nerviosos regionales (17). Sin embargo para tratar de comprender los mecanismos probables de la EH, se puede aceptar que el estado de conciencia o el funcionamiento cerebral normal de un individuo necesita lo siguiente:

- 1.- Integridad anatómica de las estructuras nerviosas.
- 2.- Producción suficiente de energía.
- 3.- Transmisión sináptica normal (1).

La alteración de alguno de estos factores puede dar como consecuencia perturbación de la función cerebral.

1.2.1 PATOLOGIA DE LAS ESTRUCTURAS NERVIOSAS.

Cambios estructurales en la EH secundaria a cirrosis (18,19).

Microscópicamente existe una hipertrofia o hiperplasia de los astrocitos o células de Alzheimer tipo II de la neuroglia (20). Este es el cambio estructural más frecuentemente observado y al parecer se relaciona con el grado de intoxicación amoniaca, por lo que se piensa que puede ser ésta una reacción que tiene por objeto "detoxificar" el amonio de dichas estructuras (21).

En algunos casos puede observarse macroscópicamente necrosis de la unión cortico medular en los lóbulos occipital, parietal y frontal y un aspecto esponjoso de la corteza y el cuerpo estriado.

En resumen, las lesiones estructurales cerebrales en el curso de la EH son inespecíficas e inconstantes y no tienen relación con la intensidad de las manifestaciones clínicas. La reversibilidad de los síntomas hace suponer que más que una lesión estructural encefálica el mecanismo probable de las perturbaciones es de tipo metabólico.

1.2.2 METABOLISMO ENERGETICO.

Inicialmente se pensó que este síndrome podría deberse a una alteración del metabolismo energético cerebral. Se sabe que la energía cerebral proviene en un 85% de la oxidación en medio aeróbico de la glucosa que da lugar a 36 moléculas de ATP. Por otra parte, es bien conocida la sensibilidad de las estructuras nerviosas a los cambios en la disponibilidad de la glucosa y oxígeno. El metabolismo energético cerebral ha sido evaluado en pacientes antes y después del establecimiento de EH. Se ha observado que los parámetros utilizados para evaluar el metabolismo energético son normales durante las primeras 24 horas de establecido el síndrome (22). Además, se ha observado en ratas que la carga de energía cerebral medida por la concentración de adenilato se mantiene normal durante el coma secundario a hepatectomía total o isquémica masiva (23). Por otra parte, en ratas con anastomosis protocaval en quienes se inyectó una dosis comatogénica de acetato de amonio, la encefalopatía apareció antes de que hubiera evidencia de perturbación de la energía. Una hora después de que se estableció el coma, las concentraciones de trifosfato de adenosina (ATP) disminuyeron en todas las

regiones del cerebro (24).

En conclusión, una perturbación del metabolismo energético no parece ser la causa desencadenante primaria de las manifestaciones de la EH (24).

1.2.3 EFECTO "TOXICO" DIRECTO DE UNA O VARIAS SUSTANCIAS QUE PROVIENEN DEL TUBO DIGESTIVO.

Actualmente prevalece la impresión de que la EH puede ser causada por una o varias sustancias producidas endógenamente y que alteran la función neuronal, ya sea por efecto "tóxico" directo o bien interfiriendo con la neurotransmisión normal. Existen evidencias que dichas sustancias pudiesen provenir de colon, en donde serían generadas por acción de enzimas bacterianas a partir de elementos exógenos (ingeridos con la alimentación) o endógenos (secretados por el mismo intestino). Estas sustancias son presuntamente absorbidas y transportadas por la vena porta hacia el hígado. En condiciones normales, es decir, en ausencia de enfermedad hepática, dichas sustancias son metabolizadas por el hígado y transformadas en metabolitos no tóxicos y eliminadas de la circulación sanguínea. En caso de hepatopatía crónica, además de haber una disminución de la masa funcional celular hepática, existen puentes venosos intrahepáticos y extrahepáticos que disminuyen el contacto de la sangre portal con las células hepáticas. Esto permite la desviación de sangre que proviene del intestino hacia la circulación venosa sistémica y posteriormente al cerebro, en donde las sustancias potencialmente "tóxicas" pueden ejercer sus efectos negativos (12) (Fig. 1).

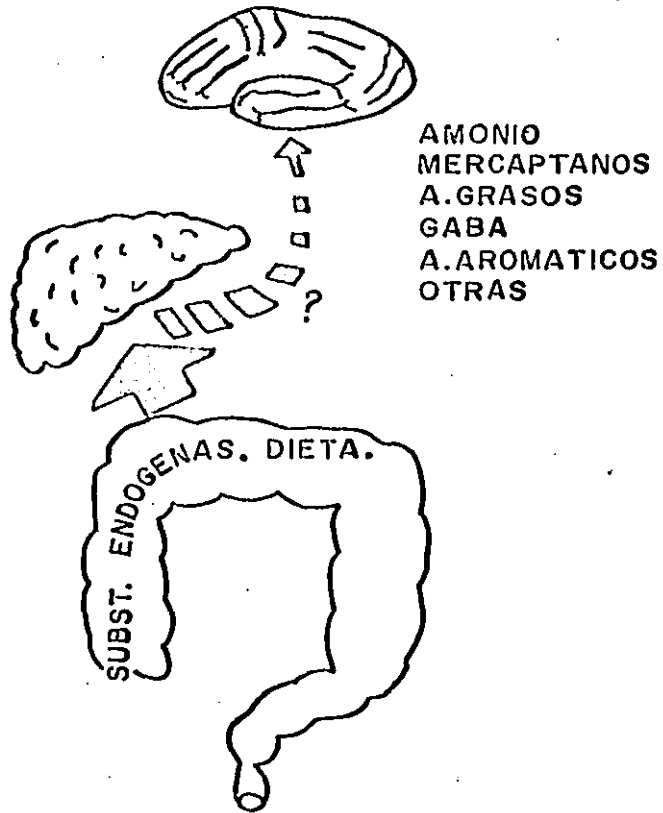


Fig 1 POSIBLE MECANISMO FISIOPATOGENICO DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA

Estas nociones se apoyan por las observaciones siguientes:

1.- La restricción oral de proteínas animales en pacientes cirróticos con anastomosis portocaval previenen la EH (24).

2.- Los perros con fistula de Eck alimentados con carne desarrollan EH.

3.- Los pacientes con anastomosis portocaval desarrollan EH cuando son alimentados con dietas ricas en proteínas o cuando tienen hemorragia digestiva (30).

4.- Las medidas tendientes a "limpiar" el intestino de bacterias mediante antibióticos no absorbibles o disacáridos que causan un efecto cártico, son suficientes para revertir las alteraciones (25-27).

El problema fundamental es que no se sabe con precisión cual o cuales son las sustancias responsables del síndrome de EH.

Sin embargo se han señalado las siguientes:

AMONIO

Este elemento ha sido señalado como uno de los más consistentes en la fisiopatología de la EH (28). El amonio proviene, por una parte, de la degradación de la urea por las bacterias del colon, desde donde es absorbido, y por otra, a partir de las reacciones de desaminación de los aminoácidos en el metabolismo protéico. Normalmente, el amonio es eliminado, en su mayor parte, mediante su incorporación en el ciclo de la urea, reacción que tiene lugar en el hepatocito (29). Este es un compuesto altamente soluble, es eliminado por la orina. En el ciclo de la urea se eliminan 2 moléculas de amonio: una de amonio libre y otra cedida por el aspartato (Fig.2). Existen otras vías de eliminación del amonio, las cuales tienen relevancia en los tejidos que carecen de ciclo de la urea, como el cerebro, donde el amonio es incorporado al glutamato para formar glutamina, reacción catalizada por la glutamina sintetasa utilizando una molécula de ATP (Fig.3). Esta reacción puede también ocurrir en el hígado como vía alterna de aclaramiento amoniaca. Parte de la glutamina así formada puede ceder amonio a varios precursores para la síntesis de purina y pirimidina y otra parte puede ser desaminada en el tubulo renal por la glutaminasa permitiendo la eliminación del amonio en la luz del túbulo en intercambio con sodio (27a).

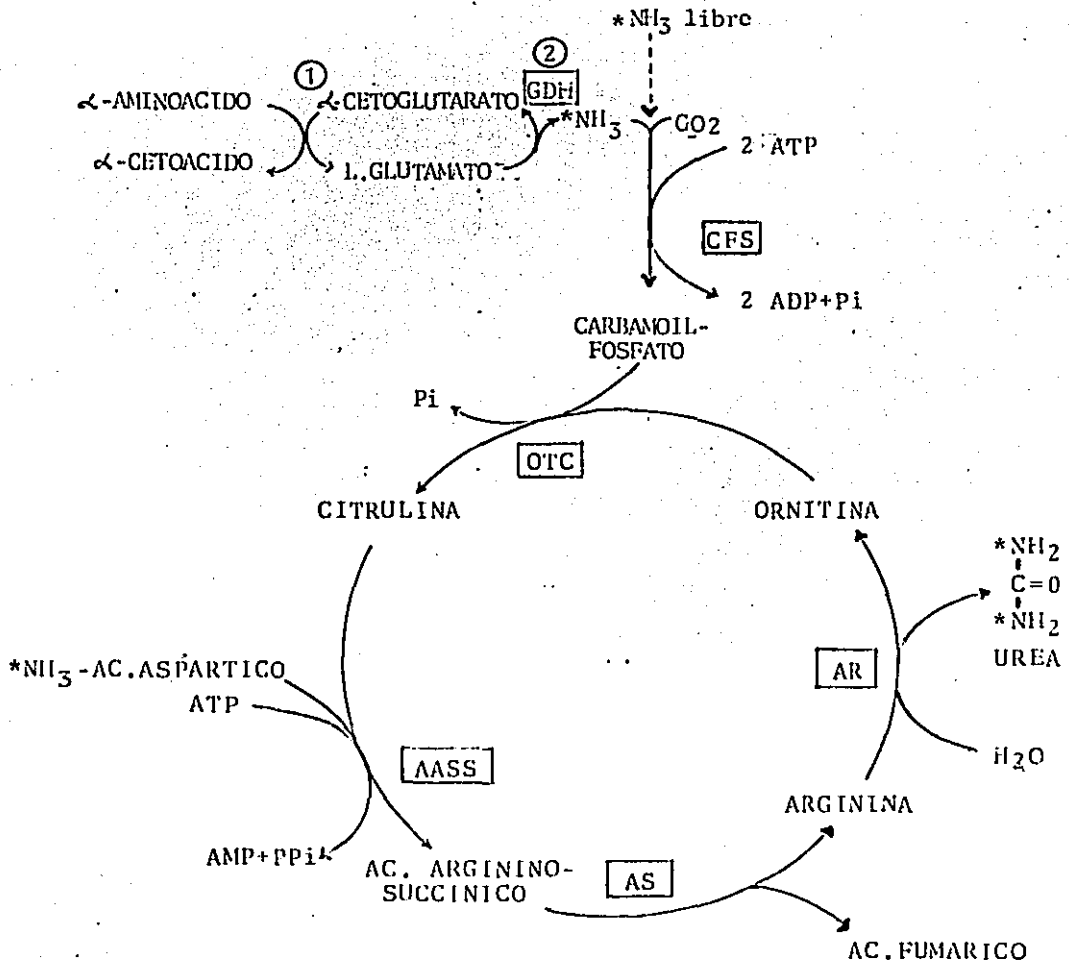


Fig. 2. Metabolismo del amonio en el hígado a partir del catabolismo de los aminoácidos y del amonio libre.
1=Reacción de transaminación; 2=Reacción de desaminación.
Enzimas: GDH=Glutamato deshidrogenasa; CFS=Carbamoylfosfato-sintetasa; OTC=Ornitin transcarbamilasa; AASS=Ac. argininosuccinico sintetasa; AS=Argininosuccinasa y AR=Arginasa.

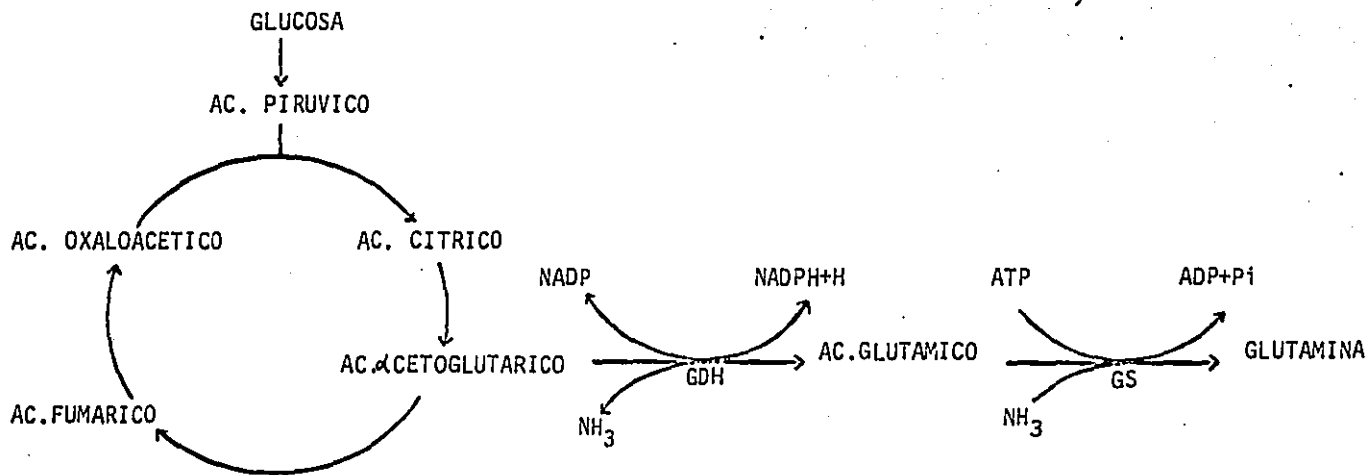


FIG. 3 Metabolismo del amonio en el cerebro
 NH₃=Amonio; GDH= Glutamato deshidrogenasa; GS=Glutamina sintetasa.

En el paciente con insuficiencia hepática, el exceso de amonio no puede ser metabolizado por el hepatocito y su concentración aumenta en la circulación sistémica. En estas condiciones el músculo aumenta la captación de amonio circulante hasta en un 50% (31). Sin embargo, ésto no es suficiente para manejar satisfactoriamente las altas concentraciones de amonio y entonces éste pasa la barrera hematoencefálica en forma de amonio libre, debido a un aumento de su permeabilidad. (32). La concentración elevada de glutamina en el líquido cefalorraquídeo parece confirmar este hecho (33). Se desconoce con precisión el efecto del amonio a nivel cerebral. Se ha señalado que pudiera tener un efecto sobre la membrana neuronal perturbando la transferencia de electrolitos y agua o bien que deprima la acumulación de energía (ATP y fosfocreatina) en el sistema reticular activador, posiblemente como resultado de una disminución de la acumulación de NADH intramitocondrial (34).

A pesar de las múltiples evidencias que apoyan que el amonio pudiese tener un efecto negativo sobre las estructuras nerviosas existen algunas evidencias que indican que el amonio, cuando menos en forma aislada, puede no ser responsable de las alteraciones de la EH:

1.- Los estados hiperamoniémicos por defecto enzimático del ciclo de la urea en los niños sin lesión hepática se acompañan generalmente de hiperactividad, agitación y estado preconvulsivo, mientras que en la EH predominan los cambios depresivos (3).

2.- La correlación entre la concentración plasmática de amonio y la existencia o gravedad de encefalopatía hepática ha sido seña-

diferentes del patrón observado en la EH secundaria a necrosis hepática por galactosamina(39).

ACIDOS GRASOS.

Se ha observado un aumento de la concentración plasmática de los ácidos grasos de cadena corta (principalmente ácido octanoico) en pacientes con insuficiencia hepática. La administración de estas sustancias es capaz de producir coma en animales de experimentación el cual se intensifica por un exceso de aminoácidos aromáticos (15). Sin embargo, no parece haber una correlación entre el grado de encefalopatía y los niveles séricos de estos productos. (24).

Parece ser que los ácidos grasos actúan en forma concomitante con otras sustancias como el amonio y los mercaptanos para dar lugar a las manifestaciones del coma hepático (teoría del Sinergismo) (37,38). Todas las observaciones anteriores conducen a pensar que el origen de la EH puede ser multifactorial. Este concepto puede ser satisfactorio para explicar la diversidad de hallazgos bioquímicos encontrados en este síndrome (1,12,13,40).

1.2.4 NEUROTRANSMISIÓN.

Las observaciones iniciales que señalaron un aumento en la concentración de aminoácidos aromáticos (AA) (tirosina, fenilalanina y triptófano) y al mismo tiempo una disminución de los aminoácidos de cadena ramificada (ACR) (valina, leucina e isoleucina) en la sangre de los pacientes cirróticos con EH, suscitó el interés por demostrar que la alteración en el metabolismo de estos aminoácidos jugaba un papel importante en la patogenia de la E.H. (Fig.4)(41,43)

Normalmente existe una relación de ACR/AA de 3.2 . Esta relación se encuentra invertida en pacientes con cirrosis y E.H., llegando a ser hasta de 1.0 ó menos (42).

Fischer en 1971 formuló una teoría llamada "teoría de los falsos neurotransmisores" (44) (Fig. 5 y 6), donde postula que la alteración del metabolismo de los AA en el hígado trae como consecuencia su acumulación en la sangre. Estos aminoácidos son convertidos periféricamente, la fen en feniletanolamina y la tir en octopamina (46,47). Estos productos atraviesan la barrera hematoencefálica debido a un aumento en la permeabilidad de ésta y a su intercambio con la glutamina (teoría unitaria) (45). Normalmente, la tir es el precursor más importante en el tejido nervioso de la dopamina (DA) y la noradrenalina (NA), considerados como neurotransmisores importantes. En la EH habría un déficit en la síntesis de estos neurotransmisores y una acumulación de octopamina y feniletanolamina cerebral los cuales actuarían como "falsos neurotransmisores" ya que su potencia es hasta 500 veces menor que la NA y la DA (45).

Se pensó que la corrección de la relación de ACR/AA plasmática mediante la utilización de soluciones I.V. ricas en ACR pudiera tener un efecto benéfico en el tratamiento de la E.H. Sin embargo, los estudios terapéuticos realizados con este propósito han informado de resultados contradictorios (49-56). Además, en estudios experimentales, no pudo demostrarse el desarrollo de EH mediante la inyección intra ventricular cerebral de octopamina (57) y se ha informado que no existe correlación entre la magnitud de la inversión de la relación de ACR/AA y el grado de EH.

Actualmente, parece prevalecer la idea que los productos ricos en ACR pueden normalizar la relación ACR/AA plasmática sin tener un efecto patente sobre el estado mental de los pacientes con EH (56).

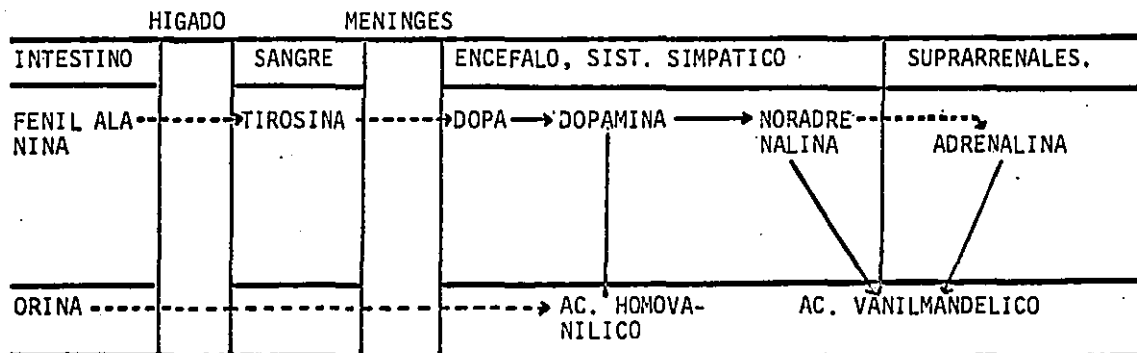


FIG. 5. Metabolismo normal de las catecolaminas en el sistema nervioso central
 DOPA=Dihidroxifenil. alanina. Tomado de: Michel H. (1).

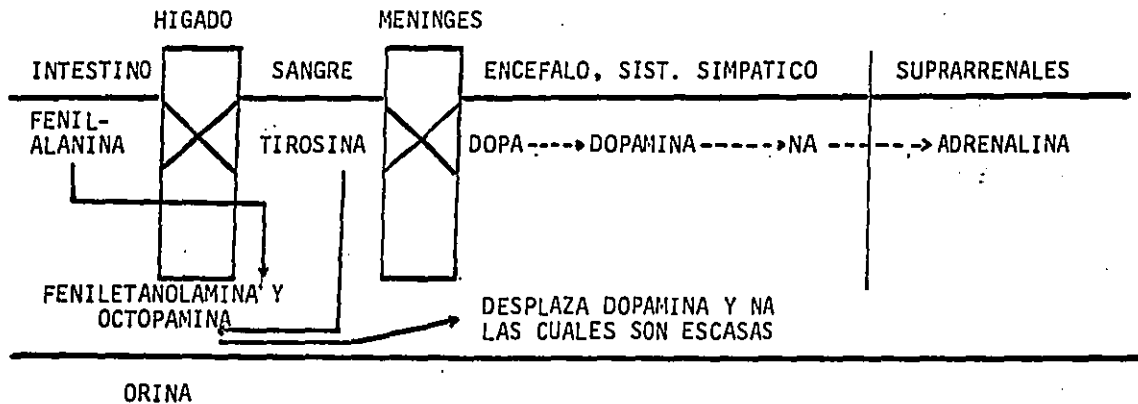


FIG. 6. METABOLISMO ANORMAL DE LAS CATECOLAMINAS: FORMACION DE FALSOS NEURO-TRANSMISORES.

DOPA=DIHIDROXIFENILALANINA; NA= NORADRENALINA
 TOMADO DE: MICHEL H. (1)

Además, en contra de la teoría de falsos neurotransmisores se encuentra la observación de que los niveles de dopamina, noradrenalina y octopamina en el tejido cerebral se mantienen sin cambios en los pacientes cirróticos con o sin encefalopatía (57).

En conclusión, parece ser que no existen evidencias concluyentes que indiquen que la alteración del metabolismo de los aminoácidos sea la única causa que produzca la EH.

ACIDO GAMMA-AMINOBUTIRICO (GABA)

El ácido gamma-aminobutírico es el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro de los mamíferos (62a). La inducción de cambios de la conducta y alteraciones electroencefalográficas semejantes a las que ocurren en la EH, mediante la instilación de GABA en la región del hipocampo en animales de experimentación, incitó a pensar que el GABA pudiera participar en el mecanismo patogénico de la EH (59).

Las siguientes nociones vienen a apoyar dichas impresiones:

1.- Síntesis intestinal de GABA.- Se ha observado que el GABA puede ser sintetizado por bacterias del colon principalmente *E. coli* y *B. fragilis* y que el uso de antibióticos de amplio espectro es capaz de disminuir su producción intestinal (60).

2.- Elevación plasmática de GABA en EH experimental.- Se ha observado un aumento de 12 veces en los niveles de GABA plasmáticos en animales de experimentación a los cuales se inyectó como hepático con galactosamina (61,62). Este aumento pudiera deberse a un incremento en la absorción intestinal del GABA o en una disminución

del metabolismo hepático (63). Se ha observado, además, síntesis extraintestinal de GABA en ratas hiperamoniémicas (64).

3.- Aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en el coma hepático.-

Se ha observado un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en animales de experimentación intoxicados con galactosamina (32). Además se ha observado que el AAIBC₁₄ (ácido amino-isobutírico marcado con C₁₄), un análogo estructural del GABA, puede atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica durante la EH. Estos hallazgos hicieron suponer que el GABA podría ser captado por el cerebro y aumentar su concentración en el tejido nervioso (65).

4.- Aumento de los receptores del GABA. El hallazgo de un aumento en el número de receptores GABAérgicos de baja y alta afinidad durante la EH experimental, hizo pensar que existía un efecto aumentado de neuroinhibición ejercido por el GABA en la membrana postsináptica (66).

5.- Sensibilidad a los sedantes.- La mayor sensibilidad de los pacientes cirróticos a los barbitúricos y benzodiazepínicos ya ha sido señalada (67). Un aumento en el número de los receptores GABAérgicos pudiera explicar satisfactoriamente el aumento del efecto depresor de los benzodiazepínicos observado en pacientes con insuficiencia hepática. El receptor del GABA es un complejo molecular que

contiene sitios de unión no solo para el GABA sino también para los ligandos sinérgicos barbitúricos y benzodiazepínicos (Fig. 7).

La unión específica de estos tres ligandos al sitio de unión aumenta la transferencia del ión cloruro a través de la membrana, la hiperpolarización y un potencial post-sináptico inhibitorio (67).

Sin embargo, recientemente se ha observado mediante estudios enzimáticos a nivel de sinaptosomas en ratas con coma hepático inducido por galactosamina, que la síntesis cerebral de GABA se encuentra reducida. Este hallazgo ha sido apoyado por las observaciones siguientes: 1) La disminución de la actividad de la glutamina decarboxilasa (enzima que induce la síntesis de GABA a partir de glutamina), de la GABA transaminasa (enzima que metaboliza el GABA) y de la liberación de sinaptosomas en corteza, cuerpo estriado, hipotálamo, hipocampo, mesencéfalo y cerebelo (72a) en ratas cirróticas en quienes se indujo EH mediante inyección de acetato de amonio. 2) La administración de amonio, mercaptanos y ácidos grasos deprime la síntesis de GABA sinaptosomal; 3) Existen evidencias de que el GABA no pasa la barrera hematoencefálica aún en caso de EH (69).

Se ha sugerido que el aumento de los receptores GABAérgicos pudiera deberse más bien a un efecto de denervación por el déficit en la síntesis de GABA, más que por un exceso de la acumulación de éste (70). Estos hallazgos parecen desartar el papel patonómico del GABA de origen intestinal y extraintestinal en la EH.

1.3 CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de la EH se caracteriza principalmente por manifestaciones psiquiátricas y neuromusculares (Fig. 9). Las

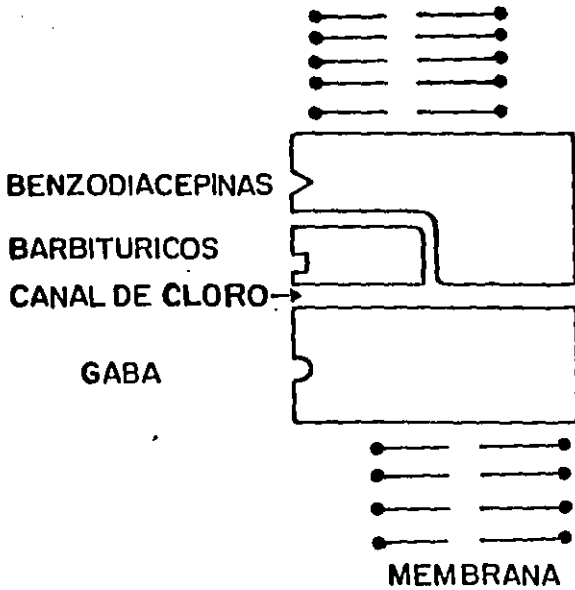


Fig. 7 MODELO SIMPLIFICADO DEL COMPLEJO RECEPTOR GABA / IONOFORO EN LA MEMBRANA POSTSINAPTICA

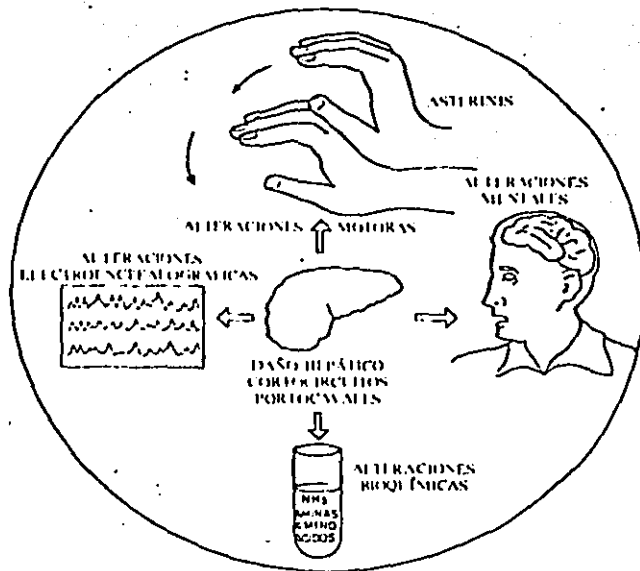


FIG. 8. MANIFESTACIONES CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y EEG DE LA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA. TOMADO DE URIBE, M. Y GUEVARA, L. ENCEFALOPATIA Y COMA HEPÁTICO E. SALVAT, MEXICO, 1982.

diferentes formas de EH se muestran en la tabla 1.

1.3.1. MANIFESTACIONES PSÍQUICAS.

La EH puede manifestarse por alteraciones leves del estado mental, que algunas veces pueden pasar desapercibidas y sólo pueden ser detectadas mediante pruebas psicométricas (71-73). Esta es la llamada etapa subclínica. Puede evolucionar dando lugar a trastornos de la conducta y cambios en la personalidad con ansiedad, irritación, conducta abigarrada, cambios del apetito e inversión del sueño, Estas alteraciones del estado mental pueden acentuarse si no se corrige la causa de la encefalopatía, pudiendo ocurrir confusión mental, letargia, apatía y bradilalia, hasta llegar al coma superficial y posteriormente al coma profundo con rigidez de decorticación (74).

1.3.2. MANIFESTACIONES NEURONUSCULARES.

Junto con las alteraciones del estado mental puede aparecer un movimiento característico de "temblor en aleteo" de las extremidades llamado asterixis. Esta sin embargo, no es característica de la EH ya que se ha observado en casos de uremia, narcosis con CO_2 , sedación profunda, estunor hipocalémico y recuperación anestésica (75-76).

Puede presentarse alteración del sistema extrapiramidal dando lugar a rigidez muscular por aumento del tono muscular que produce el signo "de rueda dentada". Puede existir trismus, ataxia y movimientos atetósicos. Otros cambios neuromusculares menos específicos aparecen en los estadios intermedios de la EH, como aumento de los reflejos osteotendinosos, clonus, signo de Babinsky o en los estadios avanzados, hiperreflexia generalizada, disminución del tono muscular, convulsiones, rigidez de

decorticación u opistótonos (77).

1.3.3. ALTERACIONES ELECTROENCEFALOGRAFICAS.

Consisten en la desaparición progresiva de la actividad alfa normal (78), con aparición de actividad lenta a base de ondas trifásicas (Fig. 9). Estas alteraciones no son exclusivas de la EH ya que se pueden presentar en la uremia, narcosis por CO_2 , hipoglucemia y deficiencia de vit. B_{12} (79). Se ha observado que estas alteraciones pueden corregirse instaurando un tratamiento adecuado. Sin embargo, los cambios electroencefalográficos no parecen correlacionarse con los diferentes estadios de la EH y su evaluación es difícilmente cuantificable (80).

Recientemente, el uso de potenciales visuales evocados (PVE) en la detección de alteraciones de la actividad cerebral de pacientes con EH, ha suscitado mucho interés (81). Esta técnica consiste en el análisis computarizado de potenciales eléctricos sobre la corteza visual y parece reflejar los potenciales excitatorios e inhibitorios postsinápticos o una mezcla de ambos (82, 83). Un estudio reciente, (84), señala que este método es capaz de identificar encefalopatía hepática preclínica y de discriminar los diferentes grados de EH (Fig. 10).

Es un trabajo reciente realizado por nuestro grupo en el cual se estudió el valor diagnóstico de los PVE en pacientes con EH preclínica, este método tuvo una sensibilidad de 53% y una especificidad de 100%. Este trabajo concluye que los PVE no son útiles en el diagnóstico de la EH en etapa preclínica ya que hasta en un 47% de los pacientes puede dar resultados falsos o negativos (85a)

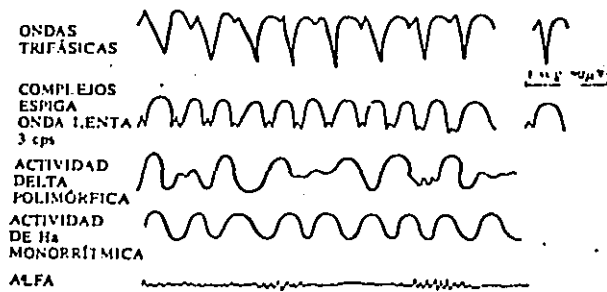


FIG. 9 MANIFESTACIONES ELECTROENCEFALOGRAFICAS DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA.

TOMADO DE URIBE, M. Y GUEVARA, L.
ENCEFALOPATIA Y COMA HEPATICO. ED.
SALVAT, MEXICO, 1982.

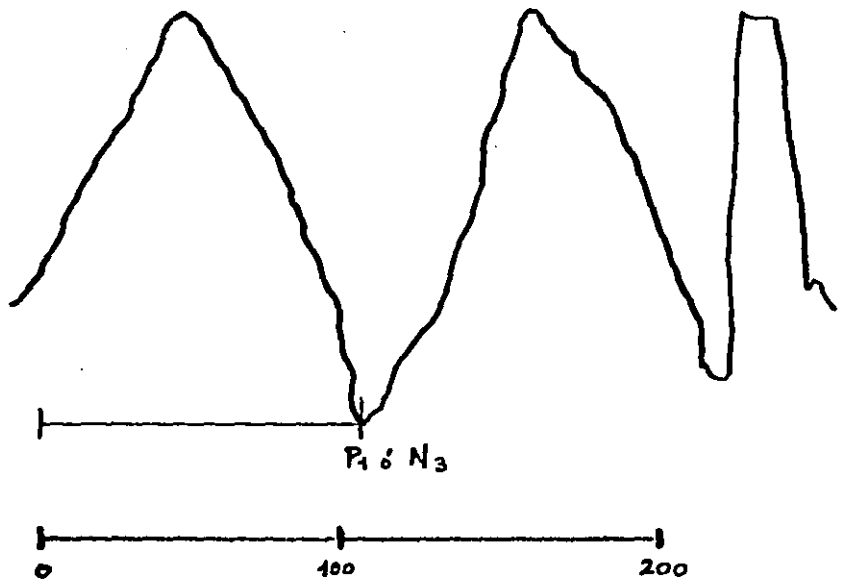


FIG. 10. REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS VISUALES EN UN PACIENTE CON ENCEFALOPATIA HEPATICA.

1.4. TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas en la EH pueden dividirse de la forma siguiente:

1.- Medidas generales, destinadas a evitar factores precipitantes de la EH o de sostén general cuando el cuadro clínico está establecido.

2.- Medidas específicas, diseñadas para reducir la absorción de sustancias presuntamente nitrogenadas a nivel intestinal, o bien, corregir la neurotransmisión.

1.4.1. MEDIDAS GENERALES.

1.- Evitar el uso inadecuado de tranquilizantes y anestésicos (67-68).

2.- Corrección del desequilibrio hidroelectrolítico (86)

3.- Corrección de la hemorragia gastrointestinal

4.- Evitar azotemia e ingestión excesiva de proteínas (87)

5.- Prevenir la infección (88-90)

1.4.2. MEDIDAS ESPECÍFICAS.

CATARTICOS Y ENEMAS.

El objetivo de estos tratamientos es el de evacuar el contenido colónico para reducir la producción y absorción de amonio y sustancias nitrogenadas.

Parece ser, que la simple limpieza del colon no es suficiente para revertir las manifestaciones clínicas, sino que es necesario crear un medio ácido en el colon. Esto es posible con el uso de disacáridos.

ANTIBIOTICOS

El uso de antibióticos no absorbibles (neomicina, kanamicina) tiene como objetivo suprimir el contenido de gérmenes de la flora bacteriana normal del colon, principalmente la anaeróbica, intentando así reducir la producción de amonio y otras sustancias nitrogenadas. (91,92). La neomicina puede administrarse por vfa oral o rectal en forma de enemas (93). Sin embargo la neomicina y la kanamicina poseen efectos indeseables que pueden llegar a ser graves: ototoxicidad, nefropatía y malabsorción intestinal (94,95).

DISACARIDOS.

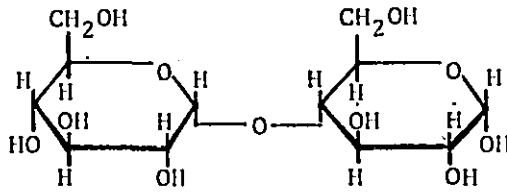
Uno de los tratamientos más importantes de la EH desde la década de los 60's ha sido el uso de los disacáridos.

Los disacáridos son azúcares compuestos por dos residuos monosacáridos unidos por enlaces glucosídicos (Fig. 11). Los disacáridos fisiológicamente importantes son: maltosa, sacarosa, lactosa y trehalosa. En términos generales, los disacáridos ingeridos se metabolizan en el intestino delgado debido a la acción de disacaridasas presentes en las células epiteliales del yeyuno.

De esta forma son degradados a residuos monosacáridos y absorbidos casi en su totalidad (96).

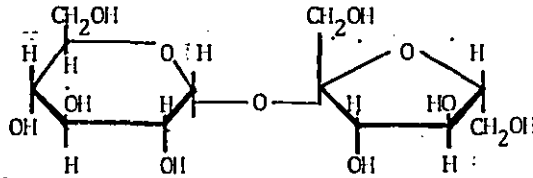
En la terapia de la EH se utilizan disacáridos que no pueden ser degradados en el intestino delgado, ya sea porque no existen enzimas capaces de hacerlo debido a que son semisintéticos (lactulosa, lactitol), o porque se encuentran disminuidas (lactosa). En tales condiciones, estos disacáridos llegan sin ser degradados al colon donde son catabolizados por acción de las bacterias colónicas de la flora normal, produciéndose

MALTOSA (FORMA α)



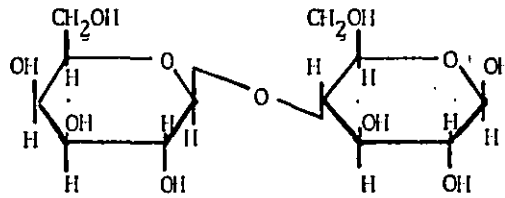
O- α -D-Glucopiranosil-(1-4) α -D-Glucopiranosido

SACAROSA



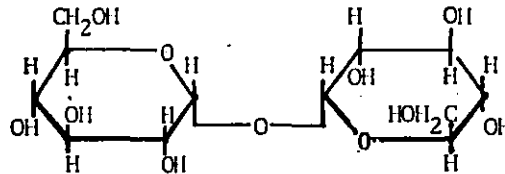
O- β -D-Fructofuranosil-(2-1) α -D-Glucopiranosido

LACTOSA (FORMA β)



O- β -D-Galactopiranosil(1-4) α -D-Glucopiranosido

TREHALOSA (FORMA α)



O- α -D-Glucopiranosili (1-1) α -D-Glucopiranosido

Figura 11. ESTRUCTURA QUIMICA DE ALGUNOS DISACARIDOS

un proceso de fermentación anaeróbica que da lugar a ácidos grasos volátiles, (ácidos acético, propiónico y butírico), metano, hidrógeno y CO_2 , con disminución del pH intraluminal (14,96-98). La disminución del pH produce cambios en el pK del amonio (NH_3) intestinal producido por el metabolismo de las proteínas y de la urea (99). Esto produce la ionización del NH_3 transformándose en NH_4 el cual tiene poca capacidad de ser absorbido por el colon. La disminución del pH del colon dan lugar también a la aparición de diarrea ácida.

LACTULOSA.

La lactulosa (O- β -D Galactopiranosil (1-4) D. Fructofuranósido), se puede obtener como un producto derivado de la lactosa después de calentarla en medio alcalino. Su peso molecular es de 342. Debido a que es un producto semisintético, no existen en el intestino humano enzimas capaces de degradarla. A pesar de lo anterior, una pequeña cantidad de lactulosa puede ser absorbida (102). La lactulosa ha demostrado ser eficaz en el manejo de pacientes con EH aguda y crónica (14, 26, 100, 101). Puede ser administrada también por sonda nasogástrica o en forma de enemas.

En EH crónica se sugiere administrarla en cantidad suficiente para producir 2-3 evacuaciones blandas por día.

LACTOSA

La lactosa es el azúcar más importante de la leche. Se compone de dos residuos monosacáridos: glucosa y galactosa, unidos por un enlace β glucosídico (O- β -D-Galactopiranosil(1-4) β glucopiranosido). Antes de ser absorbida en el intestino delgado debe ser hidrolizada por la lactasa, que es una enzima fácilmente localizable en el "borde en cepillo" del epitelio intestinal. La leche de todos los mamíferos contiene lactosa. Sin embargo, la mayoría de la población mundial, a excepción de la población

caucásica es deficiente en lactasa (Fig.12). El porcentaje global de intolerancia a la lactosa a la dosis de 60 gr. oscila alrededor de 70% en poblaciones no caucásicas. En los países del tercer mundo en general esta cifra puede ser mayor (103,104). En consecuencia, la lactosa se absorbe incompletamente en el intestino delgado y en el colon sufre las transformaciones metabólicas descritas anteriormente. La ingestión de este azúcar en individuos intolerantes puede provocar dolor abdominal, flatulencia y diarrea -- ácida. Este efecto es semejante al producido por la lactosa y constituye la base teórica de su utilización en pacientes con EH deficientes en lactasa. Sin embargo, como la cantidad de la lactasa intestinal es finita, no puede descartarse su empleo incluso en individuos tolerantes, aunque en estos casos, la cantidad de azúcar que se requiere para ejercer efecto terapéutico es tal vez mayor.

En estudios preliminares, la lactosa fue tan eficaz como la lactulosa para reducir la generación de amonio y reducir al mismo tiempo la flora bacteriana anaeróbica de las heces (105). Se ha demostrado su efecto terapéutico (Fig.13) en la EH crónica (106), administrada por vía oral. La dosis recomendada es de 50-100 g. por día ajustándose de tal forma que produzca por lo menos dos evacuaciones blandas por día.

ENEMAS DE LACTOSA.

El uso de lactosa en enemas no requiere que el paciente sea intolerante ya que, mediante esta vía de administración, alcanza directamente el colon. La lactosa en enemas ha demostrado ser tan eficaz como la neomicina en pacientes con coma hepático profundo. Los enemas con lactosa producen acidificación fecal (107).



Fig. 12 Distribución geográfica mundial de poblaciones con intolerancia a la lactosa. Tomado de Uribe M y cols.(12)

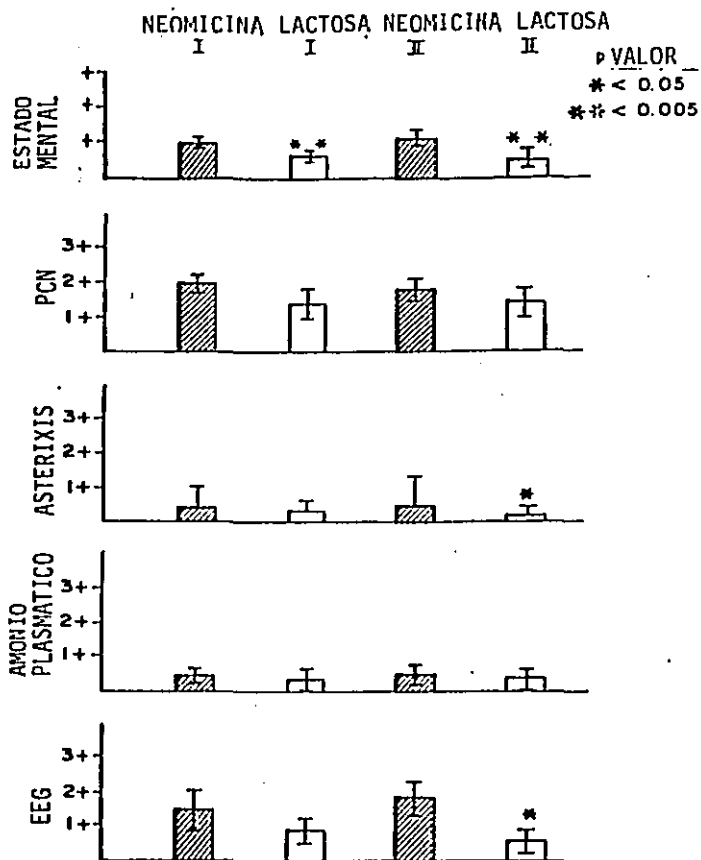


Fig. 13 EFECTO DE LA NEOMICINA Y CATARTICOS EN COMPARACION CON LACTOSA ORAL EN EL TRATAMIENTO DE LA EH CRONICA SOBRE LOS PARAMETROS CLINICOS, BIOQUIMICOS Y EEG. TOMADO DE URIBE M. HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN CHRONIC LIVER FAILURE. ED, CAPOCACCIA L, FISCHER JE Y ROSSIFANELLI F. PLENUM PUB. CO., 1984.

LACTITOL.

Recientemente se ha propuesto el uso de lactitol para el tratamiento de la EH (108). Se trata de un disacárido de segunda generación (beta-galactósido-sorbitol). Este azúcar se produce fácilmente en forma químicamente cristalina y puede ser usado en forma de polvo por vía oral o en enemas. No es degradado ni absorbido en el intestino delgado, pero es metabolizado por bacterias del colon. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la EH crónica y aguda (109, 110) y parece ser mejor tolerado que la lactulosa y la lactosa.

L-DOPA Y BROMOCRIPTINA.

Inicialmente, al proponerse como teoría en la patogénesis de la EH la existencia de un déficit de la neurotransmisión normal debido a disminución de la transmisión dopaminérgica, se propuso el empleo de L-Dopa y bromocriptina (agonista dopaminérgico) (111, 112). Sin embargo, el uso de la L-Dopa no fue eficaz en el tratamiento de la EH (113) y la bromocriptina no fue mejor que el placebo en el tratamiento de EH aguda y crónica en otros estudios clínicos (113,114), por lo que no está justificado el uso de estos fármacos en el tratamiento de esta entidad patológica.

PRODUCTOS RICOS EN AMINOACIDOS RAMIFICADOS

De 1974 a 1982 numerosas publicaciones informaron de la eficacia del uso de soluciones ricas en ACR en el tratamiento de EH aguda (49, 50,116-121). Sin embargo, ningún estudio controlado fue hecho hasta 1982. Actualmente 4 estudios controlados han sido pu-

blicados: dos a favor y (52,53) dos en contra de (54,55) la eficacia de estos productos (tabla 2). Su efecto sobre el estado mental es controvertido; sin embargo, parece haber consenso en lo que respecta a la capacidad de estas soluciones de corregir el desequilibrio de la relación ACR/AA plasmática. Así mismo, se ha observado efecto anticatabólico muscular y balance nitrogenado positivo con el uso de estas soluciones. (52,55).

Por otra parte, se ha evaluado también el efecto de productos enriquecidos con ACR administrados por vía oral en la EH crónica. Se ha informado que estos productos son mejor tolerados que las proteínas de origen animal en pacientes cirróticos (122). Sin embargo, en lo que se refiere a su efecto sobre la EH crónica, no se ha informado de ningún beneficio (Tabla 2) (123-125). Además, existe el inconveniente de que estos productos son de elaboración complicada y son muy caros.

RESTRICCIÓN PROTEICA EN LA DIETA.

La observación basada en que la ingestión de un exceso de proteínas de origen animal podría desencadenar la EH en el paciente cirrótico, condujo a justificar la restricción de este tipo de elementos en su alimentación (87). Se ha observado que el cirrótico puede tolerar una ingesta diaria no mayor de 40-50 g. de proteínas de origen animal (126). La razón de esta intolerancia no se conoce bien sin embargo. Se ha señalado que la carne puede ser tóxica debido a un mayor contenido de aminoácidos aromáticos,

metionina y otros elementos nitrogenados (127-128).

La práctica de restringir proteínas era satisfactoria a corto plazo. Sin embargo, una restricción sostenida menor de 20 g/día puede producir una autocatabolia de la masa muscular que propicia un aumento del amonio circulante por autodigestión protéica, agravando aún más la EH. Esto conduce a la formación de un círculo vicioso en el cual a mayor restricción protéica, mayor desgaste muscular y persistencia de la EH. Además un estado de hipoproteinemia (el cual suele presentarse en el paciente cirrótico), puede alterar los mecanismos inmunológicos. La hiperamonemia que resulta de la autodigestión muscular induce aumento en la secreción de glucagon que eleva la gluconeogénesis a expensas de los aminoácidos circulantes que normalmente son utilizados en el anabolismo muscular. El resultado de toda esta secuencia de reacciones sería la agravación de la EH y la desnutrición del paciente cirrótico (129) (Fig. 14).

DIETAS VEGETALES (DV).

Se ha demostrado en diversos estudios, que las dietas con base en proteínas vegetales son mejor toleradas por los pacientes cirróticos. Nuestro grupo ha observado tolerancia de hasta 80 g/d de proteínas vegetales, con suplementos de soya, en pacientes cirróticos con EH crónica y mejoría de las manifestaciones de la EH (estado mental, EEG, asterixis y prueba de conexión de números) (127). Otros autores han informado también la existencia de un efecto benéfico sobre la EH crónica en estudios controlados, con la excepción de un solo estudio (131) (Tabla 3). Aunque no se conoce con precisión el mecanismo del efecto terapéutico de las dietas vegetales, se han pro-

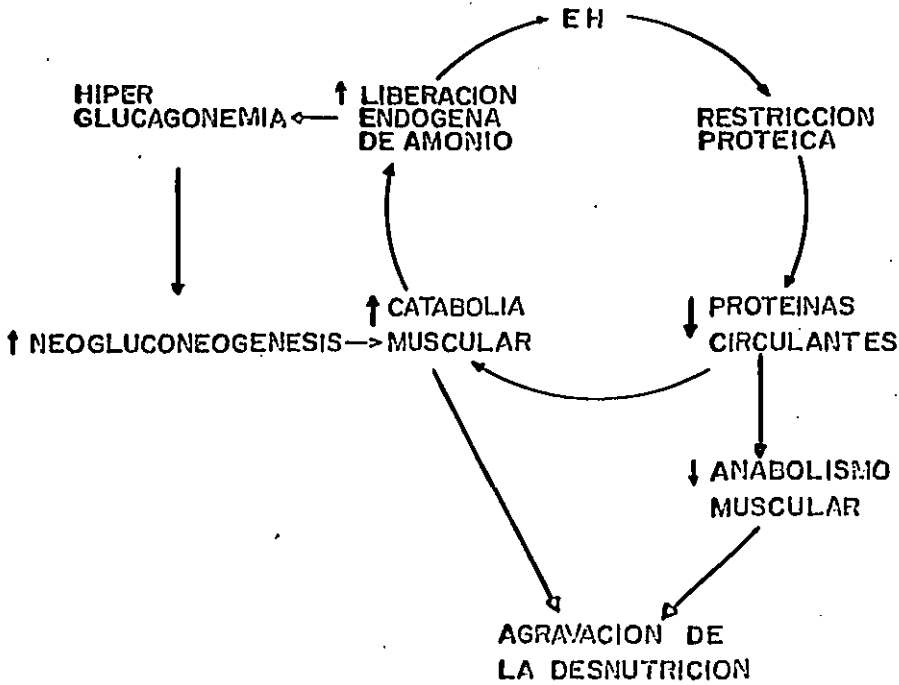


Fig. 14 EFECTOS DE LA RESTRICCION PROTEICA EN EL PACIENTE CIRROTICO

puesto los siguientes (128).

1. Contenido menor de aminoácidos aromáticos (fen, tir, tri).
2. Menor contenido de metionina y sus derivados (metanetiol, etanetiol y dimetil-disulfóxido).
3. Menor contenido de los aminoácidos con mayor capacidad de aumentar niveles de amonio en sangre ya que se metabolizan por procesos de desaminación (grupo A). Estos son: gli, ser, tre, glu, his, lis y asn.
4. Capacidad de las DV de alterar la flora bacteriana intestinal.
5. Mayor contenido de fibra, la cual tiene efecto catártico disminuyendo el tiempo de permanencia fecal en el colon, evitando así la absorción de ciertas sustancias "tóxicas".

Lo anterior induce a pensar que existe una diferencia cualitativa de las proteínas vegetales comparadas con las animales y, precisamente, este factor junto a la acción de la fibra sería el responsable del efecto de las DV.

Por otro lado, no se conoce con precisión si las DV modifican los niveles plasmáticos de aminoácidos y la relación ACR/AA, si bien, existen escasos informes que señalan lo contrario (128, 130, 131).

En cuanto al balance de nitrógeno, no existe un consenso sobre la acción que sobre éste tienen las DV y no existen estudios sobre la evolución del estado nutricional de los pacientes cirróticos que reciben DV a largo plazo.

Las DV suplementadas con fibra sintética pueden controlar la EH y al mismo tiempo mejorar los parámetros de corrección de la glicemia en pacientes cirróticos diabéticos (132).

Las desventajas de las DV, aunque pocas son importantes: son voluminosas y en ocasiones no agradables al gusto. Si a esto agregamos que los pacientes cirróticos suelen ser anorécticos y tener alteraciones del sentido del gusto y del olfato, estos factores hacen difícil el cumplimiento de la dieta a largo plazo.

2. AMARANTO

2.1. ASPECTOS GENERALES.

El *Amaranthus* Spp. es una planta ubicua que crece en los 5 continentes. En el nuestro, su importancia histórica radica en que fué uno de los 4 grandes cultivos de los aztecas. Su existencia se mantuvo parcialmente ignorada por siglos debido a que fue proscrita por los conquistadores a causa de sus implicaciones religiosas (133). Recientemente, estudios hechos con esta planta han puesto en evidencia su valor nutritivo y sus características agronómicas (134).

El amaranto es una planta de rápido crecimiento, requiere poco trabajo de cultivo y es resistente a los climas extremos y a la sequía. En algunas regiones de México, crece en todos sitios en forma silvestre y proporciona una semilla pequeña. La planta es completamente utilizable, con las semillas "reventadas" al calor en los medios populares urbanos y en zonas rurales se preparan dulces conocidos como "alegrías". Sin embargo, con la harina de estas semillas pueden prepararse panes, galletas, pastas, atole, etc. y con las hojas se prepara té (135).

Existen diversas variedades de Amaranto, en México las más conocidas son: *A. hypochondriacus*, *A. leucocarpus*, *A. cruentus*, *A. retroflexus*, *A. scariosus* y *A. hybridus*, que se encuentran repartidas en diversas regiones del país (135).

2.2. PROPIEDADES ALIMENTICIAS.

2.2.1. PROTEINAS.

En efecto, las diversas especies de amaranto tienen en general un contenido en proteína de alrededor de 15-18g/100g, que rebasa el de otros alimentos (arroz, trigo, avena, maíz, etc.) (tablas 4 y 5).

Posee una concentración de aminoácidos esenciales y no esenciales adecuada. Es rico en lisina, que es el aminoácido que se encuentra en bajas proporciones en los demás cereales y es relativamente deficiente en leucina y treonina. (Tabla 6). (136, 137).

2.2.2. CARBOHIDRATOS

El carbohidrato más abundante en el amaranto es el almidón (62%), formado mayormente por amilopectina. Este es un polisacárido ramificado, compuesto de monómeros de glucosa unidos por enlaces glucosídicos 1:6 y 1:4 en posición α . El contenido de amilosa es más bajo que el del trigo, lo cual influye grandemente en las propiedades físico químicas del almidón, haciéndolo menos viscoso, más hidrosoluble y con menor capacidad reológica que el trigo (136).

2.2.3. LIPIDOS Y FIBRA.

Tiene un contenido de lípidos mayor que otros vegetales (tabla 4), particularmente escualeno. En el humano este lípido es un precursor de la síntesis de colesterol y esteroides.

Su contenido en fibra, aunque no en forma significativa, es ligeramente mayor que el de otros cereales. Existen algunas variedades como el A. retroflexus que contienen una alta proporción de fibra (10-12 g/100g.)

2.2.4. VITAMINAS Y MINERALES. (tablas 7 y 8).

El amaranto contiene prácticamente todas las vitaminas y minerales requeridos en la dieta. Es particularmente rico en calcio y sodio. El elevado contenido de calcio sugiere que el ácido fítico pudiera aparecer en forma de sales insolubles de calcio en la semilla. En cuanto a las vitaminas, 200 g. de amaranto proporcionan el 15% de requerimiento diario recomendado de tiamina, el 32% de riboflavina, 16% de niacina y 20% de ac. ascórbico (138).

Parece ser que las diferencias climáticas y el contenido de nitrógeno del suelo, no causan variaciones en el contenido nutricional de la planta sobre todo en lo que respecta a las proteínas. (137). Se ha demostrado, que los procesos de elaboración de alimentos de amaranto mediante calor no afectan

en forma significativa su contenido nutritivo (139), observándose que estos tratamientos con calor incrementan la digestibilidad del mismo.

Algunos factores antinutricios y tóxicos como las saponinas, inhibidores de tripsina y taninos, se encuentran presentes en el amaranto en cantidades semejantes a las que se encuentran en otros granos.

Las hojas contienen concentraciones superiores de proteínas, fósforo, hierro, calcio, vitamina C y niacina que otras hortalizas, como acelga y espinaca.

Tiene bajo contenido de gluten, pero puede combinarse con otros granos para incrementar su capacidad reológica y elaborar panes y galletas (140).

3. RESUMEN Y JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.

De los antecedentes previamente expuestos se desprenden las siguientes aseveraciones importantes:

1. La fisiopatogenia exacta de la EH es desconocida, aunque existen evidencias de que participan en forma importante una o varias substancias que se absorben en el tubo digestivo y que podrían provenir de la dieta.
2. Se han señalado varias substancias como posibles responsables del efecto negativo sobre el Sistema Nervioso (amonio, mercaptanos, ac. grasos, GABA, aminoácidos aromáticos y derivados, etc). Sin embargo, no existen evidencias concluyentes de que alguna de ellas, en forma aislada, sea la responsable de la E.H.
3. Los potenciales visuales evocados (PVE) han surgido frecuentemente como un método electroencefalográfico, objetivo y cuantificable para diagnóstico y pronóstico de la EH.
4. El mejor tratamiento hasta la fecha de la EH es con disacáridos. Se conoce su metabolismo en el tubo digestivo y el posible mecanismo de acción de su efecto terapéutico.
5. Existe aún controversia sobre el efecto terapéutico de productos enriquecidos con ACR por vía oral e i.v. en la EH: sin embargo, cada vez hay mas consenso acerca de sus ineficacia.

6. Las dietas vegetales son útiles en el tratamiento de la EH crónica. Aunque se han propuesto algunas teorías para explicar este efecto, fundamentalmente aquellas que hacen énfasis sobre la diferencia cuantitativa de las proteínas vegetales con respecto a las proteínas animales, no se conoce con precisión su mecanismo de acción. Por otro lado, se desconoce su efecto sobre los aminoácidos plasmáticos y la relación ACR/AA. Solo hay algunos trabajos sobre su efecto en el balance de nitrogeno algunos de ellos contradictorios.
7. Existen fuentes de proteínas y otros elementos nutritivos vegetales que ofrecen ciertas ventajas. Tal es el caso del Amarantho, que es una planta autóctona, popular y muy difundida en la población de México, sobre todo de escasos recursos. El amaranto es barato, agradable al gusto y de fácil digestión. Aparte de tener un alto contenido de proteínas, posee fibra, lípidos insaturados, vitaminas y minerales en cantidad adecuada.
8. El manejo nutricio del paciente cirrótico es difícil, tomando en cuenta las alteraciones de absorción, transporte, almacenamiento, metabolismo y excreción, las cuales no son raras en este tipo de pacientes y contribuyen a su mal nutrición (141,142). Si a esto agregamos la intolerancia a cierto tipo de proteínas (sobre todo las de la carne), el problema se incrementa, ya que estos pacientes frecuentemente son sometidos a restricciones proteicas draconianas. Lo ideal sería que estos pacientes además de suplementarse adecuadamente con minerales y vitaminas recibieran una dieta suficiente en energía y -- proteínas para mantenerlos en balance positivo de nitrógeno.
9. La EH y en general la cirrosis son un problema grave de salud en nuestro país. Se ha señalado que la cirrosis ocupa el 7º lugar como causa de mortalidad general y se encuentra entre los tres primeros lugares como causa de hospitalización en Instituciones oficiales, representando un costo total de 7,000,000.000 de pesos de acuerdo con datos obtenidos en 1984 (143).

Por lo anterior nos propusimos elaborar un estudio aleatorio para observar el efecto de las dietas vegetales, utilizando productos elaborados con amaranto, en comparaci3n con dietas mixtas sobre los diversos parámetros de la EH (estado mental, asterixis, PCN, EEG, amonio), aminoácidos plasmáticos y la relaci3n ACR/AA, balance de nitr3geno y estado nutricional en pacientes cirr3ticos y con EH leve o moderada.

4. HIPOTESIS.

Las dietas vegetales, debido a su contenido de elementos nutricios cualitativa y cuantitativamente diferente al de las dietas de origen animal, (menor cantidad de aminoácidos aromáticos y mayor cantidad de fibra), tienen un efecto benéfico sobre los parámetros de la EH y sobre las concentraciones de aminoácidos plasmáticos. Por las mismas razones, las dietas vegetales se metabolizan en -- forma diferente a las dietas de origen animal y pueden modificar el balance de nitr3geno y en consecuencia, el estado nutricional de los pacientes.

5. OBJETIVO.

El objetivo del presente estudio fué el de observar el efecto de una dieta predominante vegetal (DV), utilizando productos de amaranto (PA), en comparaci3n con una dieta mixta (DM) sobre los diferentes parámetros de la EH, aminoácidos plasmáticos y la relaci3n ACR/AA, el balance de nitr3geno y el estado nutricional, en pacientes cirr3ticos con EH leve a moderada.

6. PACIENTES.

El protocolo de este estudio fue previamente aprobado por el Comit3 de Estudios en Humanos del Instituto Nacional de la Nutrici3n Salvador Zubirán (INNSZ).

Los criterios para incluir a los pacientes en el estudio fueron los siguientes:

- 1.- Pacientes con cirrosis hepática en estadio no terminal.
- 2.- Antecedentes de EH, actualmente en estadio 0 con tratamiento farmacol3gico.
- 3.- Pacientes con EH actual estadio I o II con o sin tratamiento farmacol3gico
- 4.- Ausencia de factores precipitantes de EH.

5. Ausencia de enfermedad generalizada diferente a la enfermedad hepática
6. Aceptación previa a participar en el estudio.

Exclusión durante el estudio.

1. Rechazo a cumplir con la dieta y a cooperar con el estudio antes del período terapéutico.
2. Aparición de alguna complicación grave de la cirrosis.
(hemorragia de tubo digestivo, síndrome hepatorenal, ascitis a tensión, infección, etc.)

7. DISEÑO DEL ESTUDIO (Fig. 15).

7.1. Sorteo

Al final del período basal los pacientes fueron sorteados mediante asignación preestablecida al azar utilizando números aleatorios para determinar el tipo de dietas que recibiría cada paciente en el período terapéutico.

La lista de asignación no estaba al alcance del investigador principal.

El estudio se llevó a cabo en forma ambulatoria con pacientes de la consulta de la Clínica de Hígado del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

7.2. PERIODO BASAL

Todos los pacientes recibieron dietas isocalóricas e isoprotéicas que contenían 0.5 g/k/día de proteínas mixtas (50% de origen animal y 50% de origen vegetal) y 30-40 kcal/kg/día durante 7 días. Se continuó la administración del tratamiento farmacológico contra la EH, según cada caso (neomicina, lactulosa, lactosa, leche de magnesia, etc) o de diuréticos a las mismas dosis que recibían antes de la inclusión en el estudio.

7.3. PERIODO TERAPEUTICO.

A partir del octavo día, los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo con la asignación por sorteo.

Un grupo recibió una dieta la cual contenía 1g/kg/día de proteínas (25%, de origen animal; 25%, vegetal y 50% de amaranto) y el otro grupo recibió una dieta mixta isocalórica e isoprotéica que contenía 1g/kg/día

Sorteo
Susp.
Rx

DVPA 25% animal
1g/kg /d 25% vegetal
prot. 50% amaranto

DM
0.5 g/kg /d prot.

DM 50% animal
1g/kg/d, 50% vegetal
prot.

EVALUACIONES:

- 1) IEH: E. mental
- Asterixis
- PCN
- EEG
- AMONIO
- 2) AMINOACIDOS
- 3) ANTROPOMETRIA
- 4) N₂FECAL y UR
- 5) Ex. lab.

	1	BASAL	7	TERAPEUTICO		17
			dfas			
1) IEH: E. mental	†	†	†	†	†	†
Asterixis	†	†	†	†	†	†
PCN	†	†	†	†	†	†
EEG	†		†			†
AMONIO	†		†			†
2) AMINOACIDOS	†		†			†
3) ANTROPOMETRIA	†		†	†	†	†
4) N ₂ FECAL y UR			†††			†††
5) Ex. lab.	†		†			†

FIG. 15 DISEÑO DEL ESTUDIO.
 DVPA=Dieta vegetal con productos de amaranto
 DM= Dieta Mixta
 N₂=Nitrogeno;Ur=Urinario;IEH=Indice de Encefalopatía Hepática.
 PCN=Pruebas de conexión numérica.

de proteínas (50% de origen animal y 50% vegetal). Ambas dietas contenían 30-40 kcal/kg/día. Se aseguró que el contenido de sodio no fuera mayor de 2 a 3 g/día y el aporte líquido de no más de 1000 a 1200 ml/día. Estas dietas fueron administradas por un período de 10 a 12 días y, una vez iniciadas, se suspendió el tratamiento farmacológico de la EH.

7.4. DISEÑO DE LAS DIETAS

Las dietas basales y terapéuticas fueron cuidadosamente diseñadas por dos de nuestros nutriólogos (NP y SJ) en base al aporte energético y proteico pre-establecido para ambos períodos. Se diseñaron 5 menús para cada período. Los alimentos fueron seleccionados de acuerdo con una encuesta individual sobre las preferencias de los pacientes. El valor nutricional de los alimentos fue determinado usando tablas de composición de alimentos elaborados y publicados en nuestro país (144, 145).

Los alimentos elaborados con amaranto fueron desarrollados y producidos en el INNSZ ya que antes de emprender el estudio no se contaba más que con dulce y pastas. Se hicieron varias pruebas de mezcla de amaranto con otros cereales para mejorar su manipulación culinaria, obteniéndose además galletas y atole. Todos estos alimentos tenían cantidades diferentes de amaranto. (tabla 9 y 10). El análisis del contenido proteico de estos alimentos fue realizado mediante el método de Kjeldahl (153).

Las tablas 11 a 14 muestran algunos ejemplos de los menús utilizados en ambos períodos y la tabla 15 muestra el análisis del contenido nutricional de los alimentos.

7.5. CUMPLIMIENTO DE LAS DIETAS

Fue requisito indispensable que el paciente residiera en la Ciudad de México y que mantuviera contacto frecuente por vía telefónica con el responsable del estudio (DGC). Se requirió, además, que hubiera cuando menos una persona en su entorno familiar que se comprometiera a hacerse cargo de la preparación de los alimentos y la vigilancia de su ingestión. Se les solicitó (sobre todo a la persona encargada del paciente) que hicieran una serie de anotaciones diarias en un cuestionario en relación al tipo y peso de alimentos no ingeridos. (Tabla 16 y 17). Los productos de amaranto fueron

proporcionados cada tercer día en bolsas de plástico. Se les solicitó que los alimentos no consumidos fueran devueltos. Al final de cada período dietético se cuantificaron los elementos nutricios netos ingeridos por el paciente: restando el valor de los no ingeridos al valor total de las dietas. Los investigadores (DGC y NR) y las nutriólogas participantes estaban en contacto frecuente con el paciente y sus familiares por vía telefónica, dispuestos a resolver sus dudas con respecto a los menús.

Al final de cada semana se hacía una evaluación subjetiva de la aceptación de las dietas, de acuerdo con su aspecto y su sabor (tabla 17).

8. METODOS

Durante el estudio se practicaron las siguientes valoraciones:

8.1. EVALUACION DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA.

Esta se llevó a cabo tomando en cuenta el estado mental, asterixis, EEG, prueba de conexión numérica (PCN) y amonio en sangre. Se practicó, además, en forma adicional registro de potenciales visuales evocados. A cada uno de estos parámetros se les asignó una puntuación de acuerdo a la intensidad de la alteración de cada uno de ellos, como se mostrará más adelante. Cada parámetro fue arbitrariamente ponderado en proporción a su importancia. Al estado mental se le asignó un factor de 3 y al resto un factor de 1.

Con esta puntuación se obtuvo por sumación un factor numérico que representa la suma de encefalopatía hepática. Este factor fue dividido entre la puntuación mayor acumulable multiplicándose por 100 obteniéndose así el Índice de Encefalopatía Hepática (EIH).

Este índice fue originalmente propuesto por Conn en 1977 (101) y ha sido usado y validado por nuestro grupo para evaluar el grado de EH en diversos protocolos de investigación.

8.1.1. ESTADO MENTAL.

La evaluación del estado mental se realizó antes de la inclusión al estudio y luego 3 veces por semana, tomando en cuenta algunas modificaciones de los criterios de Parsons-Smith (146), de la manera siguiente:

Grado 0: Estado mental normal.

Grado 1+: Alteración ligera del estado de alerta, euforia o ansiedad, trastorno ligero de la atención e incapacidad de realizar operaciones sencillas de sumas, o restas.

Grado 2+: Letargia, desorientación temporal, cambios obvios de la personalidad y conducta inapropiada.

Grado 3+: Somnolencia o semiestupor, pobre respuesta a estímulos, confusión, desorientación importante.

Grado 4+: Coma

8.1.2. ASTERIXIS

La presencia de asterixis fue evaluada con los miembros superiores en dorsiflexión, antes de la inclusión al estudio y luego 3 veces por semana y arduada de la siguiente manera:

Grado 0: Ausencia de movimientos

Grado 1+: Movilidad muy escasa, no más de 5 por minuto.

Grado 2+: Ocasional, de 6-10 movimientos por minuto.

Grado 3+: Frecuente, de 11-20 movimientos por minuto.

Grado 4+: Movimientos casi continuos o paciente en coma, incapaz de mantener la dorsiflexión.

La valoración del estado mental y de la asterixis fue realizada por dos de nosotros en forma independiente (DGC y JG), encontrando una concordancia de 93.3%.

8.1.3. PRUEBA DE CONEXION DE NUMEROS (PCN)

Esta prueba fue usada como un auxiliar de la evaluación del estado mental. Consiste en medir el tiempo durante el cual el paciente une, en orden progresivo mediante un trazo, 25 números encerrados en círculos. Se utilizaron 4

modelos distintos para evitar el efecto de aprendizaje por parte de los pacientes, uno de los modelos utilizados se muestra en la figura 16.

Se trata de una prueba de ejecución fácil y objetiva. Nuestro grupo previamente la ha estudiado y ha establecido su reproducibilidad (147). Esta prueba fué evaluada antes de la inclusión en el estudio y luego 3 veces por semana y graduada de la forma siguiente:

Grado 0: <30 s de tiempo de realización

Grado 1: de 31 a 60 s tiempo de realización

Grado 2: de 61 a 100 s tiempo de realización

Grado 3: de 101 a 200s tiempo de realización

Grado 4: \geq 200 s o incapacidad para llevarla a cabo por alteración del estado mental.

Fig. 16. Ejemplo de una Prueba de Conexión de Números ⁴⁹

NUMBER CONNECTION TEST

PATIENT'S NAME _____

DATE _____ TIME TO COMPLETE _____ SECONDS

TESTER'S INITIALS _____ PT. CHART NO. _____

PATIENT'S SIGNATURE _____

A number connection test grid consisting of 25 numbered circles arranged in a roughly rectangular pattern. The numbers are: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25. A horizontal dashed line is drawn across the grid, passing through circles 13 and 2. The word "BEGIN" is printed in the center of the grid, between circles 7 and 9.

8.1.4. ELECTROENCEFALOGRAMAS.

Los electroencefalogramas (EEG) fueron realizados antes de la inclusión al estudio y luego al final de cada período, con un aparato modelo Van Gogh E PB B, con 10 a 20 electrodos estandar (Ahrenal Co. The Netherlands). Los registros electroencefalográficos fueron interpretados y graduados en forma ciega por un neurólogo (EH) quien desconocía el tipo de dieta que estaban recibiendo los pacientes.

Los trazos fueron evaluados semicuantitativamente de la manera siguiente:

- Grado 0 : Ritmo alfa normal
- Grado 1+: Actividad teta, 7-9 cfclos/s
- Grado 2+: 5 - 7 cfclos/s
- Grado 3+: 3 - 5 cfclos/s
- Grado 4+: <3 cfclos/s ó ritmo delta.

8.1.5. AMONIO EN SANGRE

El amonio en sangre venosa fue medido previamente a la inclusión de los pacientes y luego al final de cada período con el paciente en ayunas usando un microtitulador Beckman (Modelo 153: Beckman Instruments, Fullerton, Calif). Los resultados se expresan, en $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Fue evaluado de la forma siguiente:

- Grado 0: <90 $\mu\text{g}\%$
- Grado 1+: de 91-120 $\mu\text{g}\%$
- Grado 2+: de 121-150 $\mu\text{g}\%$
- Grado 3+: de 151-180 $\mu\text{g}\%$
- Grado 4+: $\geq 180 \mu\text{g}\%$

Los valores normales se consideran de 60-90 $\mu\text{g}\%$.

8.2. DETERMINACION DE AMINOACIDOS PLASMATICOS.

Antes de la inclusión en el estudio y al final de cada período se obtuvieron 5 ml. de sangre para la determinación de aminoácidos, con el paciente en ayunas. La sangre fue centrifugada y el plasma obtenido y guardado a -20°C hasta el momento de su procesamiento. El método utilizado (Hill) fue el de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) (148, 149). A continuación se describe la técnica.

TECNICA DE HPLC PARA DETERMINACION DE AMINOACIDOS.

La separación de los 20 aminoácidos se llevó a cabo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución, basándose en el método de Hill, el cual utiliza una derivación por precolumna con ortoftaldialdehído. Este método utiliza una fase fija y una fase móvil. La fija esta representada por una columna de intercambio iónico. La fase móvil consiste en un gradiente lineal de 15%-75% del solvente B durante 60 minutos.

Soluciones utilizadas:

Solución A 15 mM PO_4 /26 mM Na
aforada en un litro de H_2O para cromatografía
Solución B 15 mM PO_4 /26 mM Na
en solución de 45% H_2O /55% CH_3CN .

Las concentraciones de los diferentes aminoácidos se cuantifican en nanomol/ml. y con estos resultados se calculó la relación ACR/AA de la manera siguiente:

$$\frac{\text{val} + \text{leu} + \text{ile}}{\text{fen} + \text{tir}}$$

Los valores de cada uno de los aminoácidos fueron previamente establecidos en 10 sujetos sanos (tabla 18).

Los coeficientes de variación inter e intra ensayo fueron de 9 y 2.8% respectivamente.

8.3. POTENCIALES VISUALES EVOCADOS (PVE).

En forma adicional se realizó determinación de PVE en todos los pacientes al final de cada período.

Este estudio se llevó a cabo mediante un sistema para potenciales evocados NIHON KOHDEN con electrodos situados en O registro, FP_2 tierra y A1 referencia. Se utilizó como estímulo un flash intermitente, a una frecuencia de 5 estímulos por segundo, promediando 200 respuestas, durante la vigilia y con los ojos cerrados.

Se tomó como parámetro de evaluación el período de latencia N3 ó P2 de la onda de registro y su valor fué cuantificado en milisegundos como ha sido propuesto en otros estudios (84).

Previamente se establecieron valores de referencia en 20 sujetos normales (tabla 19).

8.4 ESTADO NUTRICIO

Se realizó valoración del estado nutricio de los pacientes al momento de la inclusión en el estudio y al final de cada período dietético utilizando indicadores antropométricos (peso, pliegue tricipital, circunferencia del brazo). Esta evaluación fue realizada por dos de nuestras nutriólogas. El pliegue tricipital (PT) y la circunferencia del brazo (CB) fueron medidos en el brazo izquierdo en 5 ocasiones consecutivas obteniéndose el promedio de estas mediciones. Ambas nutriólogas midieron en forma independiente estos indicadores, encontrándose una concordancia de 90%. Con los valores antropométricos, se obtuvo el Índice de Muscularidad Bicipital (IMB) mediante la siguiente fórmula (151).

$$\text{IMB (hombres)} = \frac{(\text{CB (cm)} - 11 \times \text{PT (cm)})^2}{4\pi} - 10$$

$$\text{IMB (mujeres)} = \frac{(\text{CB (cm)} - 11 \times \text{PT (cm)})^2}{4\pi} - 6.5$$

Se ha informado que el IMB refleja confiablemente la masa muscular magra y tiene además valor pronóstico en los diferentes grados de desnutrición (153a).

El IMB fue considerado como el factor más importante para determinar el grado de nutrición de los pacientes, en base a valores de referencia, previamente establecidos en la población mexicana (152)

8.5 BALANCE DE NITROGENO (BN)

En los últimos 3 días de cada período se colectaron muestras de orina. Se midió el volumen urinario y la orina se guardó a -20°C hasta el momento de su procesamiento. El contenido de nitrógeno urinario fue analizado mediante el método de Kjeldahl (153).

Se colectaron heces fecales durante los 3 últimos días de cada período.

Las muestras fueron pesadas y homogenizadas en agua. Se tomaron alícuotas para la determinación de nitrógeno fecal, mediante el método de Kjeldahl. (153).

El balance de nitrógeno se calculó de la manera siguiente:

$$BN = \text{Ingreso de Nitrógeno (IN)} - \text{Egreso de Nitrógeno (EN)}$$

donde IN = Ingestión proteica diaria expresada en gramos / 5.28 o 6.25 y

$$EN = \text{Excreción urinaria de nitrógeno (EUN)} \times \text{volumen urinario en 24 h} \\ + \text{Excreción de nitrógeno fecal en 24 h} + \text{pérdidas imperceptibles.}$$

Las pérdidas imperceptibles de nitrógeno son aquellas que ocurren a través de la piel. Estas fueron calculadas usando un factor constante de 5 mg/kg de peso. (154)

TECNICA DE KJELDAHL.

La técnica puede resumirse de la manera siguiente:

El nitrógeno de los compuestos que forman los alimentos y las excreciones orgánicas es transformado a sulfato de amonio mediante un proceso de oxidación con ácido sulfúrico concentrado. De esta forma se determina directamente el nitrógeno que constituye a los compuestos amónicos y a otros compuestos nitrogenados.

El método en forma más detallada consiste en digerir la materia orgánica mediante una reacción de oxidación utilizando una mezcla de ácido fosfórico y ácido sulfúrico y dos catalizadores: sulfato de cobre y dióxido de selenio, a una temperatura de 340 a 360°C. El carbono, el hidrógeno y el azufre de las proteínas se oxidan dando lugar a la formación de CO_2 , CO , H_2O y SO_2 y el nitrógeno se convierte en sulfato amónico (NH_4HSO_4).

Posteriormente se procede a la destilación, utilizando un álcali en grande cantidad (hidróxido de sodio). El amonio se libera y se recoge en una solución que contiene ácido bórico y una mezcla de indicadores (fenoftaleína, verde de bromo cresol y rojo de metilo). El amonio (NH_3) se combina para dar lugar a $\text{NH}_4\text{H}_2\text{BO}_3$ el cual hace virar al indicador de café rojizo a verde esmeralda, es titulado con HCl al 0.01 N.

8.6 OTROS EXAMENES DE LABORATORIO.

Al momento de la inclusión al estudio y al final de cada período dietético se obtuvieron muestras de sangre para las siguientes determinaciones: Citología hemática (CH); hemoglobina (Hb), hematocrito (Hcto), glóbulos rojos (GR), glóbulos blancos (GB) volumen globular medio (VGM) y cuenta media de hemoglobina globular (CMHG); pruebas de funcionamiento hepático (PFH's): bilirrubina total y conjugada (BTC), Alanino aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina y globulinas; química sanguínea: glucosa, nitrógeno de urea (N de U) y creatinina y electrolitos plasmáticos; sodio, cloro y potasio.

8.7 EXAMEN FISICO

Al momento de la inclusión al estudio y luego tres veces por semana se realizó un examen físico completo que comprendía, aparte de las pruebas de EH; signos vitales y evolución o aparición de otros signos: ictericia, ascitis, edemas, hemorragia de tubo digestivo, etc.

9. METODO ESTADISTICO.

Para comparación de los datos demográficos se utilizó la prueba no paramétrica de Fischer.

Los valores intergrupales fueron comparados utilizando la prueba t de Student y de Mann-Whitney.

Los valores intragrupales obtenidos durante los períodos basal y terapéutico fueron comparados utilizando la prueba t pareada y de Wilcoxon. En todos los casos se tomó como límite de significancia el valor crítico de α a 0.05 de dos colas.

10. RESULTADOS.

10.1. AL INICIO DEL ESTUDIO.

10.1.1. DATOS DEMOGRAFICOS.

Se estudiaron 20 pacientes: Diez recibieron una dieta predominantemente vegetal con suplemento de amaranto (DVPA) y 10 una dieta mixta (DM). Los datos epidemiológicos previos al estudio se muestran en la tabla 20.

Todos los pacientes recibían tratamiento farmacológico para la EH (disacáridos, neomicina, etc.)

10.1.2. ENCEFALOPATIA HEPATICA

La tabla 21 muestra los valores del IEH y sus diferentes parámetros. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

10.1.3. AMINOACIDOS PLASMATICOS .

La medición de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos solo pudo realizarse en 15 pacientes: 8 del grupo DVPA y 7 del grupo DM.

La relación ACR/AA no mostró diferencia significativa (tabla 21).

10.1.4. FUNCION HEPATICA

Los valores sanguíneos de bilirrubina total, ASAT, ALAT, albúmina y globulina previos al estudio se muestran en la tabla 22. No hubo diferencias significativas.

10.1.5. ANTROPOMETRIA.

Los datos antropométricos se muestran en la tabla 23. Estos fueron semejantes. En conclusión, se puede afirmar que al momento de la inclusión en el estudio, los pacientes de ambos grupos eran similares desde los puntos de vista epidemiológicos, etiológico, clínico, bioquímico y nutricional.

10.2 COMPOSICION DE LAS DIETAS.

El valor nutrimental de los alimentos ingeridos por los pacientes durante el periodo basal y terapéutico se muestra en las tablas 24 y 25. Todos recibieron dietas isocalóricas e isoprotéicas durante ambos periodos. La similitud de las dietas basales era de esperarse debido a la semejanza de su composición. Sin embargo, en la composición de las dietas terapéuticas se encontraron diferencias: las DVPA contenían significativamente mayor cantidad de carbohidratos y fibra que las DM. En cuanto al contenido de aminoácidos, este fue semejante en ambas dietas con la sola excepción de que las DM contenían mayor cantidad de tirosina (tir).

10.2.1. CUMPLIMIENTO Y ACEPTACION DE LAS DIETAS.

Los pacientes ingirieron en aproximadamente: del 90 al 95% de las dietas.

La aceptación de éstas en general fue buena. Todos los pacientes se quejaron de flatulencia con la ingestión de la DVPA.

10.3 RESULTADOS DURANTE Y AL FINAL DEL ESTUDIO

10.3.1. INDICE DE ENCEFALOPATIA HEPATICA (Tabla 26)

Los valores del IEH en ambos grupos durante el periodo basal fueron semejantes; sin embargo, durante el período terapéutico se observó mejoría importante en los pacientes que recibieron DVPA y deterioro en aquellos que recibieron DM. Esta diferencia intergrupar, fué estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Las diferencias entre los valores basales y terapéuticos en cada grupo (intragrupales) solo fueron significativas en aquellos que recibieron DVPA. (Fig. 17).

ESTADO MENTAL.

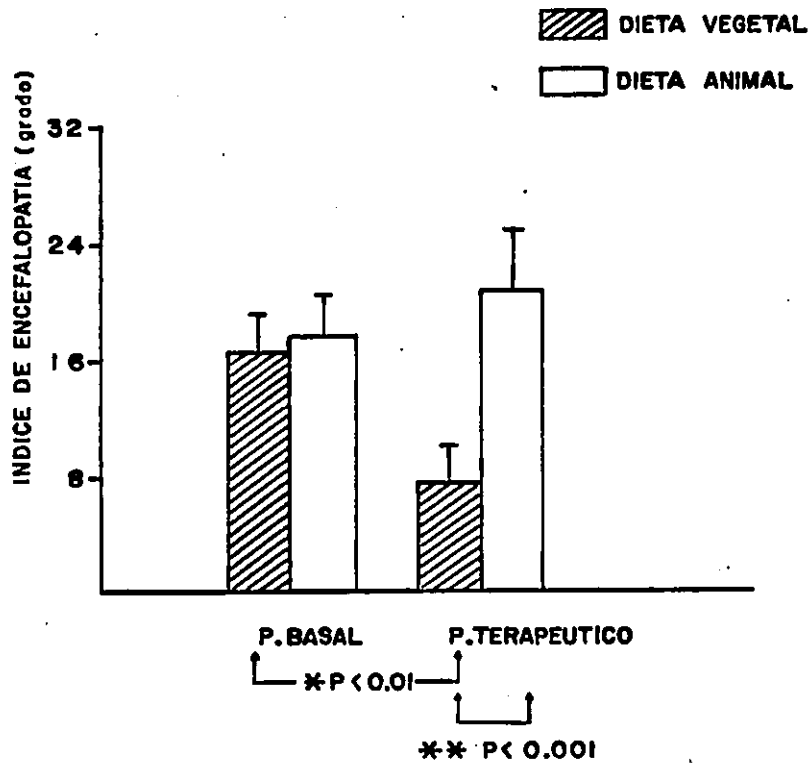
Durante el período basal, ambos grupos eran semejantes en lo que concierne al estado mental. Sin embargo durante el período terapéutico, los pacientes del grupo DVPA tuvieron mejoría patente, Contrario a los pacientes del grupo DM en quienes no se observó cambio del estado mental.

Las diferencias intergrupales en el período terapéutico fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$) y las diferencias intragrupales solo fueron significativas en el grupo DVPA (Fig. 18).

En dos pacientes del grupo DM hubo deterioro del estado mental suficiente para suspender la dieta en el 5° y 7° día, instaurándose tratamiento con enemas de lactosa.

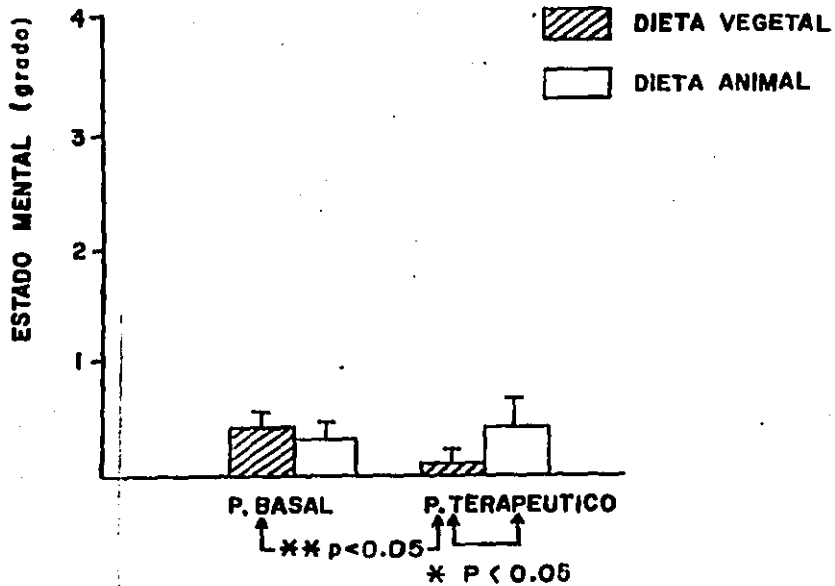
ASTERIXIS (fig. 19).

No se observaron modificaciones de la asterixis con la administración de las dietas terapéuticas. Los pacientes del grupo DVPA nunca mostraron esta anomalía mientras que solo dos pacientes del grupo DM la tenían. No se pudieron aplicar pruebas estadísticas.



* P. WILCOXON
 ** P. MANN - WHITNEY

FIGURA 17



* P. MANN WHITNEY
 ** P. WILCOXON

FIGURA 18

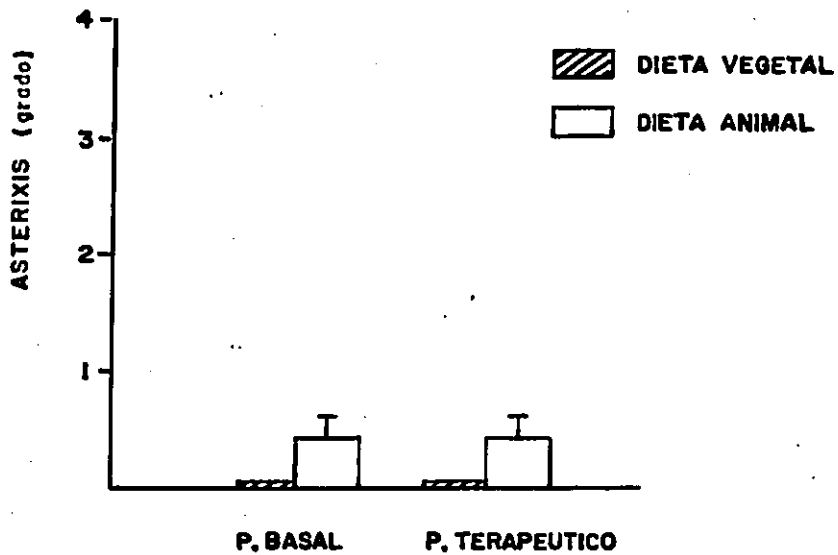


FIGURA 19

PRUEBA DE CONEXION DE NUMEROS. (PCN)

Los valores de la PCN en ambos grupos durante el período basal fueron similares. Sin embargo durante el período terapéutico, se notó una mejora significativa en el tiempo de resolución de esta prueba por los pacientes del grupo DVPA en comparación con los del grupo DM ($p < 0.001$). Las diferencias intragrupalas solo fueron significativas en el grupo (DVPA) (Fig.20).

ELECTROENCEFALOGRAMAS

Durante el período basal, las alteraciones electroencefalográficas en los pacientes de ambos grupos eran semejantes. En el período terapéutico hubo mejora en los pacientes del grupo DVPA y empeoramiento importante en los pacientes del grupo DM. Las diferencias intergrupales fueron significativas ($p < 0.001$). Las diferencias intragrupalas solo fueron significativas en el grupo DM (Fig. 21).

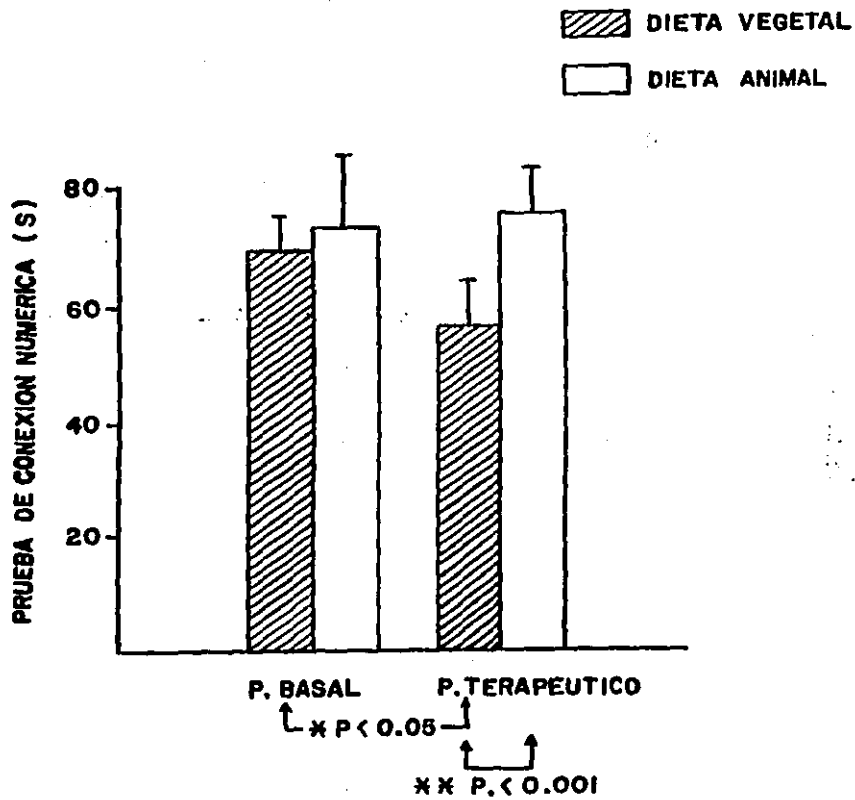
AMONIO

En el período basal los niveles de amonio plasmático de ambos grupos, aunque ligeramente mayores en el grupo DVPA, no fueron significativamente diferentes. Durante el período terapéutico, estos valores tendieron a subir en el grupo DM y a reducirse en el grupo DVPA en forma significativa ($p < 0.05$). No hubo diferencias intragrupalas importantes (Fig. 22).

10.3.2. AMINOACIDOS PLASMATICOS (Tabla 27)

El análisis de la concentración plasmática de los aminoácidos durante el período basal, con excepción de la alanina, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Así mismo, la relación de ACR/AA fue semejante en ambos grupos.

Durante el período terapéutico no se observó ninguna diferencia significativa entre las concentraciones de aminoácidos plasmáticos y la relación de ACR/AA de ambos grupos. Cabe señalar que hubo una tendencia generalizada al incremento de las concentraciones de aminoácidos con las dietas terapéuticas. Este cambio era de esperarse debido a su



* P. WILCOXON
 * * P. MANN WHITNEY

FIGURA 20

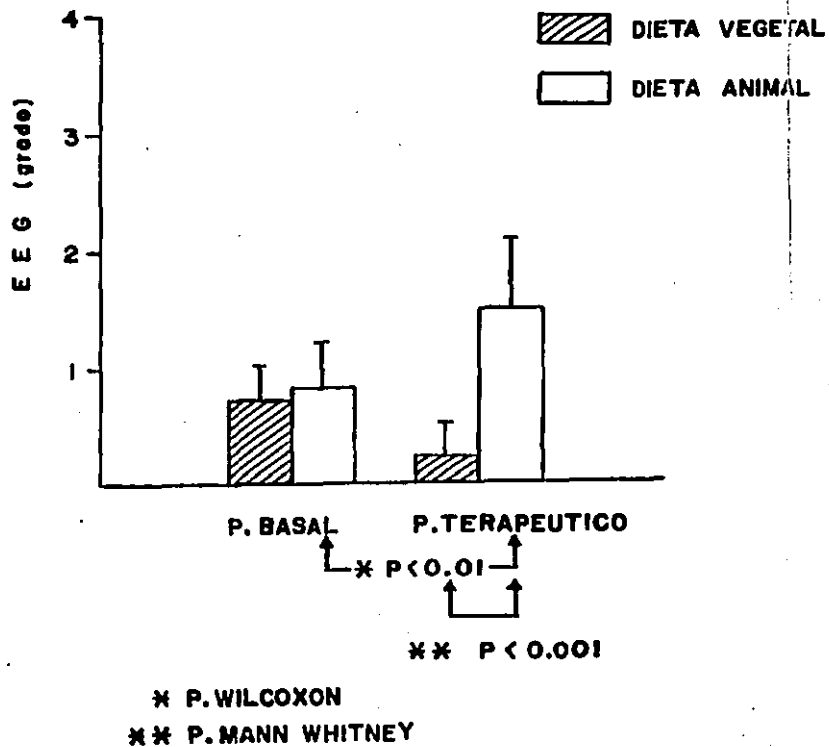
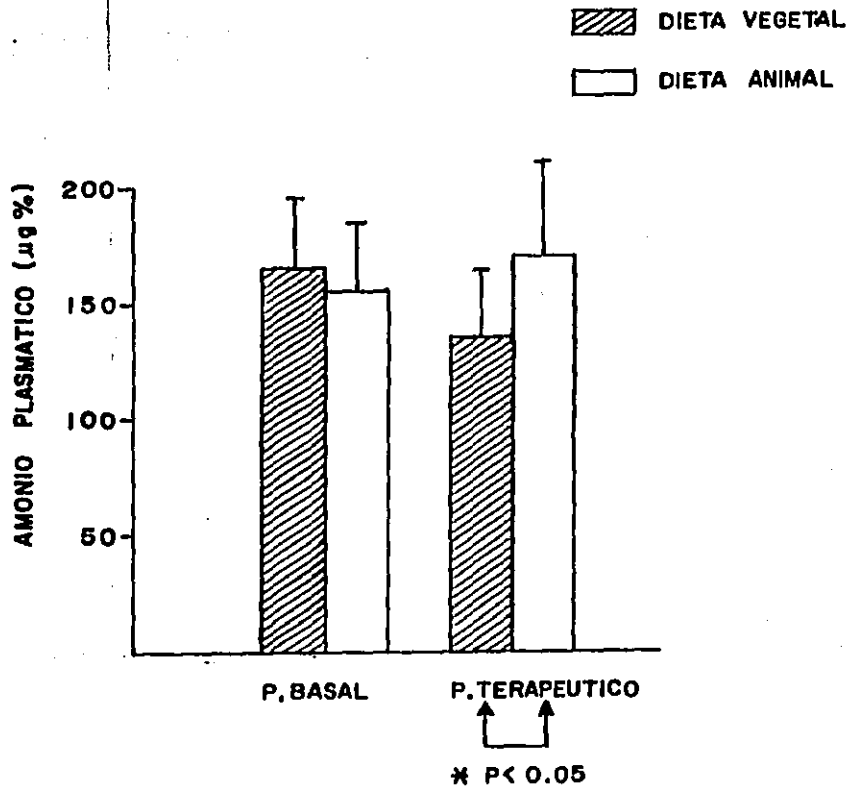


FIGURA 21



* P. MANN WHITNEY

FIGURA 22

mayor aporte protéico. Pese a esto, los análisis intragrupalés solo mostraron cambios significativos en lo que corresponde a la taurina (disminución).

10.3.3. ANTROPOMETRIA (Tabla 28).

En base a los indicadores antropométricos previamente descritos los pacientes se clasificaron como: desnutridos, normnutridos y sobrenutridos.

En el grupo DVPA se detectaron: 1 desnutrido, 6 normnutridos y 3 - sobrenutridos y en el grupo DM: 2 desnutridos, 4 normnutridos y 4 sobrenutridos. Durante el período basal los indicadores antropométricos fueron similares en ambos grupos. Al final del período terapéutico, éstos no se modificaron significativamente en ninguno de los pacientes.

10.3.4. METABOLISMO DE NITROGENO (Tabla 29).

Estos parámetros solo se pudieron estudiar en 10 pacientes: 5 en cada grupo.

El ingreso diario de nitrógeno de los pacientes tanto en el período basal como en el terapéutico fue similar. Sin embargo hubo algunas - diferencias en cuanto a las pérdidas diarias, que se describen a continuación.

NITROGENO FECAL.

Al final del período basal los pacientes del grupo DM, al parecer eliminaron más N. Sin embargo las diferencias no alcanzaron significancia estadística, seguramente por lo grande de las DE. En cambio, al final del período terapéutico, los pacientes del grupo DVPA eliminaron significativamente más N que los pacientes del grupo DM ($p < 0.01$).

En los pacientes del grupo DVPA el aumento de la eliminación fecal de N se acompañó de un incremento en la frecuencia y peso de las evacuaciones.

NITROGENO URINARIO

Al final del período basal, los pacientes del grupo DVPA eliminaron más N urinario sin embargo la diferencia no fue significativa. Al final

del período terapéutico, la eliminación urinaria de N aumentó en la misma proporción en ambos grupos, no siendo significativamente diferentes.

BALANCE DE NITROGENO. (BN)

Al final del período basal los pacientes del grupo DM tendían a tener un BN ligeramente más positivo que los del grupo DVPA, aunque estadísticamente no significativo. Al final del período terapéutico los pacientes de ambos grupos tenían BN positivo. Los del grupo DVPA tuvieron un incremento del BN de 316% y los del grupo DM de 442%. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

10.3.5. FRECUENCIA Y PESO DE LAS EVACUACIONES

Hubo aumento importante en la frecuencia y peso de las evacuaciones en el grupo DVPA. Al mismo tiempo se observó decremento de ambos parámetros en el grupo DM. Estas diferencias fueron significativas estadísticamente.

10.3.6. EXAMENES DE LABORATORIO. (Tabla 30)

En la mayoría de los exámenes de laboratorio no se observaron cambios importantes de los valores.

Solo se encontraron diferencias significativas intergrupales en los valores de BT e intragrupal en albúmina y creatinina. Los niveles de glucosa plasmática tendieron a disminuir en los pacientes del grupo DVPA y a aumentar en los del grupo DM.

10.3.7. POTENCIALES VISUALES EVOCADOS.

Al final del período basal, la latencia de la onda P_2 en los pacientes del grupo DVPA fue de 83 ± 18 msec. mientras que en los del grupo DM fue de 90.3 ± 6.6 msec. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre estos valores.

Al final del período terapéutico los valores del período de latencia de la onda P_2 fueron los siguientes: DVPA= 87.8 ± 13 msec. y DM= 90.8 ± 6.3 msec. No hubo diferencias significativas inter e intragrupo.

11. COMENTARIOS Y DISCUSION.

Antes de intentar explicar los resultados de este estudio hay que hacer énfasis en las siguientes observaciones:

1) Ambos grupos eran comparables desde los puntos de vista epidemiológico, etiológico, clínico y antropométrico, tanto al momento de la inclusión como al final del período basal.

2) Durante el período basal, durante el cual, ambos grupos recibieron las mismas dietas y estaban bajo tratamiento farmacológico contra la EH, los pacientes evolucionaron en forma semejante.

3) En el período terapéutico, durante el cual las dietas administradas fueron diferentes y se suspendió el tratamiento farmacológico contra la EH, se suscitaron las modificaciones clínicas más importantes.

Es importante hacer notar que ambos grupos recibieron cantidades similares de energía y proteínas. El análisis del contenido de aminoácidos no mostró diferencias significativas con excepción de la tir, la cual se encontró en mayor cantidad en la DM. El análisis de los demás nutrientes mostró que las DVPA contenían en forma significativa mayor cantidad de fibra y carbohidratos.

Es difícil atribuir a la tir, la ausencia del efecto terapéutico de las DM en la EH. Si bien este aminoácido es uno de los señalados en la "Teoría de los falsos neurotransmisores", existen actualmente numerosas evidencias en contra de la veracidad de ésta (54-56, 65). En nuestro estudio, 2 observaciones parecen descartar la posible implicación de la tir (y en general de los otros AA) en la patogenia de la EH:

1) Las concentraciones plasmáticas de tir y de los demás AA fueron semejantes en ambos grupos después de recibir la dieta terapéutica.

2) Relación ACR/AA no tuvo una modificación proporcional al grado de la EH en ambos grupos.

Lo anterior parece descartar que las DV son eficaces únicamente debido a la calidad de sus proteínas en comparación con las DM.

Queda entonces por analizar la posible implicación de la fibra y los carbohidratos en el efecto terapéutico de las DVPA.

Analizaremos primero las características químicas y metabólicas de estos elementos y su interacción en el tubo digestivo.

11.1 FIBRA VEGETAL. Generalidades.

La fibra vegetal puede definirse como "los componentes endógenos de la materia vegetal de la dieta, que son resistentes a la digestión por enzimas producidas en el hombre. Químicamente, estos componentes son polisacáridos y lignina, aunque pueden incluir otras sustancias asociadas" (157).

Existen dos tipos de fibra: soluble e insoluble.

La fibra soluble está representada principalmente por pectinas, mucílagos y gomas elementos que se encuentran en grandes cantidades en los frutos cítricos, algunos cereales y en los frijoles (158).

La fibra insoluble comprende la lignina, la celulosa y la hemicelulosa, las cuales se encuentran en prácticamente todos los vegetales, el trigo, el salvado, las hortalizas y otros granos no refinados (159).

11.1.1. COMPONENTES DE LA FIBRA VEGETAL.

Celulosa.

La celulosa está compuesta por cadenas de D-glucosa unidas por enlaces glucosídicos 1-4 en posición β . La celulosa es un componente importante de algunas plantas fibrosas. La unión glucosídica β impide que sea degradada por las enzimas del intestino delgado, ya que éstas, sólo digieren a las proteínas unidas por enlaces α . (160).

Hemicelulosa

Las moléculas de hemicelulosa son más pequeñas que las de la celulosa y comprenden cadenas de 150-200 residuos de monosacáridos tipo hexosas y pentosas. Incluyen además glucogalacturanos, arabino-galactonas y algunos arabino-xilanos (161).

Lignina

Este es un compuesto altamente insoluble y de bajo peso molecular. Está formada por carbohidratos unidos por enlaces carboxílicos en lugar de los glucosídicos típicos de otros polisacáridos (161). La lignina puede alterar la digestibilidad de otros componentes de la fibra.

Pectinas.

Consisten en polisacáridos formados por cadenas de ácido D Galacturónico. Estas unidades pueden ser reemplazadas por galactosa o xilosa. Pueden formar geles, propiedad que es aprovechada para usos industriales y domésticos (159).

Mucílagos y gomas.

Son extremadamente complejos y se encuentran muy difundidos en la naturaleza. En ocasiones, pueden ser utilizados en la preparación de alimentos como emulsificadores y espesantes. Los mucílagos, generalmente son mucopolisacáridos (159).

Metabolismo de la fibra.

La fibra, en general, retarda el vaciamiento gástrico e induce a la saciedad (162,163), altera el tránsito del intestino delgado y grueso (164), la absorción de ciertos nutrimentos (carbohidratos, lípidos, proteínas y minerales), así como la secreción de enzimas gastrointestinales y pancreáticas (166, 168).

Existen algunas diferencias particulares en el metabolismo de los dos tipos de fibra.

11.1.2. FIBRA SOLUBLE. METABOLISMO

La fibra soluble crea un bolo viscoso en el intestino delgado y puede alterar la absorción de los carbohidratos (sobre todo los almidones) por 3 mecanismos: 1) por "secuestro" de éstos en la masa viscosa que forma; 2) disminuyendo su tiempo de permanencia en el intestino delgado; 3) alterando la secreción de amilasa pancreática lo que trae consigo una disminución de la degradación (165-167). Pese a esto, hasta el 80-90% de los almidones ingeridos pueden ser absorbidos en el intestino delgado en presencia de la cantidad de fibra que usualmente contienen las dietas "occidentales" (183, 184). Por otra parte, de 10-20% de la fibra soluble puede ser degradada y absorbida en el intestino delgado. Esto ha podido comprobarse en estudios en humanos ileostomizados utilizando cargas de pectina oral (169).

El 80% de la fibra soluble y hasta el 20% de los almidones ingeridos llegan sin modificarse hasta el colon. (171,177). Ambos elementos son sustratos importantes del metabolismo colónico. La fibra soluble es atacada por las bacterias del colon propiciando un aumento de la masa bacteriana (170). Los almidones y los polisacáridos de la fibra soluble son metabolizados por las bacterias mediante un proceso de fermentación que tiene la particularidad de ser anaeróbico (98).

Las hexosas son metabolizadas principalmente por la vfa glucolítica de Embden-Meyerhoff a piruvato (172). Alternativamente, pueden también ser convertidas en 6-fosfogluconato y metabolizadas por la vfa de las pentosas (172). El piruvato así formado es rápidamente convertido en una serie de productos terminales (acetato, propionato, butirato, dióxido de carbono, hidrógeno, metano y agua) (98). La producción de acetato se lleva a cabo por descarboxilación oxidativa del piruvato, y el butirato se forma por reducción del acetoacetato. El propionato se deriva de la fijación de CO_2 para formar succinato, siendo subsecuentemente descarboxilado. El lactato no se genera en cantidades significativas en el humano salvo algunas excepciones (173).

De los otros elementos (hidrogeno, etanol y formato), el hidrógeno (H_2) se produce en mayor cantidad, pero es rápidamente convertido en metano principalmente en el colon proximal, por reducción directa del CO_2 por bacterias metanogénicas (166). Cierta cantidad de H_2 puede ser absorbida y eliminada por los pulmones. La cantidad de H_2 detectada en el aliento esta relacionada con la cantidad de carbohidratos fermentados en el colon. De hecho esta prueba se utiliza para cuantificar la fermentación de carbohidratos en el colon (169, 175).

El acetato, propionato y butirato son ácidos grasos de naturaleza volátil, (AGV) y su presencia en el colon produce una disminución del pH intraluminal (175). Esto ha sido comprobado en sujetos sanos, alimentados con dietas ricas en fibra soluble, en los cuales, se observó un aumento significativo de los AGV en las evacuaciones y simultáneamente una disminución del pH fecal (175). Sin embargo, los AGV eliminados por las heces representan sólo el 3-5% de los que se producen

en el colon (98). La mayor parte son utilizados en el colon o absorbidos al torrente circulatorio. (176).

El butirato es captado, en su mayoría, por las células del epitelio colónico y utilizado en su metabolismo celular (176). El propionato absorbido es rápidamente utilizado por el hígado, por esta razón sus concentraciones plasmáticas no se elevan (176). En cambio, el acetato puede ser detectado en la sangre en elevadas concentraciones, después a la ingestión de una carga de carbohidratos o fibra soluble. Se ha observado, que la lactulosa y la pectina producen una elevación de acetato en plasma entre 2 a 6 hr. después de ser administradas por vía oral (97). Este efecto es más prolongado con la pectina, pues puede durar hasta 24 hrs.

EFFECTO DE LA FIBRA SOLUBLE EN EL METABOLISMO DEL NITROGENO (N) COLONICO.

La fermentación colónica de carbohidratos y fibra soluble tiene implicaciones importantes en el metabolismo del N. Se ha observado que en sujetos normales y cirróticos alimentados con fibra soluble, existe aumento de la eliminación de N fecal y disminución de la síntesis de urea (154).

La principal fuente de N proteico y no proteico en el colon es el amonio, el cual se deriva de la hidrólisis de la urea. Se han propuesto los siguientes mecanismos para explicar los efectos de la fibra soluble sobre el metabolismo del N :

- 1) La fermentación de la fibra soluble y los almidones producen un incremento de la masa bacteriana del colon. El amonio intraluminal es incorporado por estas bacterias y utilizado en su síntesis proteica.
- 2) La producción de AGV en el colon disminuye el pH intraluminal produciendo ionización del amonio, lo que trae consigo una disminución de su absorción ya que solo el amonio no ionizado puede ser absorbido.

Estos efectos son apoyados por las siguientes observaciones:

En individuos sanos alimentados con fibra, existe un incremento de 60-70% de la fracción bacteriana fecal (178). Estudios "in vitro" utilizando incubaciones de microflora colónica, muestran que la generación de amonio disminuye cuando se agrega al sistema lactulosa, lo cual sugiere la incorporación de ese elemento en la síntesis proteica bacteriana (179).

Por otra parte en animales de experimentación a quienes se les administra fibra soluble o lactosa en el colon, existe un aumento de AGV en las evacuaciones y un incremento de la diferencia arterio-portal de amonio sugiriendo una disminución en la absorción de este elemento. (180).

Por otro lado, el metabolismo de la fibra soluble en el colon puede propiciar un aumento de la osmolaridad intraluminal y por consiguiente del contenido acuoso (181). Esto trae consigo, junto al incremento de la masa bacteriana, un incremento del volumen fecal. Sin embargo, no se ha observado un incremento del tránsito intestinal, ni de la frecuencia de las evacuaciones (183).

11.1.3. FIBRA INSOLUBLE

La fibra insoluble no es degradada en el intestino delgado por las enzimas. Produce, sin embargo, algunos cambios en la absorción de otros nutrimentos. Aparte de los efectos ya mencionados sobre el estómago, las hormonas y las enzimas gastrointestinales, la fibra insoluble puede también disminuir la absorción de carbohidratos en el intestino delgado al aumentar el tránsito intestinal. Esto propicia que lleguen más carbohidratos al colon para su fermentación. La fibra insoluble no se metaboliza en el colon, aunque existen algunas observaciones que sugieren que puede ser degradada en una pequeña porción por las bacterias colónicas, produciendo un aumento de la masa bacteriana (166). No se ha visto que provoque una disminución del pH intraluminal del colon (183) y su acción más importante es el de formar bolo y absorber agua, que aunque, no aumenta en forma significativa el volumen fecal como lo hace la fibra soluble, incrementa el tránsito colónico induciendo un aumento del número de las evacuaciones (183).

11.1.4. OTROS EFECTOS DE LA FIBRA.

La fibra puede aumentar la eliminación fecal de sales biliares (166) y de lípidos disminuyendo importantemente la concentración plasmática de colesterol y triglicéridos (165, 182).

Se ha informado que puede alterar la absorción del hierro. Parece ser que, con la excepción de este metal, no tiene ningún efecto negativo sobre la absorción de los demás minerales metabólicamente importantes (184).

11.2. FIBRA Y ENCEFALOPATIA.

En base a lo anterior parece ser que las dietas vegetales, por acción de la fibra, crearían condiciones metabólicas en el intestino semejantes a las inducidas por los disacáridos. Sería entonces razonable, atribuir el efecto benéfico de las DV en la EH a la fibra mediante el mecanismo ilustrado en la figura 23. El resultado final sería una disminución de la absorción del amonio, y de tal vez otras sustancias que pudieran participar en la patogénesis de la EH.

En efecto, en nuestro estudio pudimos constatar, en los pacientes alimentados con DVPA: a) aumento de la eliminación de N fecal, b) aumento de la frecuencia en las evacuaciones, c) aumento del volumen fecal y d) disminución del amonio plasmático. Sin embargo no se determinaron las concentraciones de AGV en heces, no se midió el pH fecal y no se separaron las fracciones bacteriana, fibrosa y soluble del N fecal lo cual hubiera sido de extrema utilidad.

11.3. FIBRA Y AMINOACIDOS.

Se desconoce si la fibra tiene algún efecto directo sobre la absorción selectiva de algunos aminoácidos. La mayor parte de los estudios sobre el metabolismo protéico giran en torno al N.

Se sabe que 95% de los L-aminoácidos se absorben rápidamente en el intestino delgado por transporte activo y los D-aminoácidos por difusión pasiva. Una pequeña porción de los aminoácidos puede llegar al intestino grueso donde sufren un proceso de degradación por las enzimas bacterianas dando lugar a la formación de AGV.

El hecho de que, en nuestro estudio, los niveles plasmáticos de aminoácidos en los pacientes que recibieron fibra en mayor cantidad no mostraron ninguna diferencia importante puede hacer pensar que una alteración selectiva en la absorción de aminoácidos causada por la fibra no parece haberse suscitado. Sin embargo se necesitan más estudios al respecto.

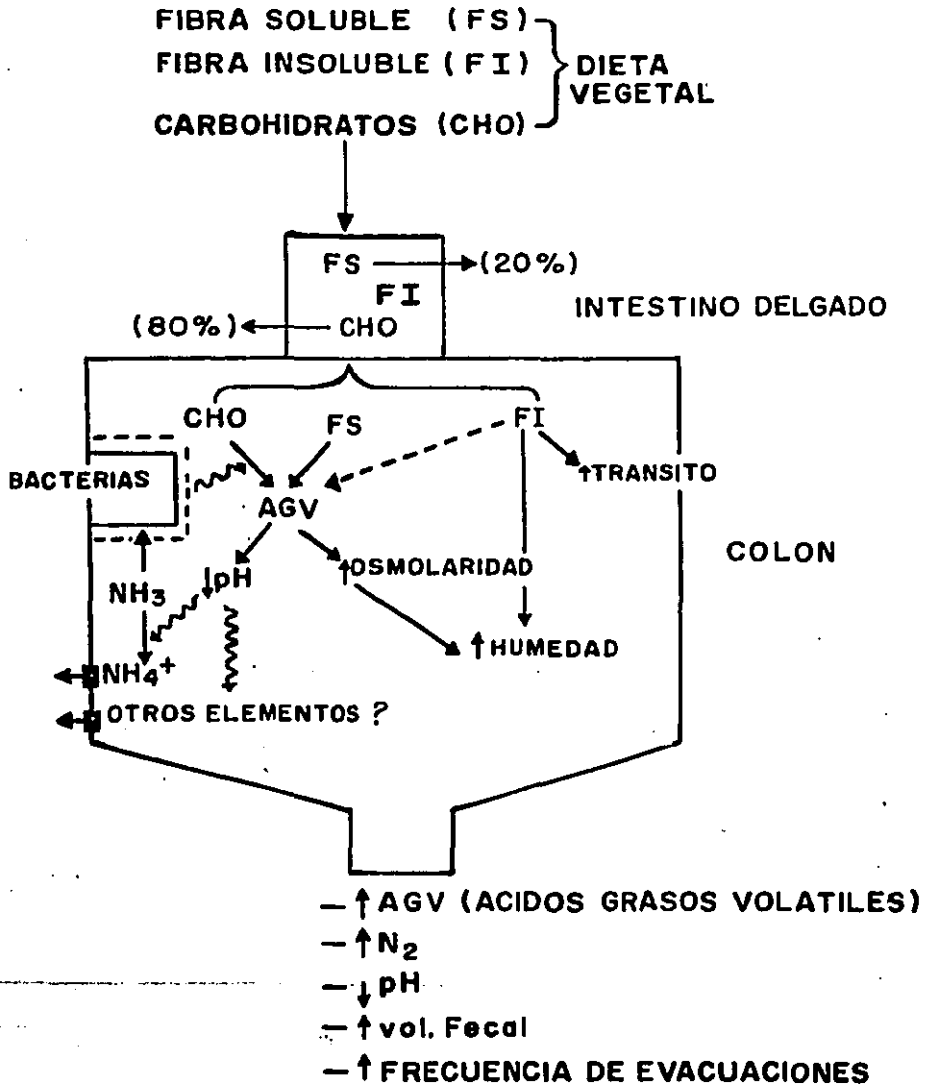


Fig 23 ESQUEMA TEORICO QUE EXPLICA AL POSIBLE EFECTO METABOLICO DE LAS DIETA VEGETALES. (DGC)

NH₃ = AMONIO NO IONIZADO; NH₄⁺ = AMONIO IONIZADO; (→) PASO BLOQUEADO; (→) PASO NO BLOQUEADO; (↑) AUMENTO; (↓) DISMINUCION; (→) FACILITADOR DE LA REACCION. (---→) PASO NO CONFIRMADO

11.4. FIBRA Y BALANCE DE NITROGENO

El efecto de la fibra sobre el metabolismo del N ya ha sido discutido. El hecho de que la fibra provoque una mayor eliminación fecal de N pudiera hacer pensar que podría ser afectado adversamente el BN. Se ha señalado que la eliminación urinaria de N disminuye como una compensación de la eliminación aumentada de N fecal (154). En nuestro estudio no observamos tal efecto. Al respecto, otros estudios concuerdan con nuestros hallazgos (130,131). Es interesante recalcar que, a pesar del incremento de la eliminación fecal de N, el BN se mantuvo positivo en ambos grupos. Esto tal vez pueda explicarse a que recibieron una cantidad de proteínas mayor que la necesaria para mantener el equilibrio del BN.

Por otra parte, durante el período basal, los pacientes del grupo DM tuvieron una tendencia ligeramente mayor a eliminar N fecal y una frecuencia y peso de las evacuaciones también mayor. La explicación a esto, tal vez sea que una mayor cantidad de estos pacientes recibía disacáridos como tratamiento de la EH durante este período.

Un efecto a largo plazo de las dietas vegetales sobre el BN y su repercusión en el estado nutricional sería mejor establecido en estudios dietéticos prolongados.

11. 5. FIBRA Y CARBOHIDRATOS

Es interesante señalar que la glucosa plasmática de los pacientes del grupo DVPA tendió a disminuir a pesar de que éstos recibieron una cantidad mayor de carbohidratos. En estudios previos realizados por nuestro grupo, se ha observado hipoglucemia con la administración de dietas vegetales (127) y se ha demostrado que la adición de fibra sintética mejora el control de la glucemia en pacientes cirróticos con diabetes (132).

11.6. OBSERVACIONES FINALES.

Existen actualmente hasta donde conocemos 5 estudios publicados en la literatura sobre dietas vegetales y EH (127-131). De estos en solo uno de ellos no hubo evidencias que apoyaran la superioridad de las DV,

ya que las respuestas fueron semejantes con la administración de dieta vegetal y animal. (131). Sobre este estudio existen algunas observaciones:

- 1) Cuatro de los cinco pacientes recibieron dosis terapéuticas de lactulosa durante el estudio. Este hecho pudo haber ocultado el efecto de la dieta vegetal. Se puede decir por lo tanto que los autores debieron obtener un efecto de sumación lactulosa-dieta vegetal para poder apreciar diferencias importantes y tal efecto no parece ser factible (154).
- 2) No se hizo un análisis del contenido nutricional de las dietas. Es decir, se desconoce su contenido de aminoácidos y sobre todo de fibra y carbohidratos
- 3) No se dan datos acerca de la comparabilidad de los pacientes y no se indicó el grado de EH.
- 4) La valoración de la EH nos parece insuficiente ya que al parecer solo se tomó en cuenta la prueba de conexión de números. Para una valoración más adecuada es necesario tomar en cuenta simultáneamente varios parámetros del síndrome.

Con relación a los otros 4 estudios, en donde se pone de manifiesto la tolerancia y el valor terapéutico de las DV en la EH, cabe señalar ciertas particularidades de nuestro estudio:

- 1) Nuestro trabajo posee el mayor número de pacientes, lo cual puede representar una mayor consistencia de los resultados (127-130).
- 2) Es un estudio comparativo que confronta dos dietas isoprotéicas de diferente naturaleza (animal y vegetal...preponderantemente) contrariamente a otros trabajos en donde se observan los efectos de una dieta hipoprotéica contra otra hiperprotéica de origen vegetal (127-130).
- 3) Se prescinde de un tratamiento farmacológico contra la EH durante el período en que se administran las dietas cuyos efectos se desean observar, con lo cual se presume que los resultados obtenidos reflejan el efecto exclusivo de las dietas sobre las diferentes variables, eliminándose de esta forma toda contaminación (129-130).

4) La razón por la cual decidimos suspender el tratamiento farmacológico de la EH en el período experimental se basó en las observaciones previas hechas por nuestro grupo (127) que indicaban la factibilidad de que estos pacientes podían tolerar hasta 80 g. por día de proteínas vegetales en ausencia de tratamiento farmacológico. Además, de acuerdo al diseño de nuestro estudio, nos limitamos a administrar una dosis máxima de 60g de proteínas por día.

11.7. PERSPECTIVAS.

Los hallazgos de este estudio dan lugar a ciertas especulaciones. Parece ser que la fibra es el único factor que explica los efectos terapéuticos de las dietas vegetales y que la calidad de las proteínas (animales o vegetales) contrario a lo que se piensa, carece de importancia en la evolución de la EH. Aunque si bien es cierto que este hecho no es completamente demostrado en este estudio, existen razones (propuestas en nuestra teoría de la fermentación colónica de la fibra las cuales son susceptibles de verificarse en un estudio metabólico intencionado) que lo apoyan. Si estas proposiciones fueran verdaderas, podría ser posible aprovechar las proteínas animales (que son más agradables al gusto y olfato y más nutritivas) en la alimentación de los pacientes cirróticos, siempre y cuando se proporcione un aporte elevado de fibra digerible o soluble.

12. CONCLUSIONES.

1. Las DVPA son mejor toleradas que las DM por los pacientes cirróticos y además son eficaces en el tratamiento de la EH en estadios iniciales.
2. Las DVPA y las DM no modifican los niveles de aminoácidos plasmáticos ni la relación ACR/AA.
3. Las DVPA producen una mayor eliminación de N fecal que las DM.
4. Las DVPA producen un balance de nitrógeno menor que las DM
5. No se observaron modificaciones del estado nutricional de los pacientes, posiblemente por lo agudo del estudio.
6. La fibra y no la calidad de las proteínas parece determinar la tolerancia del aporte de nitrógeno en los pacientes cirróticos.

TABLAS

TABLA 1. FORMAS CLINICAS DE LA ENCEFALOPATIA HEPATICA,

FORMA	DETECCION	POBLACION
1. Encefalopatía subclínica	Pruebas Psicométricas alteradas	Ocurre en el 33% de cirróticos "estables"
2. Encefalopatía crónica recurrente		
a) Espontánea	Parámetros clínicos de EH	Ocurre sin causa aparente en cirróticos estables
b) Por derivación portocaval o trombosis portal	Cuadro Clínico usualmente amonio plasmático aumentado	Se presenta en el 25-50% de pacientes sometidos a derivación porto-cavales convencionales
c) Secundaria a factores desestabilizantes	Cuadro clínico	Ocurre en cirróticos en presencia de alguno de los factores precipitantes de EH (ver texto).
3. Encefalopatía aguda		
a) Agudización de la forma crónica	Igual que a, b y c pero con estado mental sumamente deteriorado (coma o precoma)	Antecedentes de EH moderada.
b) Asociado a daño hepático masivo	Coma profundo de evolución rápida	Asociado a hepatitis fulminante.
4. EH con predominio de alteraciones extrapi-ramidales.		
a) Degeneración hepato cerebral.	Ataxia, disartria, temblor, rigidez del tono muscular	Rara, ocurre en cirróticos con larga evolución con corto circuitos portosistémicos naturales. Amonio normal.
b) Paraparesis espástica	Parálisis espástica	Sumamente rara usualmente amonio normal

TABLA 2. ESTUDIOS TERAPEUTICOS CONTROLADOS CON PRODUCTOS
RICOS EN ACR EN PACIENTES CON EH.

Autor	N	Vfa de admon.	Tipo EH.	Resultado sobre EH.
Rossi-Fanelli, 1982 (52)	34	i.v.	aguda	eficaces
Cerra 1982 (53)	59	i.v.	aguda	eficaces
Wahren 1983 (54)	50	i.v.	aguda	ineficaces
Michel 1985 (55)	70	i.v.	aguda	ineficaces
Walker, 1982 (124)	12	oral	crónica	ineficaces
Eriksson 1982 (123)	7	oral	crónica	ineficaces
McGhee, 1983 (125)	16	oral	crónica	ineficaces

TABLA 3. ESTUDIOS CONTROLADOS DE ENCEFALOPATIA HEPATICA TRATADA CON DIETA VEGETAL

A U T O R	Número de pacientes	Gramos de proteína por día	Tipo de encefalopatía	Tipo de proteína	Resultados
Greenberger, 1977 (128)	3	40-60	crónica	vegetal	La proteína vegetal fue mejor tolerada que la proteína animal.
Uribe, 1982 (127)	10	40-80	crónica	vegetal	40-80 g. de proteína vegetal mejor tolerada que 40g de proteína animal, la fibra vegetal aumentó el número de evacuaciones.
Bruijn, 1983 (129)	8	50-60	crónica	vegetal	Mejor EEG con proteína vegetal
Shaw, 1983 (131)	5	50-55	crónica	vegetal	Dieta vegetal igualmente tolerada, comparada con dieta animal
Kershavarzian, 1984 (130)	6	40-80	crónica	mixta 30-10 30-50	La suplementación de proteína vegetal fue bien tolerada.
Uribe, 1985 (132)	8	40 + 20 g de fibra	crónica + diabetes mellitus	vegetal	Se controla la encefalopatía y la diabetes.

TABLA 4. COMPOSICION APROXIMADA DE DIFERENTES SEMILLAS DE AMARANTO. (g/100%)

MUESTRA	HUMEDAD	PROTEINA CRUDA	GRASA CRUDA	FIBRA CRUDA	CENIZA	CARBO HIDRATOS
A. cruentus	6.23	18.19	8.04	5.34	3.81	58.4
A. hypocondriacus	9.60	16.09	8.03	4.25	3.04	58.99
A. hybridus	10.72	15.33	5.56	5.84	3.32	39.2
A. edulis	9.55	15.80	8.13	3.23	3.18	60.1
Trigo	10.10	12.0	1.8	1.2	1.05	76.6
Maiz	11.72	8.51	5.51	1.75	5.16	70.95
Cebada	11.00	14.19	4.18	7.18	2.07	66.37

Becker R., et al. 1981.

TABLA 5. COMPOSICION DE LAS SEMILLAS DE AMARANTOS MEXICANOS
(por 100 g)

Análisis	A. hypocondriacus (Tulyehualco)	A. cruentus (Huazulco)	A. hybridus (Yucatán)	A. retroflexus (Nuevo León)	A. leucocarpus (A. hypocondriacus) (desecado)
Humedad g	85.70	86.10	76.90	-	10.06
Cenizas g	3.28	3.0	1.8	22.63	2.74
Proteínas g	13.41	14.0	12.06	16.62	14.62
Extracto etéreo	0.54	-	1.46	1.24	5.95
Fibra cruda g.	1.16	-	1.93	17.70	0.54
Calcio mg.	158	190	343	-	214
Fósforo mg	85	39	50	58	611
Hierro mg	7.80	4.6	6.24	1.13	10.92
Tiamina mg.	0.03	0.12	0.07	-	0.26
Riboflavina mg	0.17	0.19	0.16	-	0.15
Niacina mg	1.16	0.57	0.58	-	0.85
Carbohidratos g	5.14	-	16.5	-	-
Ac. Ascórbico mg	15.3	61.9	45.1	-	-
Caroteno mg	3.65	4.6	2.58	660	-

TABLA 6. ANALISIS DEL CONTENIDO DE AMINOACIDOS DE A.
HYPOCHONDRIACUS. (VARIEDAD UTILIZADA EN LAS DIETAS).

AMINOACIDO	g/16g N
ISOLEUCINA	3.92
LEUCINA	5.84
LISINA	5.48
METIONINA	2.22
CISTEINA	2.41
FENILALANINA	3.90
TIROSINA	3.59
TREONINA	3.28
TRIPTOFANO (1)	1.46
VALINA	3.99
ARGININA	9.53
HISTIDINA	2.31
ALANINA	4.62
ACIDO ASPARTICO	12.03
ACIDO GLUTAMICO	17.85
GLICINA	6.94
PROLINA	4.09
SERINA	5.02

Análisis realizado en la División de Nutrición (INNSZ), mediante analizador de aminoácidos Beckman Mod. 116, Sec. 3-20, 3-21.

(1) Triptófano determinado por el método de Hernández y Bates Research Bull. No. 13 CIMMYT (1969) Modified Method for rapid tryptophan analysis of maize.

TABLA 7. CONTENIDO DE MINERALES EN LA SEMILLA DE AMARANTO
(ug/g)

MINERAL	A. cruentus	A. cruentus A. hypocondriacus	A. edulis
SODIO	450	160	350
POTASIO	5200	3800	5800
CALCIO	1600	1700	1700
MAGNESIO	3320	2300	2890
FIERRO	90.8	106	84.2
ZINC	39.5	36.2	40.2
COBRE	8.4	8.2	8.0
MANGANESO	23.6	23.2	22.2
NIQUEL	2.4	1.9	2.4

Becker R. et al 1981.

TABLA 8. CONTENIDO DE VITAMINAS EN LA SEMILLA DE
AMARANTO (A. CRUENTUS)
(mg/100 g)

	RIBOFLAVINA	NIACINA	AC.ASCORBICO	TIAMINA
A. cruentus	0.23	1.45	4.50	0.10

Becker R. et al 1981.

TABLA 9. CONTENIDO EN PORCENTAJE DE AMARANTO EN LOS DIVERSOS ALIMENTOS UTILIZADOS EN LA DIETA VEGETAL.

ALIMENTO	g. DE AMARANTO/100 g.
GALLETAS	41.6
ATOLE	40.
PASTA PARA SOPA	40
DULCE	95
CEREAL	100

TABLA 10. COMPOSICION DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS CON AMARANTO.
UTILIZADOS EN EL ESTUDIO.

PRODUCTO (unidad)	PROTEINA ⁽¹⁾ TOTAL (g)	PROTEINA DE ⁽²⁾ AMARANTO (g)	Kcal ⁽³⁾	LIPIDOS ⁽³⁾ (g)	CARBOHIDRATOS ⁽³⁾ (g)	FIBRA ⁽³⁾ (g)
Galletas (100 g)	8.77	7.48	495.6	28.9	51.4	7.48
Atole (50g)	5.56	2.8	194.0	3.8	37.15	3.36
Sopa de pasta (100g)	11.8	4.72	169.97	1.85	76.08	3.3
Dulce de alegría (100g)	9.0	9.0	342.2	3.8	68	8.1
Cereal de amaranto (100 g)	14.0	14.0	113.64	6	67.2	4.2

(1) Determinada por la técnica de Kjeldahl.

(2) Dato calculado de acuerdo al porcentaje del contenido de amaranto

(3) Datos calculados utilizando las tablas de valor nutritivo de los alimentos Mexicanos. Bourges y cols. (144), y tablas de análisis químicos de diferentes tipos de Amaranto. Becker R y cols. (140).

TABLA 11. MENU TIPICO DEL PERIODO BASAL.

<u>Desayuno</u>		<u>Cena</u>	
- Jugo de papaya	1 vaso	- Pan tostado	1 reb.
- Enfrijoladas		con mantequilla	1 cuch.
tortillas	2 pzas.	- plátano	1 pza.
frijoles	½ taza	- Té	1 taza
- Salsa de jitomate	3 cuch.	azúcar	1 cuch.
- Café	1 taza		
Azúcar	1 cuch.	Energía	1600 k cal.
- Pán tostado con	1 reb.	Proteínas	36 g.
mermelada	1 cuch.		
 <u>Comida</u>			
- Sopa de verduras	1 plato		
(calabacitas, col, cha-			
yote, espinacas, ejotes)			
- Arroz	½ taza		
- Carne	40 g.		
- Tortilla	1 pza.		
- Ensalada de	al gusto		
lechuga y pepino			
aderezo	2 cuch.		
- Ate	1 reb. (15 g)		
- Agua de fruta	1 vaso		
- Azúcar	2 cuch.		
- Aceite	5 cuch.		

TABLA 12. MENU TIPICO DEL PERIODO TERAPEUTICO.
DIETA MIXTA.

Desayuno

- Jugo de naranja	1 taza	
- Plátano	1 pza.	
- Quesadillas (Tortillas queso)	2 pzas. 25 g.	
- Frijoles	½ tza.	
- Té	1 tza.	
- Azúcar	1 cuch.	Energía 1900 k cal.
- Aceite	3 cuch.	Proteínas . 71g.

Comida

- Sopa de papa	1 plato
- Ensalada de nopal jitomate y cebolla	1 pza.
- Carne	90 g
- Arroz	½ taza
- Tortilla	2 pzas.
- Ate	15 g.
- Agua de fruta	1 vaso
- Aceite	5 cuch.
- Azúcar	2 cuch.

Cena

- Manzana	1 pza.
- Sopes (frijoles queso)	2 pzas. ½ taza 5 g.
- Té	1 taza
- Azúcar	1 cuch.

TABLA 13. MENU TIPICO DEL PERIODO BASAL.

Desayuno

- Papaya	3/4 taza
- Huevo	1 pza.
- Frijoles	1/2 taza
- Pan con mermelada	1 rebanada 1 cuch.
- Té	1 taza
- Azúcar	1 cuch.
- Aceite	2 cuch.

Comida

- Arroz	1/2 taza
- Ensalada de nopal y jitomate	1 pza.
- Carne	30 g
- Agua de fruta	1 taza
- Azúcar	2 cuch.
- Ate	15 g.
- Aceite	5 cuch.

Energfa 1200 k cal.
Protefnas 30g.

Cena

- Enfrijoladas frijoles	2 pzas. 1/2 taza
- Plátano	1 pza.
- Té	1 taza
- Azúcar	1 cuch.
- Aceite	2 cuch.

TABLA 14. MENU TIPICO DEL PERIODO TERAPEUTICO
DIETA VEGETAL CON PRODUCTOS DE AMARANTO.

<u>Desayuno</u>		Productos de amaranto:	
- Jugo de naranja	1 taza	Atole	50 g.
- Higos deshidratados	2 pzas.	Galletas	100 g
- Manzana	1 pza.	Pasta	50 g
- Atole de Amaranto	50 g	Dulce	100 g
- Galletas de Amaranto		Cereal	50 g
- Dulce (alegrfa)			
<u>Comida</u>			
- Sopa de lentejas	½ taza		
- Pasta (seca)de amaranto	50 g.		
- Carne	30 g.		
- Ensalada de chfcharos y ejotes con margarina	½ taza ½ taza		
- Tortillas	2 pza.	Energfa	2300 k cal.
- Agua de fruta	1 taza	Protefnas	60g.
azúcar	2 cuch.		
- Dulce (alegrfa)			
- Aceite	6 cuch.		
<u>Cena</u>			
- Cereal (amaranto)	50 g.		
con leche	½ taza		
y plátano	1 pza.		
azúcar	1 cuch.		
- Galletas (amaranto)			

TABLA 15. COMPOSICION QUIMICA DE LOS ALIMENTOS UTILIZADOS EN LAS DIETAS (g /ración)
EL VALOR DE LOS AMINOACIDOS ESTA EXPRESADO EN g% DE PROTEINA.

Peso o Unidad		kcal.	protefnas	lípidos	Carbo- hidratos	Fibra	met.	fen.	tir.	tri.	leu.	ile	val
1	naranja	37	0.4	0.3	9.3	0.4	0.001	-	-	0.001	-	-	-
150 g.	Papaya	40	0.5	-	10	0.6	0.002	-	-	0.01	-	-	-
½ taza	frijoles	75	7	5	18.4	1.3	0.07	0.38	0.39	0.06	0.59	0.38	0.4
30 g.	tortilla	70	2	-	15	0.8	0.03	0.08	-	0.01	0.32	0.11	0.1
50 g.	jitomate	4.84	0.3	-	1.05	0.5	-	0.01	0.004	0.003	0.02	0.01	0.01
30 g.	pan tostado	70	2	-	15	0.5	0.03	0.1	-	0.02	0.15	0.1	0.1
1 c.	mermelada	12.95	-	-	3.5	0.6	-	-	-	-	-	-	-
50 g.	calabacitas	8.1	0.8	-	1.67	0.9	-	0.04	-	0.01	0.05	0.03	0.04
20 g.	col	3.7	0.3	-	0.78	1.0	0.001	0.009	0.002	0.002	0.001	0.007	0.008
60 g.	chayote	13.3	0.5	-	3.2	0.6	-	-	-	-	-	-	-
20 g.	espinacas	2.6	0.5	-	0.3	0.7	0.007	0.03	0.005	0.008	0.04	0.02	0.02
10 g.	ejotes	1.9	0.1	-	0.3	0.6	0.001	0.004	-	-	0.007	0.003	0.005
½ taza	arroz	70	2	-	15	0.6	0.04	0.10	0.04	0.02	0.17	0.08	0.12
30 g	carne res	75	7	5	-	-	0.17	0.28	0.45	0.08	0.57	0.36	0.38
30 g	pollo	75	7	5	-	-	0.17	0.28	0.46	0.07	0.51	0.37	0.35
20 g	lechuga	26	0.1	-	0.5	0.7	0.001	0.005	0.001	-	0.006	0.003	0.005
100 g	pepino	10.56	0.7	-	2	0.6	0.006	0.002	-	0.005	0.02	0.02	0.02
70 g	guayaba	40	0.5	-	10	3.0	0.005	-	-	0.005	-	-	-
50 g	plátano	40	0.5	-	10	0.5	0.01	0.02	0.001	-	0.02	0.01	0.02
30 g	queso	75	7	5	-	-	0.18	0.43	1.35	0.06	0.73	0.41	0.43
100 g	papa	70	2	-	15	0.4	0.03	0.08	0.06	-	0.12	0.07	0.09
100 g	nopal	35	2	-	7	7	0.02	0.1	-	0.01	0.08	0.08	0.06
50 g	cebolla	17.5	1	-	3.5	0.8	0.01	0.02	-	0.01	0.02	0.01	0.02
80 g	manzana	40	0.5	-	10	0.7	0.008	0.02	-	-	0.03	0.03	0.02
50 g	huevo	75	7	5	-	-	0.22	0.4	0.36	0.11	0.62	0.46	0.52
30 g	pan blanco	70	2	-	15	0.5	0.03	0.1	0	0.02	0.15	0.1	0.1
½ taza	lentejas	75	6	5	-	1.2	0.05	0.31	0.47	-	0.46	0.26	0.3

continúa Tabla 15.

Peso o Unidad		kcal	Proteínas	Lípidos	Carbo- hidratos	Fibra	met	fen	tir	tri	leu	ile	val
50 g	hfgos	40	0.5	-	10	1.6	0.004	0.01	0.002	0.004	0.02	0.02	0.02
50 g	chfcharos	17.5	1	-	3.5	0.8	0.003	0.05	0.06	0.11	0.1	0.07	0.05
1	limón	4.6	-	-	1.5	0.6	-	-	-	-	-	-	-
1	mandarina	40	0.5	-	10	0.4	0.003	-	-	0.003	-	-	-
½ vaso	leche	75	4	4	5	-	0.1	0.28	0.09	-	0.5	0.25	0.3
100 g	galletas ¹	495.6 ³	7.48 ²	28.9 ³	51.4 ³	1.45 ³	0.16 ⁴	0.33 ⁴	0.28 ⁴	0.06 ⁴	0.46 ⁴	0.30 ⁴	0.33
50 g	atole ¹	194 ³	2.8 ²	3.8 ³	37.15 ³	0.7 ³	0.06 ⁴	0.12 ⁴	0.098 ⁴	0.02 ⁴	0.17 ⁴	0.11 ⁴	0.12
50 g	pasta ¹	169.97 ³	2.46 ²	0.93 ³	38.04 ³	0.7 ³	0.05 ⁴	0.1 ⁴	0.08 ⁴	0.02 ⁴	0.15 ⁴	0.09 ⁴	0.1 ⁴
100 g	dulce ¹	342.2 ³	9 ²	3.8 ³	68 ³	3.5 ³	0.2 ⁴	0.39 ⁴	0.32 ⁴	0.08 ⁴	0.56 ⁴	0.4 ⁴	0.4 ⁴
30 g	cereal ¹	113.64 ³	4.2 ²	1.8 ³	20.16 ³	1.16 ³	0.09 ⁴	0.18 ⁴	0.15 ⁴	0.04 ⁴	0.26 ⁴	0.17 ⁴	0.18

¹Productos de Amaranto

Nota: datos calculados en los alimentos sin amaranto de acuerdo a las tablas de valor nutritivo de los alimentos Mexicanos. Bourges y cols (144).

²Dato determinado por análisis de N₂ mediante la técnica de Kjeldahl (INNSZ)

³Datos calculados de acuerdo a las tablas de Bourges y cols (144) y las tablas de análisis químico de diferentes tipos de amaranto. Becker R y cols. (140).

⁴Datos calculados de acuerdo a las tablas de Bourges y cols. (144) y mediante análisis del contenido de aminoácidos en amaranto por el método de operación del analizador de aminoácidos, Beckman Mod 116, Sec 3-20, 3-21 y Triptófano mediante el método de Hernández y Bates Research Bull No. 13, CIMMYT (1969). INNSZ.

TABLA 17. CUESTIONARIO PARA CONTROL DE ACEPTACION
DE LAS DIETAS.

¿Qué alimentos le gustaron mas de la dieta?

a) Por aspecto _____

b) Por sabor _____

TABLA 18. CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE AMINOACIDOS
Y RELACION ACR/AA DETERMINADAS POR HPLC EN
10 SUJETOS SANOS (nm/ml)

AMINOACIDO	N	PROM + DE
ASP	10	28.21 \pm 14.92
GLU	8	37.30 \pm 25.41
ASN	10	48.79 \pm 18.68
SER	10	181.53 \pm 53.29
GLN	10	1060.69 \pm 182.82
HIS	9	145.76 \pm 43.10
GLI+TRE	10	286.72 \pm 85.73
ALA	10	587.19 \pm 166.81
ARG	10	105.78 \pm 29.65
TIR	10	105.30 \pm 37.82
TAU	10	152.64 \pm 54.91
VAL	10	311.66 \pm 89.61
MET	8	42.13 \pm 20.19
ILE	10	90.11 \pm 27.93
TRI	10	92.53 \pm 36.03
LEU	10	174.62 \pm 59.52
FEN	10	91.20 \pm 26.13
ORN	10	124.00 \pm 56.85
LIS	10	230.26 \pm 54.88
ACR/AA	10	2.93 \pm 0.37

TABLA 19. VALOR DE LASONDAS DE LATENCIA N_3 OBTENIDAS
POR POTENCIALES VISUALES EVOCADOS EN 20
SUJETOS NORMALES.

SUJETOS	VALOR DE P_2 (m seg)
1	92
2	85
3	71
4	76
5	83
6	83
7	79
8	81
9	75
10	72
11	83
12	74
13	92
14	83
15	86
16	83
17	74
18	92
19	83
20	86
	81.6 \pm 6,27 (Prom \pm DE)

· TABLA 20. COMPARACION DE LOS PACIENTES ANTES
DE SU INCLUSION EN EL ESTUDIO.

	DVPA	DM	*P
Núm. Pacientes	10	10	
Sexo H: M	6:4	5:5	NS
Dx.Histológico			
Cirrosis	10	10	NS
Etiología			
Alcohólica	6	6	NS
No alcohólica	4	4	NS
Hemorragias previas (várices esofágicas)	4	4	NS
Ictericia	4	5	NS
Ascitis	3	2	NS
Edema de miembros inferiores	2	1	NS
Tratamiento de la EH.			
Neomicina	3	1	NS
Lactosa	4	6	NS
Neomicina + L.Magnesia	3	3	NS

*Prueba de Fischer

DVPA=Dieta vegetal con productos de amaranto

DM=Dieta mixta

MS=No significativo.

TABLA 21. VALORES DEL INDICE DE ENCEFALOPATIA HEPATICA (IEH)
Y DE RELACION DE ACR/AA (PROM \pm D.E) DE LOS 20
PACIENTES ANTES DE SU INCLUSION EN EL ESTUDIO.

	DVPA	DM	*P
IEH (%)	20.18 \pm 5.75	21.38 \pm 5.95	NS
Estado mental (grado)	0.56 \pm 0.27	0.33 \pm 0.22	NS
Asterixis (grado)	0.6 \pm 0.54	0.5 \pm 0.6	NS
PCN (s)	70.8 \pm 20.1	75.6 \pm 21.1	NS
EEG (grado)	1.0 \pm 0.6	1.5 \pm 1.0	NS
Amonio (ug%)	166.6 \pm 43.7	178.5 \pm 31.2	NS
Rel ACR/AA	2.27 \pm 0.57	1.67 \pm 0.43	NS

*Prueba de Mann-Whitney

DVPA= Dieta vegetal con productos de amaranto

DM=Dieta Mixta.

NS=No significativo.

TABLA 22. VALORES DE LAS PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA
(PROM. \pm DE) EN 20 PACIENTES ANTES DE SU INCLUSION
AL ESTUDIO.

	DVPA	DM	*P
Bilirrubina total (mg%)	1,57 \pm ,54	1,93 \pm ,72	NS
ASAT (UI/ml)	56 \pm 25	62 \pm 22	NS
ALAT (UI/ml)	46 \pm 15	59 \pm 17	NS
Albumina (g%)	3,09 \pm 0,56	3,07 \pm 0,43	NS
Globulina (g%)	4,24 \pm 0,48	4,22 \pm 0,45	NS

*Prueba de Mann Whitney.

DVPA= Dieta vegetal con productos de amaranto

DM= Dieta mixta

NS= No significativo.

TABLA 23. VALORES ANTROPOMETRICOS (PROM. \pm DE) DE
LOS 20 PACIENTES ANTES DE SU INCLUSION EN EL
ESTUDIO.

	DVPA	DM	* P.
Peso (kg)	62.5 \pm 8.7	64.8 \pm 10	NS
PC ¹ (mm)	10.8 \pm 3.56	13.6 \pm 6.2	NS
CB ² (cm)	25.9 \pm 27	25.6 \pm 2.86	NS
IMB ³	23 \pm 4.2	23.8 \pm 4.5	NS

*Prueba de Mann-Whitney.

DVPA= Dieta vegetal con productos de amaranto

DM= Dieta mixta

¹pliegue cutaneo.

²circunferencia bicipital

³indice de muscularidad bicipital

NS= no significativo

TABLA 24. COMPOSICION QUIMICA DE LAS DIETAS INGERIDAS
 POR LOS 20 PACIENTES EN EL PERIODO BASAL Y TERAPEUTICO
 (PROM. \pm DE)
 SE ANALIZARON 50 DIETAS POR GRUPO Y POR PERIODO.

GRUPO		P.BASAL	P.TERAPEUTICO
KCAL /kg.día	A	21.39 \pm 3.16	35.82 \pm 5.4
	B	21.46 \pm 2.70	34.63 \pm 4.7
PROTEINAS g/kg.día	A	0.49 \pm 0.08	0.81 \pm 0.12
	B	0.50 \pm 0.09	0.80 \pm 0.17
LIPIDOS g/kg.día	A	1.04 \pm 0.22	1.34 \pm 0.25
	B	1.02 \pm 0.16	1.44 \pm 0.19
CARBO- HIDRATOS. g/kg.día	A	2.42 \pm 0.31	5.13 \pm 0.38
	B	2.45 \pm 0.24	4.03 \pm 0.52
FIBRA g/kg.día	A	0.16 \pm 0.03	0.46 \pm 0.05
	B	0.14 \pm 0.01	0.19 \pm 0.09
N mg/kg. día	A	77 \pm 14	136 \pm 17
	B	75 \pm 15	132 \pm 11

A= Grupo DVPA (Dieta vegetal con productos de amaranto)

B= Grupo DM (Dieta mixta).

* Prueba de Mann-Whitney

TABLA 25. COMPOSICION DE AMINOACIDOS DE LAS DIETAS INGERIDAS POR LOS 20 PACIENTES EN LOS PERIODOS BASAL Y TERAPEUTICO. (PROM. \pm D.E). Expresado en gramos por kg por día. SE ANALIZARON 50 DIETAS POR GRUPO Y POR PERIODO

	GRUPO	P. BASAL	P. TERAPEUTICO	
MET	A	9.34 \pm 2.29	19 \pm 3.11	* p<0.001
	B	9.62 \pm 1.63	22.7 \pm 6:7	
FEN	A	23.2 \pm 1.47	37.7 \pm 4.26	
	B	24.5 \pm 5.40	40 \pm 2.78	
TIR	A	19.1 \pm 4.59	33.7 \pm 4.59	
	B	17.0 \pm 3.60	46.2 \pm 6.06	
TRI	A	6.39 \pm 1.63	8.2 \pm 2.13	
	B	6.06 \pm 1.96	9.18 \pm 1.31	
LEU	A	46.8 \pm 8.36	60.3 \pm 11.47	
	B	46.3 \pm 9.83	67.8 \pm 15.4	
ILE	A	26.3 \pm 4.26	44.4 \pm 6.72	
	B	26.3 \pm 6.06	40.3 \pm 6.22	
VAL	A	27.3 \pm 1.63	49.5 \pm 9.01	
	B	28.3 \pm 5.90	41.3 \pm 8.85	
ACR/AA	DV	2.37 \pm 0.52	2.05 \pm 0.36	
	DA	2.42 \pm 0.38	1.80 \pm 0.43	

*Prueba de Mann-Whitney

A=DVPA (Dieta vegetal con productos de amaranto)

B=DM (Dieta mixta).

3
TABLA 26. EVOLUCION DEL INDICE DE ENCEFALOPATIA HEPATICA (IEH) DE
LOS 20 PACIENTES ANTES Y DESPUES DE RECIBIR LAS DIETAS DEL
PERIODO TERAPEUTICO (PROM. \pm D.E.)

	GRUPO	PERIODO BASAL	PERIODO TERAPEUTICO.	p*
IEH (%)	A	16.07 \pm 3.03	7.51 \pm 2.94	<0.01
	B	17.82 \pm 3.45	21.22 \pm 4.92	NS
	**p	NS	<0.001	
ESTADO MENTAL (grado)	A	0.4 \pm 0.16	0.1 \pm 0.1	<0.05
	B	0.3 \pm 0.14	0.4 \pm 0.26	NS
	** p	NS	<0.05	
ASTERIXIS (grado)	A	0	0	
	B	0.4 \pm 0.21	0.4 \pm 0.21	NS
	** p			
PCN (s.)	A	69 \pm 5.27	55.8 \pm 7.45	<0.05
	B	73.4 \pm 11.28	75.4 \pm 7.14	NS
	**p	NS	<0.001	
EEG (grado)	A	0.7 \pm 0.3	0.2 \pm 0.3	NS
	B	0.8 \pm 0.42	1.5 \pm 0.6	<0.01
	** p	NS	<0.001	
AMONIO (μ g%)	A	165.9 \pm 31.88	134.4 \pm 31.10	NS
	B	154.6 \pm 29.76	170 \pm 40.3	NS
	**p	NS	<0.05	

A=DVPA (Dieta vegetal con productos de amaranto)
B=DM (Dieta mixta).

* Pruebas de Wilcoxon

** Prueba de Mann-Whitney

NS= No significativo

TABLA 27. NIVELES DE AMINOACIDOS PLASMATICOS
EXPRESADOS EN μM (PROM. + D.E) EN LOS PERIODOS
BASAL Y TERAPEUTICO DE 15 PACIENTES.

AMINOACIDO	GRUPO	PERIODO BASAL	PERIODO TERAPEUTICO	
FEN	A	83.83 \pm 9.90	75.66 \pm 28.00	*p
	B	78.05 \pm 20.00	80.22 \pm 17.00	NS
		**p	NS	NS
ORN	A	121.27 \pm 64.11	146.03 \pm 93.36	NS
	B	124.48 \pm 48.10	93.40 \pm 35.84	NS
		**p	NS	NS
LIS	A	146.57 \pm 51.11	154.76 \pm 40.83	NS
	B	146.81 \pm 14.73	139.17 \pm 19.65	NS
		**p	NS	NS
ACR/AA	A	1.90 \pm 0.66	1.96 \pm 0.62	NS
	B	1.72 \pm 0.75	1.76 \pm 0.58	NS
		**p	NS	NS

A=DVPA (Dieta vegetal con productos de amaranto)
B=DM (dieta mixta)

*Prueba de Wilcoxon

**Prueba de Mann-Whitney

NS=No significativo

nA=8

nB=7

Continuación Tabla 27

AMINOACIDO	GRUPO	PERIODO BASAL	PERIODO TERAPEUTICO	
ASP	A	17.77 \pm 8.27	16.14 \pm 10.81	*p NS NS
	B	28.68 \pm 20.95	31.48 \pm 15.32	
	**p	NS	NS	
GLU	A	40.64 \pm 13.59	33.39 \pm 22.68	NS NS
	B	55.63 \pm 39.19	50.58 \pm 22.69	
	**p	NS	NS	
ASN	A	61.37 \pm 15.48	68.94 \pm 31.79	NS NS
	B	60.96 \pm 14.23	66 \pm 30.8	
	**p	NS	NS	
SER	A	149.97 \pm 48.32	154.84 \pm 47.48	NS NS
	B	153.95 \pm 61.9	138.73 \pm 38.78	
	**p	NS	NS	
GLN	A	1543.79 \pm 364.63	1610.90 \pm 452.36	NS NS
	B	1335.67 \pm 193.99	1191.17 \pm 165.74	
	**p	NS	NS	
HIS	A	202.25 \pm 56.93	223.36 \pm 48.1	NS NS
	B	195.05 \pm 5.31	223.77 \pm 1.64	
	**p	NS	NS	
GLI+TRE	A	269.46 \pm 49.83	281.62 \pm 75	NS NS
	B	248.42 \pm 45.5	228.14 \pm 19.86	
	**p	NS	NS	
	**p	<0.05	NS	
ALA	A	494.88 \pm 77.46	521.94 \pm 123.48	NS
	B	385.26 \pm 50.86	377.68 \pm 56.98	

Continuación Tabla 27

AMINOACIDO	GRUPO	PERIODO BASAL	PERIODO TERAPEUTICO	*p
ARG	A	85.99+34.65	112.48 + 48.72	NS
	B	91.28+11.01	97.63 + 14.12	NS
	**p	NS	NS	
TIR	A	99.23+15.52	110.74+ 46.41	NS
	B	103.3 +52.09	109.6 + 43.2	NS
	**p	NS	NS	
TAU	A	72.52 + 39.3	79.26 + 38.5	NS
	B	103.3 + 40.4	85.19 + 33.19	<0.001
	**p	NS	NS	
VAL	A	188.63 + 46.4	193.13 + 63	NS
	B	182.4 + 40.3	183 + 36.27	NS
	**p	NS	NS	
MET	A	38.33+7.15	45.17 + 10.3	NS
	B	38.4 + 17.91	37.89 + 15.20	NS
	**p	NS	NS	
ILE	A	62.10 +28.50	67.85 + 32.30	NS
	B	46.41 +13.84	56.96 + 11.55	NS
	**p	NS	NS	
TRU	A	60.54 +20.00	53.81 + 22.00	NS
	B	47.85 +21.00	60.74 + 42.00	NS
	**p	NS	NS	
	**p	NS	NS	
LEU	A	96.96 + 34.00	110.38 + 56.00	NS
	B	85.71 + 20.00	95.22 + 11.79	NS

41

TABLA 28. VALORES ANTROPOMETRICOS DE LOS 20 PACIENTES ANTES Y DESPUES DE RECIBIRLAS DIETAS DEL PERIODO TERAPEUTICO (Prom \pm D.E)

	GRUPO	PERIODO BASAL	PERIODO TERAPEUTICO	
PESO (kg)	A	61.29 \pm 12.66	61.15 \pm 7.29	*p NS
	B	64.37 \pm 14.17	63.68 \pm 13.92	NS
		**p NS	NS	
PT ¹ (mm)	A	10.44 \pm 2.80	10.80 \pm 4.70	NS
	B	13.30 \pm 4.20	13.60 \pm 4.50	NS
		**p NS	NS	
CB ² (cm)	A	25.7 \pm 3.70	26.00 \pm 3.95	NS
	B	26.45 \pm 3.90	26.70 \pm 3.91	NS
		**p NS	NS	
IMB ³	A	22.50 \pm 3.21	22.40 \pm 3.22	NS
	B	22.30 \pm 3.47	22.22 \pm 3.42	NS
		**p NS	NS	

A= DVPA

B= DM

* Prueba de Wilcoxon

** Prueba de Mann-Whitney

¹ Pliegue tricípital

² Circunferencia de brazo

³ Índice de muscularidad bicipital

NS=No significativo.

TABLA 29. VALORES DE INGRESO DE N , PERDIDAS DE N Y BALANCE DE NITROGENO (EXPRESADO EN mg/kg) ASI COMO FRECUENCIA Y PESO DE LAS EVACUACIONES DE 10 PACIENTES.

(La pérdida total de N fué calculada agregando 5 mg/kg/d de pérdidas imperceptibles).

	GRUPO	PERIODO BASAL	PERIODO TERAPEUTICO	*p
Ingreso de N	A	78 ± 14	127 ± 11	<0.05
	B	76 ± 15	122 ± 14	<0.05
	**p	NS	NS	

N Fecal	A	1.30 ± 1.30	27 ± 3	<0.05
	B	12.90 ± 15.10	5 ± 9	NS
	**p	NS	<0.01	

N Urinario	A	74.00 ± 66	94 ± 53	NS
	B	53 ± 70	78 ± 29	NS
	**p	NS	NS	

Pérdida total de N	A	79 ± 63	125 ± 5	NS
	B	72 ± 61	88 ± 27	NS
	**p	NS	NS	

Balance de nitrogeno	A	1.2 ± 56	5 ± 44	NS
	B	7 ± 61	38 ± 27	NS
	**p	NS	NS	

Evacuaciones n/dfa	A	2.48 ± 0.45	3.5 ± 0.39	<0.05
	B	2.80 ± 0.79	2.1 ± 0.45	NS
	**p	NS	<0.001	

Peso de evacuaciones g/dfa	A	132.5 ± 30.2	210.25 ± 36.51	<0.05
	B	174.0 ± 52.64	143.46 ± 34.62	NS
	**p	NS	<0.02	

A=DVPA

*p. Wilcoxon

nA=5

**n. Mann-Whitney

nB=5

NS=no significativo

TABLA 30. VALORES DE LOS PARAMETROS DE LABORATORIO DE LOS 20 PACIENTES ANTES Y DESPUES DE LAS DIETAS DEL PERIODO TERAPEUTICO. (PROM. + D.E.)

		GRUPO	PERIODO BASAL	PERIODO TERAPEUTICO	P**
Sodio	(mEq/l)	A	139,9 + 2,38	139,5 + 3,87	NS
		B	138, + 3,63	138,4 + 5,12	NS
Potasio	(mEq/l)	A	4,47+ 0,64	4,43+ 0,35	NS
		B	4,34+ 0,37	4,25+ 0,22	NS
Cloro	(mEq/l)	A	102,3 + 3,55	105,7 + 3,87	NS
		B	106, + 4,6	108,5 + 5,59	NS
Glucosa	(g%)	A	94,7 +18,2	83,4 + 20,4	NS
		B	88,1 +15,7	102,9 + 29,6	NS
Nitrógeno de urea	(g%)	A	14,76+ 3,7	17,68+ 4,37	NS
		B	16,8 + 4,2	19,2 + 3,6	NS
Creatinina	(g%)	A	0,98+ 0,21	1,11+ 0,27	<0.05
		B	1,18+ 0,32	1,24 + 0,35	NS

A=DVPA (dieta vegetal con productos de amaranto)

B=DM (dieta mixta)

*Prueba de Mann-Whitney

**Prueba de Wilcoxon

a= p<0.05

b= p<0.02

CONTINUA TABLA 30.

	GRUPO	P. BASAL	P. TERAPEUTICO	p**
Bilirrubina total (mg%)	A	1.44 \pm 0.29	1.17 \pm 0.34 ^b] * NS
	B	1.75 \pm 0.44	1.79 \pm 0.63	
ASAT (UI/ml)	A	65.9 \pm 15.2	58.6 \pm 14.8	NS
	B	77.5 \pm 17.2	65.2 \pm 14.3	NS
ALAT (UI/ml)	A	39.8 \pm 9.8	43.7 \pm 11.8	NS
	B	49.4 \pm 10.7	44.3 \pm 12.16	NS
Albúmina (g%)	A	3.18 \pm 0.38	3.62 \pm 0.70	NS
	B	2.95 \pm 0.55	3.20 \pm 0.79	<0.05
Globulina (g%)	A	4.25 \pm 0.28 ^a] * 3.97 \pm 0.41	NS
	B	3.81 \pm 0.40		
Hemoglobina (g%)	A	13.4 \pm 3.12	13.77 \pm 2.93	NS
	B	12.61 \pm 2.12	12.71 \pm 2.48	NS
Globulos rojos (mill/mm ³)	A	4.32 \pm 0.71	4.62 \pm 0.99	NS
	B	3.82 \pm 0.75	3.80 \pm 0.73	NS
Globulos blancos (mil /mm ³)	A	4.32 \pm 0.95	4.6 \pm 1.12	NS
	B	3.65 \pm 0.72	3.87 \pm 0.88	NS

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Michel H: Physiopathologie et treatment de l'encephalopathie hépatique. Encycl. Med. Chir. Paris., Glandes-Nutrition, 10385 A^{2°} 9-1983.
2. Shéh V.E: Hereditary urea-cycle disorders. In: Grisolia S ed. The urea cycle. New York. John Wiley and Sons, 1976, 367-414.
3. Zieve L., Nicoloff DM: Pathogenesis of hepatic coma. Ann Rev Med, 1975, 26, 143-157.
4. Sherlock S: Diseases of the liver and biliary system. 6th Ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1981, 91-106.
5. Eck NV K; Voprosu O Previazkie Vorotnois veni. Predvaritelnoye Soobshtshjenye (ligature of the portal vein). Voenn Med J St Petersburg, 1877, 130:1-2
6. Hahn M, Massen O, Nenek M, Pavlov I: Die Ecksche Fistel Zwischen Der Unteren Hohlvene Und Der Pfortader Und Ihre Fogen Für Den Organismus. Arch Exp Pathol Pharmacol 1893, 32: 161-210.
7. Szabo J. Korpassy B: The encephalitis of dogs with Eck fistula fed with meat. Arch Pathol 1932, 13: 80-87.
8. Monguio J. Krause F: Über Die Bedeutung Des NH₃-Gehaltes Des Blutes Für Die Beurteilung Der Leber Funktion: Studien Am Normalen, Lebergeschädigten Und Eckschen Fistelhund. Klin Wochenschr. 1934, 13: 1142-1147.
9. Blackmore AH, Lord JW: A nonsuture method of blood vessel anastomosis: review of experimental study. Report of clinical cases. Ann Surg, 1945 121:435-453.
10. Gaustad V: Transient hepatargie. Acta Med. Scand 1949, 135:354-363.
11. Rakela J, Lange SM, Ludwig J, Baldus WP: Fulminant Hepatitis. Mayo Clinic Experience with 34 cases. Mayo Clin Proc 1985, 60, 289-292.
12. Uribe M, Guevara L.: Epidemiologia de la encefalopatía hepática. En Encefalopatía y coma hepático. Ed. Uribe M y Guevara L. Salvat Editores México, D.F. 1982.
13. Hoyumpa A.M. Schenker S.: Hepatic encephalopathy. In Gastroenterology (Bockus) Berk JE Ed. Vol. 5 W.B.Saunders Philadelphia, 1985; pp. 3083-3120.

14. Conn HO, Lieberthal MM: The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore Williams and Wilkins, 1979: 46-121.
15. Zieve L: The mechanism of hepatic coma. *Hepatology* 1981, 1, 360-365.
16. Schmitt F.O.: Molecular regulators of brain function: A new review. *Neuroscience*, 1984, 13: 991-1001.
17. Roberts E.: The gamma aminobutyric acid (GABA) system and hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1984, 4: 342-345.
18. Doyle D, Ryan CJ, Benjamin IS, Blumgart LH: Changes in the nuclei of astrocytes following porto caval shunting and portocaval transposition in the rat. *Br J Exp. Pathol* 1978, 59: 461-466.
19. Foncin JF, Nicolaidis S.: Encephalopathie porto-cave: contribution a la pathologie ultrastructurale de la glie chez l'homme. *Rev Neurol* 1970, 123:81-87.
20. Fuentes C, Michel H, Roche G, Marty R: A propos d'un cas d'encephalopathie hepatique cirrotique. *Acta neuropathol (Berlin)* 1982, 58, 1726-1729.
21. Norenberg MD: A light and electron microscopic study of experimental portal-systemic (ammonia) encephalopathy. *Lab. Invest.* 1977, 36: 517-527.
22. Maiolo AT, Bianchi Porro G, Galli C: Brain energy metabolism in hepatic coma. *Exp. Biol. Med* 1971, 4: 52-70.
23. Bories P, Faucherre V, Valmier J, Touchon J, Michel H.: Cerebral blood flow and oxidative metabolism in cirrhotic hepatic encephalopathy. *J Hepatol Supp* 2, 1985: s196.
24. Zieve L: Hepatic encephalopathy: Summary of present knowledge with an elaboration on recent developments In Popper H, Schaffner F eds. *Progress in liver diseases Vol. VI* New York: Grune and Stratton, 1979, 327-341.
25. Fessel JM, Conn HO: Lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy *Am J Med Sci* 1973, 266: 103-110.
26. Bircher J, Müller J, Guggenheim P, Haemmerli UP: Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet* 1966, 1:890-893.
27. Uribe M, Marquez MA, Garcia Ramos G, Escobedo V, Murillo H, Guevara L, Lisker R: Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactose in lactase deficient patients. *Dig Dis Sci* 1980, 25, 924-928.

28. Maddipati WC, Weber FL.: Chronic hepatic encephalopathy. *Med Clin N Amer* 1975, 59: 937-944.
29. Wolpert E. Metabolismo del amonio y síndromes hiperamoniémicos hereditarios. En: *Encefalopatía y coma hepático*. Eds. M. Uribe y Guevara L. Ed. Salvat 1982.
30. Phillips GB, Schurantz R, Gabuzda A J, Davidson CS: The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *New Engl J Med* 1952, 247: 239-246.
31. Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RF, Gelbard AS, Laughlin JS, Duffy TE, Plum F: The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J. Clin Invest* 1979, 36: 449-460.
32. Horowitz ME, Schafer DF, Molnar P, Jones EA, Blasberg RG, Patlack CS, Waggoner J, Fenstermacher JD: Increased blood brain transfer in a rabbit model of acute liver failure. *Gastroenterology* 1983, 84: 1003-1011.
33. Rossi-Fannelli F, Freund H, Krause R, Smith AR, Howard James J, Castorina-Ziparo S, Fischer JE.: Induction of coma in normal dogs by the infusion of aromatic aminoacids and its prevention by the addition of branched chain aminoacids. *Gastroenterology* 1982, 83: 664-671.
34. Hoyumpa AM, Schenker S: Prospectives in hepatic encephalopathy. *J. Lab Clin Med* 1982, 100: 477-487.
35. Pappas SC, Freyeci P, Schafer DF, Jones EA: Visual evoked potentials: hepatic encephalopathy resembles the postictal state but differs from hyperammonemia. *Hepatology* 1982, 2, 708.
36. McClain CJ, Zieve L, Doizaki WM, Gilbertsradts S, Oustad GR: Blood methanethiol in alcoholic liver disease with and without hepatic encephalopathy. *Gut* 1980; 21: 318-323.
37. Record CO, Al Mardini H, Bartlett K.: Blood and brain mercaptans in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1982, 2: 145.
- 37a. Peña A, Arroyo A., Gómez, A., Tapia R: *Bioquímica*. Ed. Limusa México. 1979. pp 296-305.

38. Zieve L: Coma production with NH_4^+ : Synergistic factors. *Gastroenterology* 1980, 78:327.
39. Pappas SC, Ferenci P., Jones EA: Visual evoked responses and the potential validity of hypotesis of the pathogenesis of hepatic coma. *Hepatology*, 1983 3, 849 A.
40. Warren KS, Schenker S: Hypoxia and ammonia toxicity. *Am J Physiol* 1960, 199, 1105-1108.
41. Fischer JE, Funovics JM, Aguirre A, James JH, Keane JM, Wesdorp RIC, Yoshimura N, Westman TH: The role of plasma aminoacids in hepatic encephalopathy. *Surgery* 1975,78: 276-290.
42. Fischer JE: Portosystemic encephalopathy. In Wright R, Albert, KGMM, Karran S. Millward-Sadler AH. *Liver and biliary disease*. Philadelphia WB Saunders 1979, 973-1001.
43. Zieve L: Aminoacids in liver failure. *Gastroenterology* 1978, 76: 219: 221.
44. Fischer JE, Baldessarini RJ: False neurotransmitters and hepatic failure *Lancet* 1971, 2: 75-80.
45. Howard James J, Ziparo V, Jeppsson B, Fischer JE: Hyper amonaemia, plasma aminoacid imbalance, and blood brain aminoacid transport: A unified theory of portal-systemic encephalopathy 1979, ii, 772-775.
46. Manghani KK, Lunzer MR. Billing BH, Sherlock J; Urinary and serum octopamine in patients with portal-systemic encephalopathy. *Lancet*, 1975, ii, 943-946.
47. Vilstrup H, Bucher D, Krog B, Domgaard SE: Elimination of infused cirrhosis of the liver *Eur J Clin Invest* 1982, 12: 197-202.
48. Curzon A, Kantomeneni D, Fernando JC, Woods MS, Cavanagh JB: Effects of chronic portocaval anastomosis on brain tryptophan, tyrosine and 5-hydroxytryptamine. *J. Neurochem* 1975, 24: 1065-1070.
40. Fischer JE, Rosen MM, Ebeid AM, James JH, Keane JM, Soeters PB: The effect of normalization of plasma aminoacids in hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 1976, 80: 77-91.
50. Freund H, Yoshimura N, Fischer JE.: Chronic hepatic encephalopathy. Long term therapy with a BCAA enriched diet. *JAMA* 1979, 242:347-349.
51. Caparros Fernandez de Aguilar T. López Martínez J, Pérez Picouto F.: Nutrición parenteral en 29 enfermos a efectos de encefalopatía hepática tratados con F080. *Rev. Clin. Esp.* 1979, 155: 355-361.

52. Rossi-Fanelli F, Riggio O, Cangiano C, Canscino A, De Concilis D, Merli M, Stortoni M, Giunchi G, Capocaccia L.: Branched chain aminoacid vs lactulose in the treatment of hepatic coma. A controlled study Dig Dis Sci 1982, 27: 927-935.
53. Cerra FB, Cheung NK, Fischer JE, Kaplowitz N, Schiff ER, Dienstag JL, Mabry CA, Leevy CM, Kiernan T: A multicenter trial of branched chain enriched aminoacid infusion (F080) in hepatic encephalopathy (HE) Hepatology 1982, 2, 699 (abst).
54. Wahren, J, Denis J, Desurmont P, Eriksson LS, Escofier JM, Gauthier AP Hagenfeldt L, Michel H, Opolon P. Paris JC, Veyrac M: Is intravenous administration of branched chain amino acids effective in the treatment of hepatic encephalopathy?. A multicenter study. Hepatology 1983,3: 475-480.
55. Michel H, Bories P, Aubin JP, Pomier-Layrargues G. Bauret P, Bellet Herman H. Treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotics with a branched chain aminoacids enriched versus a conventional aminoacids mixture. A controlled study of 70 patients. Liver, 1985, 5: 282-289.
56. Doffel. Interet controversé des acides aminés ramifiés dans le traitement de l'encephalopathie hepatique du cirrhotique. Gastroenterol Clin Biol. 1983.
57. Cuilleret G, Pomier-Layrargues G, Pons F. Cadilhac J. Michel H.: Changes in brain catecolamin levels in human cirrhotic hepatic encephalopathy. Gut 1980, 21: 565-569.
58. Schafer DF, Jones EA: Hepatic encephalopathy and the gammaaminobutyric acid neurotransmitter system. Lancet 1982, i: 18-20.
59. Semialowski A: The effect of intrahippocampal administration of γ aminobutyric acid (GABA) In: Fonnum F, ed Aminoacids as chemical trasmitters. New York: Plenum Press. 1978, 1977-1980.
60. Schafer DF, Fowler JM, Jones EA. Colonic bacteria: a source of γ aminobutyric acid in blood. Proc Soc Exp Med 1981, 167: 301-303
61. Schafer DF, Thakur AK, Jones EA: Acute hepatic coma and inhibitory neurotransmission. Increase in γ aminobutyric acid levels in plasma and receptors in brain. Gastroenterology 1980, 79: 1123.
62. Schafer DF, Waggoner JG, Jones EA: Sera from rabbits in acute hepatic coma inhibit the binding of 3 H-gamma aminobutyric acid to neural membranes Gastroenterology 1980, 70: 1320.
- 62a. Tapia R.: & Aminobutiric acid: Metabolism and biochemistry of synaptic transmission. In Handbook of Neurochemistry Vol.3 Ed.Lajtha A. Plenum Press, New York, 1983.

63. Ferenci P, Schafer DF, Shrager R, Jones EA: Metabolism of the inhibitory neurotransmitter gamma aminobutyric acid in a rabbit model of acute hepatic failure. *Hepatology* 1981, 1: 509.
64. Ferenci P, Haussinger, Meryn S: Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by rat liver. 36th. Annual Meeting. The American Association for the Study of liver diseases. 1985.
65. Horowitz M, Schafer DF, Molnar P: Blood brain barrier changes in acute hepatic encephalopathy. *Pediatr Res.* 1984 15: 706.
66. Baraldi M, Zeneroli M.L: Experimental hepatic encephalopathy: changes in the binding of gamma-aminobutyric acid. *Science*, 1982, 276: 427-429
66. Barrios M, Zeneroli HL: Experimental hepatic encephalopathy: changes in the binding of gamma aminobutyric acid. *Science*, 1982, 216: 427 439.
67. Foyler JM, Schafer DM,:A mechanism for the increased sensitivity to benzodiazepines in hepatocellular failure: evidence from an animal model. *Gastroenterology* 1981, 80: 1359.
68. Zeneroli ML, Iuliano E, Racagni G, Baraldi M: Metabolism and brain uptake of gamma-aminobutyric acid in galactosamine induced hepatic encephalopathy in rats. *J Neurochem* 1982, 38: 1219-1222.
69. Baraldi M: Blood brain barrier permeability to gamma-aminobutyric acid in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1985, 5: 343-344.
70. Baraldi M. Zenerolli ML: Chronic elevation of brain gamma-aminobutyric acid induces a gamma-aminobutyric acid and dopamine receptor change opposite to that described in hepatic encephalopathy. 36th Annual Meeting. The American Association for the Study of Liver diseases 1985.
71. Rikkers L, Jenko P. Rudman D. Friedes D; Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relation ship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978, 75: 462-469.
72. Conn HO: Trailmaking and numbers connection tests in assessment of mental state in portal systemic encephalopathy *Am J Dig Dis* 1977,22: 541-550.
- 72a. Diaz-Muñoz M, Tapia R: Regional Brain GABA metabolism and release during hepatic coma produced in rats chronically treated with carbon tetrachloride. *Neurochem Res* 1987 in press,

73. Uribe M: Encefalopatía hepática. En temas selectos de hepatología Wolpert E. y Kershenobich D. eds. Cap 5 pp. 83-93. Editorial Interamericana. México 1983.
74. Juneja L. Yovic A: Hepatic decerebration. *Neurology* 1972, 22: 537-539.
75. Conn HO: Asterixis in non hepatic disorders. *Am J Med* 1960, 29: 647-661.
76. Leavitt S, Tyler H.R: Studies in asterixis. *Arch Neurol* 1964 10: 360-368.
77. Conomy JP, Swash M: Reversible decerebrate and decorticate postures in hepatic coma. *N. Engl J Med* 1968, 278, 876-879.
78. Parsons-Smith BH, Summerskill WHJ, Dawson AM, Sherlock S: The electroencephalograph in liver disease. *Lancet* 1957 ii, 867-871.
79. Yaar I. Shapiro MB, Pottala EW: Spectral analysis of the EEG in hepatic encephalopathy treated with levodopa. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* 1981; 52:617-625.
80. MacGillivray BB: The EEG in liver disease. In McGillivray BB ed *Handbook of EEG and Clinical neurophysiology* Vol. 15: Amsterdam Elsevier, 1976, 15c 26-50.
81. Chiappa KH, Ropper AH: Evoked potentials in clinical medicine *N Engl J Med* 1982, 306: 1140-1150.
82. Purpura DP: Intracellular studies of synaptic organizations in the mammalian brain In Pappas GD, Purpura DP, eds. *Structure and function of synapses*. New York: Raven, 1972, 257-302.
83. Schafer DF, Pappas SE, Brody LE, Jacobs R, Jones EA.: Visual evoked potentials in a rabbit model of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1984, 86: 540-545.
84. Zenerolli ML, Pinelli G, Gollini G, Penne A, Messori E, Zani G, Ventura E: Visual evoked potential: a diagnostic tool for the assesment of hepatic encephalopathy. *Gut* 1984, 25: 291-299.
85. Uribe M: Absorción y disponibilidad biológica de las drogas. *Rev. Gastroenterol Mex.* 1977, 42: 2-8.
- 85a. Huerta E, García Compeán D., Uribe M.; Visual Evoked potentials in the diagnosis of Preclinical hepatic encephalopathy. (Abstract) *Gastroenterology*, 1987. (In press)

86. Oster JR: Acid base homeostasis and liver disease. In Epstein M. Ed. The kidney in liver disease 2nd ed. Elsevier biomedical. New York 1983, 147-182.
87. Summerskill WHJ, Wolfe SJ, Davidson CS: The management of hepatic coma in relation to protein withdrawal and certain specific measures. Am J Med 1957: 256, 1030-1035
88. De Meo AN, Andersen BR: Defective chemotaxis associated with serum inhibition in cirrhotic patients. N Engl J Med 1972, 286: 735-740.
89. Conn HO: Spontaneous bacterial peritonitis. Multiple revisitations. Gastroenterology 1976, 70: 455-457.
90. Drayna C J, Titcomb CP, Varma RR, Soergel KH: Hyperammonemic encephalopathy caused by infection of neurogenic bladder N. Engl J. Med 1981, 766-768.
91. Silen W, Harper HA, Mawdsley DL.: Effect of antibacterial agents on ammonia production within the intestine. Proc. Soc Exp. Biol. 1985, 88: 138-140.
92. Pirotte J, Guffens JM, Devos J.: Comparative study of basal ammonemia and of oral induced hyperammonemia in chronic portal systemic encephalopathy treated with neomycin, lactulose, and association of neomycin and lactulose. Digestion 10: 435-444, 1979.
93. Najarian JS, Jew J, Dakin RL, Harper HA, Quinnett CM, McCorkle HJ: Control of ammonia production in the colon with neomycin enema Arch. Surg 1959, 78: 844-850.
94. Greenberg LH, Momary H: Audiotoxicity and nephrotoxicity due to orally administered neomycin. JAMA 1965, 194:237-243.
95. Jacobsen ED, Prior JT, Falcon WW: Malabsorptive syndrome induced by neomycin. J Lab Clin Med. 1960, 56: 245-250.
96. Harper HA: Review of Physiological chemistry 16th Ed. Lange, Cal. EUA pp. 253-279, 1977.
97. Pomare EW, Brach WJ, Cummings JH: Carbohydrate fermentation in the human colon and its relation to acetate concentrations in the blood. J Clin Invest, 1985, 75: 1448-1454
98. Cummings JH: Short chain fatty acids in the human colon. Gut, 1981, 22: 763-779.

99. Bircher J, Haemmerli UP, Traberte: The mechanism of action of lactulose in portal systemic encephalopathy. Non-ionic diffusion of ammonia in the canine colon. *Rev. Fr. Etud. Clin Biol.* 1971, 16: 352-356.
- 99a. Weber FL: The effect of lactulose on urea metabolism and nitrogen excretion in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1979, 77: 518-523.
100. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO: Neomycin-sorbital and lactulose in the treatment of acute portal systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1978, 23: 398.
101. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR: Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal systemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1977, 72: 573.
102. Dahlquist A, Gryboski, JD: Inability of the human small intestinal lactase to hydrolyse lactulose. *Biochem Biophys Acta* 1965, 110: 635-663.
103. Lisker R, López Habib G, Deltabut M: Lactase deficiency in a rural area of México. *Am J Clin Nutr.* 1974, 27: 756-759.
104. Lisker R. López Habib G, Mora MA: Correlation in the diagnosis of intestinal lactase deficiency between the radiological method and the lactose tolerance test. *Rev. Invest Clin (Méx.)* 1975, 21: 1-5.
105. Vince A. Dawson AM: Ammonia production by intestinal bacteria. *Gut*, 1973, 23: 171-177.
106. Uribe M, Márquez MA, García Ramos G., Escobedo V. Murillo H., Guevara L. Lisker R.: Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactose in lactase deficient patients. *Dig Dis Sci* 1980, 25: 924-928.
107. Uribe M, Berthier JM, Lewis M, Mata J., Sierra JG, García Ramos G., Acosta JR. Dehesa M, Galvan E, Alvarez S.: Lactose enemas plus placebo tablets vs neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1981, 81: 101-106.
108. Bircher J. Bührer M. Franz K, Van Velthuisen JA: Erstemalige Anwendung Van Lactitol In Der Behandlung De Porto-Systemischen Encephalopathie. *Schweiz Med Wochehschr.* 1982, 112: 1306-1307.
- 109 Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP, Mundo F., Zapata L., Gil S. García Ramos G.: Acidifying enemas (lactitol and Lactose) versus non acidifying enemas (tap water) to treat acute portal systemic encephalopathy. A double blind randomized controlled clinical trial. *Dig Dis Sci* 1987. In Press.

110. Lanthier PL, Morgan MY: Lactilol in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: an open comparison with lactulose. *Gut*, 1985, 26: 415-420
111. Stefanini M, Hetherington EN: levodopa in hepatic failure. *JAMA* 1972, 220: 1247-1248.
112. Abramsky O, Goldschidt Z: Treatment and prevention of acute hepatic encephalopathy by intravenous Levodopa. *Surgery* 1974, 75, 183-193.
113. Michel H, Solere M, Granier P, Cauvet G, Bali JP, Pons F, Ballet-Herman H: Treatment of cirrhotic hepatic encephalopathy with L-DOPA. A controlled trial. *Gastroenterology* 1980, 79: 207-211
114. Uribe M, Farca A, Márquez MA, García Ramos G, Guevara L., Briones A, Gil. S: Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with bromocriptine. *Gastroenterology* 1979, 76: 1347-1351.
115. Uribe M, García Ramos G, Ramos M, Valverde C., Márquez MA, Farca A. Guevara L: Standard and higher doses of bromocriptine for severe chronic portal. Systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1983, 78: 517-522.
116. Freund H, Dienstag J, Lehrich S, Yoshimura N. Bradford RR, Rosen H. Atamian S, Slemer E. Halroyde J Fischer JE: Infusion of branched chain enriched aminoacid solution in patients with hepatic encephalopathy *Ann Surg* 1982, 196: 209-214.
117. Gabuzda GS: Nutrition in liver disease. Practical considerations. *Med Clin North Am.* 1979, 56: 6
118. Okada A, Ikeda Y, Ytakura T: Treatment of hepatic encephalopathy with a new parenteral aminoacid mixture. *J Parent Ent Nutr* 1978, 2: 42A
119. Reiter HJ, Bode JCH: Parenteral application of a special aminoacid solution in the treatment of severe hepatic encephalopathy. *Z. Gastroenterol* 1978, 7: 457-464.
120. Striebel JP, Holm E, Lutz H: Parenteral nutrition and coma therapy with aminoacids in hepatic failure. *J Parent Ent. Nutr.* 1979, 3: 240-246.
121. Watanabe A, Takesue A. Higashi T: Serum aminoacids in hepatic encephalopathy, effects of branched chain aminoacid on serum aminogram. *Acta hepatogastroenterol* 1979, 26: 346-357.

122. Horst D, Grace M, Conn HO, Schiff E, Schanker S, Viteri A, Zaw D, Atterbury CE: Comparison of a dietary protein with an oral, branched chain enriched aminoacid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Hepatology*, 1984, 4: 279-87.
123. Ericksson LS, Persson A, Wahren J: Branched chain aminoacids in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Gut*, 1982, 23: 801-806.
124. Walker S, Gotz R, Czygan P, Stiehl A, Lanzinger G, Sieg A, Readesch R, Komerecl B: Oral ketoanalogs of branched chain aminoacids in hyperammonemia in patients with cirrhosis of the liver. A double blind cross-over study. *Digestion* 1982, 24: 105-111.
125. McGhee A, Henderson JM, Millikan WJ, Bleier JC, Vogel R, Kasotny M, Rudman O: Comparison of the effects of hepatic aid and a casein modular diet on encephalopathy, plasma aminoacids and nitrogen balance in cirrhotic patients. *Ann Surg*, 1983, 197: 288-293.
126. Fassel JM, Conn HO: An Analysis of the causes and prevention of hepatic coma. *Gastroenterology*, 1972, 62:191.
127. Uribe M, Márquez MA, García Ramos G, Ramos-Urbe MH, Vargas F, Villalobos A., Ramos C: Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with vegetable and animal protein diets. *Dig Dis Sci*, 1982, 27: 1109-1116.
128. Greenberger NJ, Carley J, Schenker S, Bettinger F, Stamnes C, Beyer P: Effect of vegetable and animal protein diets in chronic hepatic encephalopathy. *Am J Dig Dis*, 1977, 22: 845-855.
129. De Bruijn KM, Blendis LM, Zilm DH, Carlen PL, Anderson GH: Effect of dietary protein manipulations in subclinical portal-systemic encephalopathy. *Gut*, 1983, 24: 53-60.
130. Kershavarzian A, Merck J, Sutton C, Emery VM, Hughes EA, Hodgson HJ.: Dietary protein supplementation from vegetable sources in the management of chronic portal systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1984, 79: 945-949
131. Shaw S, Worner JM, Lieber CS: Comparison of animal and vegetable protein sources in the dietary management of hepatic encephalopathy *Am J Clin Nutr* 1983, 24:53-60.

132. Uribe M, Dibildox M, Malpica S, Guillermo E, Villalobos A., Nieto L, Vargas F, García Ramos G: Beneficial effect of vegetable protein diet supplemented with Psyllium plantago in patients with hepatic encephalopathy and Diabetes Mellitus. Gastroenterology 1985, 88: 901-907.
133. Max J.L.: Amaranthus a comeback for the food of the Aztecs? Science USA 1977, 198: 4312.
134. Sánchez Marroquin A: Potencialidad agroindustrial del amaranto. Centro de Estudios Económicos y Sociales del Tercer Mundo. México 1980.
135. Report of an Ad Hoc Panel of the Advisory Committee on Technology for International Development office of Internal Affairs National Research Council Amaranth. Modern prospects for an Ancient Crop. National Academy Press. Washington DC 1984.
136. Becker R, Wheeler EL, Stafford E, Grosjean OK, Betschart AA, Saunders RM: A compositional study of amaranth grain. J. Food Scie. 1981, 46: 1175-1180.
137. Abdi H, Sahib MK: Distribution of lysine in different legumes and some species of amaranthus seeds. J. Food Scie and Technol, 1976, 13: 1-3.
138. Kauffman SC, Wagoner HP: Grain amaranth: An overview of research and production methods. New Crops Department Rodale Research Center, Rodale Press, Inc. 1984.
139. Betschart AA, Irving DW, Shepherd AD, Saunders RM: Amaranthus cruentus: Boiling characteristics, distribution of nutrients within seed components, and the effects of temperature on nutritional Quality. J Food Scie 1981, 46: 1181-1187.
140. Necoechea MH, Camacho CSL, Pérez Gil RF: Elaboración de una pasta para sopa a base de alegría (Amaranthus Leucocarpus). Tecnología de los alimentos. (Méx.) 1982, 17: 12-24.

141. Patek AJ: Alcohol, malnutrition and alcoholic cirrhosis. Am J Clin Nutr 1979, 32: 1304-1312.
142. Mezey E.: Liver disease and nutrition. Gastroenterology 1978, 74: 770-783.
143. Campollo O: Efecto de los enemas de lactosa sobre el transporte intestinal de electrolitos, pH colónico y concentraciones de amonio en sangre. Tesis de maestria UNAM. 1985.
144. Hernández M. Chávez A. Bourges H: Valor nutritivo de los alimentos Mexicanos. Publicaciones de la Div. de Nutrición 7a. Ed. INNSZ México, 1977.
145. Pérez Hidalgo C: Encuestas nutricionales en México. Div. de Nutrición. INNSZ. Conacyt-Pronal. México 1976.
- 146 Parsons-Smith BC, Summerskill WHJ, Dawson AM. The electroencefalograph in liver disease: Lancet 1974, 28: 201-207.
147. Vargas F. Maldonado H, Uribe M: Pruebas psicométricas: Su utilidad en el paciente con encefalopatía. Rev. Gastroenterol. Méx. 1981, 46: 254.
148. Hill D. Burnworth L, Skea W. Pfeifer R: Quantitative HPLC analysis of plasma aminoacids as orthophataldialdehyde/ethanethiol derivations J. Liq. Chrom. 1982, 5: 2369-2393.
149. Hill DW, Walters FH, Wilson TD, Stuart JD: High performance liquid chromatographic determination of aminoacids in the pico mole range Anal Chem. 1971, 51: 1338.
150. Zenerolli ML, Ventura E, Baraldi M: Visual evoked potentials in encephalopathy induced by galactosamine, ammonia, dimethyl disulphide and octanoic acid. Hepatology, 1982 2: 532-538.
151. Frisancho R: New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. Am J Clin Nutr. 1984, 40: 808-819.
152. Casillas Vargas : Archivos de Investigación México (México) Vol. II No.1 1980.
153. Hillerr A. Plazin J, Van Slyke D. Biol Chem 1948, 176: 1421.
- 153a. Heymsfield SB., McManus C., Smith J., Stevens V, Nixon DW: Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone free arm muscle area. Am J Clin Nutr 1982: 36, 680-690.

154. Weber FL, Minco D, Fresard KM, Banwell JG: Effects of vegetable diets on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1985, 89:538-544.
155. MÜting D, Parisoara A, Baum G, Flashuff HJ, Bucsis L: The role of protein metabolism in 204 liver cirrhotics with and without hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterol.* 1986, 33: 66-70.
156. Rudman D, Galambos JT, Smith RB, Salam AA, Warren D: Comparison of the effect of various aminoacids upon the blood ammonia concentration of patients with liver disease. *Am J Clin Nutr.* 1973,26: 916-925.
157. Report of the Expert Advisory Committee on Dietary fibre. Canada: Health and Welfare, 1985:7.
158. Marcos F, Baez F: Fibra vegetal en la dieta. *Rev. Tecnol. Aliment (Méx.)* 1981, 5: 22-23.
159. Connell AM: Dietary Fiber. In: physiology of the gastrointestinal tract. Ed by L.L. Johnson. Raven Press. New York. 1981, 1291-1299.
160. Cummings JH: Cellulose and the human gut. *Gut* 1984, 25: 805-810.
161. Southgate DAT: The chemistry of dietary fiber. In Spiller GA, Amen RJ eds. *Fiber in human nutrition*. New York: Plenum Press, 1976, 31:72.
162. Blackburn NA, Redfern JS, Jarjis H: The mechanism of action of guar gum in improving glucose tolerance in man. *Clin Scie* 1984; 66: 329-336.
163. Jenkins DJA, Gassull MA, Leeds AR.: Effect of dietary fiber on complications of gastric surgery: Prevention of post prandial hypoglycemia of pectin. *Gastroenterology* 1977, 73: 215.
164. McCance RA, Prior KM, Widdowson EM: A radiological study of the rate of passage of brown and white bread through the digestive tract of man. *Br J Nutr* 1953, 7: 98-104.
165. Anderson JW, Chen WJL: Plant fiber--carbohydrate and lipid metabolism. *Am J Clin Nutr* 1979, 32: 346-363.
166. Anderson JW. Fiber and Health: An overview. *Am J Gastroenterol* 1986, 81: 892-897.
167. Flourie B, Vidor N, Florent CH: Effect of pectin on jejunal glucose absorption and unstirred layer thickness in normal men. *Gut* 1984. 25: 936-941.

168. Isaksson G, Lundquist I, Ihse I: Effect of dietary fiber on pancreatic enzyme activity in vitro. *Gastroenterology* 1982 82: 918-924.
169. Wolever TMS, Cohen Z, Thompson LV, Thorne MJ, Jenkins MJA, Prokipchuck EJ, Jenkins DJA: Ileal loss of available carbohydrate in men: Comparison of a breath hydrogen method with direct measurements using a human ileostomy model. *Am J. Gastroenterol* 1986, 81: 115-122.
170. Fleming SE, Marthinsen D, Kuhnlein H: Colonic function and fermentation in men consuming high fiber diets. *J Nutr* 1983, 113: 2535-2544.
171. Anderson H, Levine AS, Levitt MD: Incomplete absorption of the carbohydrate in all purpose wheat flour. *N Engl J Med* 1981, 304: 891-892.
172. Prins RA: In Clarke RTJ, Bauchop eds. *Microbial ecology of the gut*. London: Academic Press, 1977: 185.
173. Oh MS, Phelps KR, Traube M, Barboza-Saldivar JL, Boxhill C, Carroll HJ: D-Lactic acidosis in man with the short bowel syndrome. *N Engl J Med* 1979, 301: 249-252.
174. Levitt MD: Volume and composition of human intestine gas determined by means of an intestinal washout technique. *N. Engl J Med* 1971, 184: 1394-1398.
175. Cummings J: Fermentation in the human large intestine: evidence and implications for health. *Lancet*, 1983, 2: 1206-1209.
176. Anderson JW, Bridges SR: Short-chain fatty acid fermentation products of plant fiber affect glucose metabolism of isolated rat hepatocytes. *Proc. Soc Exp Biol Med* 1984, 177: 372-376.
177. Stephn AM, Haddad AC, Phillips SF: Passage of carbohydrate into the colon. Direct measurements in humans. *Gastroenterology* 1983, 85: 589-595.
178. Fuchs HM, Durfman S, Floch HM: The effect of dietary fiber supplementation in man. II alteration of fecal physiology acid bacterial flora. *Am J Clin Nutr.* 1976, 29: 1443-1447.
179. Vince A, Killingley M, Wrong OM: Effect of lactulose on ammonia production in a fecal incubation system. *Gastroenterology* 1978. 74: 544-549.

180. Demiane C, Remesy C: Urea recycling and ammonia absorption in vivo in the digestive tract of the rat. *Ann Biol. Anim Biochem Biophys*, 1979, 19: 929-935.
181. Fleming LL, Ed. D, Floch MH: Digestion and absorption of fiber carbohydrate in the colon. *Am J Gastroenterol*, 1986, 81: 507-511.
182. Anderson JW, Bryant CA: Dietary fiber: diabetes and obesity. *Am J Gastroenterol* 1986, 81: 898-906.
183. Jenkins DJA, Jenkins A, Wolever TMS, RAO AV, Thompson LV: Fiber and starchy foods: Gut function and implication in disease. *Am J Gastroenterol* 1986, 81: 920-930.
184. Van Dokkum W, Westra A, Loyken R, Hermus JJ: The effects of a high animal and a high vegetable protein diet on mineral balance and bowel function of young men. *Br J Nutr* 1986, 56: 341-348.
185. Anderson H, Levine AS, Levitt MD: Incomplete absorption of the carbohydrate in all purpose wheat flour. *N Engl J Med* 1981, 304: 891-892.
186. Jenkins DJA, Thorne MJ, Camelon K: Effect of processing on digestibility and the blood glucose response: a study of lentils. *Am J Clin Nutr* 1982, 1093-1101.