

56
27



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

SEMINARIO DE FARMACIA HOSPITALARIA
Y COMUNITARIA

"Nutrición Parenteral
en pacientes con Insuficiencia Hepática"

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE .
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A
MARTHA ELENA RODRÍGUEZ FERMÁN

Asesor: Q.F.B. Ricardo Oropeza Cornejo

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO,

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

271755



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

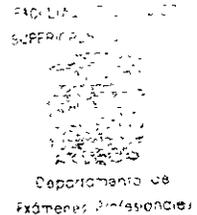
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



VERDAD NACIONAL
AUTONOMIA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:
" Nutrición Parenteral en pacientes con
Insuficiencia Hepática".

que presenta la pasante: Martha Elena Rodríguez Fermán
con número de cuenta: 9452159-1 para obtener el Título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 8 de Noviembre de 1998.

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
I	QFB Ma. Eugenia R. Posada Galarza	<i>[Firma]</i>
II	M.enF.C. Beatriz de J. Maya Monroy	<i>[Firma]</i>
III	QFB Ricardo Oropeza Cornejo	<i>[Firma]</i>

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

A los profesores:

Que durante toda la carrera nos transmitieron sus valiosos conocimientos, para darnos una correcta formación como profesionistas.

A mi asesor:

QFB Ricardo Oropeza Cornejo. Gracias por el apoyo que he recibido durante el transcurso de este trabajo.

Al Dr. Ricardo Santiago:

Gracias por compartir no solo sus conocimientos, sino también su amistad.

Martha.

A mi mamá Ma. Elena:

A quien quiero mucho y doy las gracias por todo ese cariño que siempre he recibido, porque sé que en todo momento puedo contar contigo, gracias por todo el apoyo que me has brindado; y sobre todo porque me has enseñado a sonreír y no doblegarme ante nada.

A mi papá José:

De quien siempre he recibido cariño y comprensión, tu me has enseñado que todo por muy difícil que parezca siempre puede lograrse con empeño y dedicación, gracias por todo el apoyo y confianza que me has brindado.

A mis hermanos José Luis y Patricia:

La felicidad que siento al haber logrado este objetivo es tan inmensa porque tengo la dicha de poder compartirlo con ustedes. Los quiero mucho.

A Augusto:

Para ti, por ser como eres tan especial, y por todos aquellos momentos que hemos compartido, gracias porque sin tu ayuda no habría sido posible. Te quiero.

A mi familia:

Gracias por compartir conmigo la satisfacción de ver realizada una de mis más grandes ilusiones.

A mis amigas:

Nancy, Karina y Rocío. Que pronto ha pasado el tiempo y ojalá que el mismo nos permita seguir con esta amistad, gracias por compartir conmigo este momento y por el apoyo que me brindaron en el desarrollo de mi carrera profesional.

A mis primos:

Alan , Carlitos , Diego , Arturo , Paola , Olav , Fabiola , Claudia, Ricardo y Cristian , con quienes he convivido estos últimos años, como un estímulo en su vida futura profesional. Los quiero mucho.

Martha.

INDICE

Páginas

Objetivo General

Introducción i

CAPÍTULO 1 Generalidades

1.1 Antecedentes

1.1.1 Breve Historia de la Nutrición Parenteral 1

1.2 Nutrición Parenteral

1.2.1 Definiciones	3
1.2.2 Indicaciones	3
1.2.3 Contraindicaciones	4
1.2.4 Complicaciones	4
1.2.5 Tipos de nutrición parenteral	4
1.2.6 Requerimientos:	
1.2.6.1 Agua	5
1.2.6.2 Energía	5
1.2.6.3 Carbohidratos	5
1.2.6.4 Lípidos	6
1.2.6.5 Proteínas:	6
1) Soluciones estándar	6
2) Soluciones en patologías específicas	6
1.2.6.6 Electrolitos	6
1.2.6.7 Vitaminas	7

CAPÍTULO 2

Nutrición Parenteral en pacientes con insuficiencia hepática

2.1 Anatomía y Fisiología del Hígado

2.1.1 Anatomía	9
2.1.2 Funciones hepáticas	14
2.1.3 Metabolismo de los carbohidratos	15
2.1.4 Metabolismo de los lípidos	16
2.1.5 Metabolismo de las proteínas	16

2.2 Metabolismo de los aminoácidos

2.2.1 El NH_4^+ incorpora los aminoácidos vía glutamato y glutamina	17
2.2.2 Las transaminasas catalizan la interconversión reversible de α - aminoácidos y α - cetoácidos	18
2.2.3 Aminoácidos no esenciales que se sintetizan directamente a partir de intermediarios clave del metabolismo central	19
2.2.4 Formación de tirosina a partir de fenilalanina	21
2.2.5 Vías para la síntesis de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina, valina)	22
2.2.6 Intermediarios en la biosíntesis de aminoácidos aromáticos	23
2.2.7 Los aminoácidos son precursores de numerosas biomoléculas	24
2.2.8 Degradación de aminoácidos	24
2.2.9 Destino de los esqueletos de carbono	25

2.3 Insuficiencia Hepática

2.3.1 Breve introducción a cerca de el papel del soporte nutricional parenteral en la insuficiencia hepática.....	27
2.3.2 Insuficiencia hepática	27
2.3.3 Insuficiencia hepática grave	28
2.3.4 Insuficiencia hepática crónica	29

2.4 Alteraciones Metabólicas en la Insuficiencia Hepática 29

2.5 Encefalopatía Hepática

2.5.1 Definiciones 33

2.5.2 Patogénesis de la encefalopatía hepática 34

 2.5.2.1 Alteraciones en la barrera hematoencefálica.. 36

2.5.3 Etiología de la encefalopatía hepática 36

 2.5.3.1 Amoníaco 37

 2.5.3.2 Metionina - Mercaptanos 38

 2.5.3.3 Acidos grasos 38

 2.5.3.4 Desequilibrio plasmático de aminoácidos 39

 2.5.3.5 Teoría de los falsos neurotransmisores 40

2.6 Tratamiento Nutricional en la insuficiencia Hepática

2.6.1 Soluciones disponibles 47

2.6.2 Estudios representativos realizados con soluciones
 enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada .. 50

Análisis 53

Conclusiones 56

Referencias 57

**OBJETIVO
GENERAL**

“ Llevar a cabo la revisión bibliográfica y hemerográfica a cerca de el tipo de soporte nutricional parenteral disponible para pacientes con insuficiencia hepática”

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano no es una entidad estática, continuamente hay síntesis tisular por lo que proveer de nutrientes, soporte nutricional, se considera parte de una terapia habitual en el paciente que no puede comer. Dicho soporte es la clave que finalmente llevará a el paciente a un estado de salud favorable y como terapia contempla dos objetivos primordiales, que son: el corregir y evitar el desarrollo de la malnutrición existente, sobre todo en los casos de alteraciones bioquímicas y metabólicas tales como la insuficiencia hepática.

La manera de lograr estos objetivos es mediante el soporte nutricional que principalmente se ajuste a las necesidades de dichos pacientes, y el soporte que más se adecua a esta situación es el parenteral, en base a soluciones enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada: estos preparados promueven un balance entre las concentraciones de aminoácidos de cadena ramificada y aminoácidos aromáticos en plasma.

El uso de este tipo de formulaciones ha venido a causar polémica sobre todo a finales de los años 80's, debido a la verdadera utilidad de estos preparados, sin embargo a lo largo de este trabajo se discutirá y se mencionará este punto de vista tan radical.

Cuando hablamos de nutrición parenteral en la insuficiencia hepática deben tomarse en cuenta varios factores tales como: si el suministro de calorías, proteínas y micronutrientes es el adecuado para la regeneración del hepatocito, así como, si existe mejoría en el metabolismo hepático y en el estado nutricional. Sin embargo, el problema mayor al que se enfrenta la nutrición parenteral es el suministro de proteínas, ya que en la mayoría de los casos existe intolerancia a las mismas. Es por ello que el apoyo proteico por desgracia continúa siendo un enigma de gran preocupación para los clínicos que manejan a estos enfermos.

De cualquier modo, los avances dentro de esta área no se hacen esperar y un sin número de investigadores prueban día con día los requerimientos calculados proteicos en este tipo de pacientes con el fin de proporcionar la cantidad exacta de estos elementos.

Así mismo, el papel que juega el Químico Farmacéutico Biólogo dentro de el área de la nutrición parenteral se enfoca hacia la preparación, dispensación, control de calidad y seguimiento de las mezclas intravenosas y la nutrición artificial, antes y durante su administración al paciente.

El trabajo pretende reunir conceptos actualizados, a través de una revisión bibliográfica y hemerográfica para la asistencia nutricional de pacientes con insuficiencia hepática, proporcionando así una orientación práctica. Su finalidad será cumplida en la medida que sea útil para un correcto enfrentamiento terapéutico, procurando la mejoría de el paciente en todo momento

1.1.1 Breve Historia de la Nutrición Parenteral

Desde sus orígenes, el ser humano, al igual que los demás animales, ha tenido como necesidad primordial la nutrición. No obstante, a diferencia de los animales, el ser humano ha hecho de los alimentos, de su preparación y su consumo un medio por el que se expresan las diversas culturas. Fue Herodoto, historiador griego del siglo V a. de J.C., el primero en referir que los antiguos egipcios usaban enemas nutrientes para “preservar su salud” como parte de sus costumbres (32).

Claudio Galeno, el último médico de la Antigua Grecia, consideró, basado en sus experimentos, que una vez formado el quilo en el estómago y en el intestino, era recolectado por pequeñas venas que constituían la vena porta. En el hígado el quilo sufría “cocción” que lo libraba de sus impurezas, las cuales pasaban a la “vejiga de la bilis”, al bazo y al riñón.

Un gran salto al siglo XVII; el anatomista Andrés Vesalio describió que la sangre se propagaba por las arterias a partir del corazón (32).

Primeros Intentos

- En 1622 Richard Lower, describió la aplicación de soluciones IV y transfusiones sanguíneas en animales.
- 1656, Sir Christopher Wren, fue el primero en introducir vinagre y vino en las venas de perros, para lo cual usó una pluma de ganso atada a una vejiga de cerdo.
- 1667 Jean Baptiste Denis, médico de Luis XIV, transfundió sangre de borrego a tres voluntarios. Uno de ellos falleció.
- 1818 James Blundell transfundió sangre de ser humano a ser humano por 1ª vez.
- 1831 Thomas Latta fue el primero en administrar soluciones con sal
- 1887 Woodyatt, demostró que era posible administrar en seres humanos 0.9g de glucosa por kilogramo de peso corporal, sin producir glucosuria

Los últimos cincuenta años

- 1910, Einhorn inició lo que sería la nutrición enteral propiamente dicha, al colocar en el extremo distal de una sonda para llevarla hasta el duodeno y depositar el alimento en el intestino.
- 1945, Zimmerman sugirió el uso de catéteres de polipropileno colocados en forma central y que flotaran en la vena cava.
- 1967 Stanley Dudrick y su profesor J. Rhoads, escribieron sobre lo que denominaron “hipernutrición intravenosa”. Usaron como principal sustrato la glucosa.
- 1970 Scribner introdujo el concepto de “nutrición en casa”
- 1973 En México la nutrición artificial se introduce gracias al doctor Alberto Villazón en las unidades de cuidados intensivos. Ize Lamache fundó el primer servicio de hipernutrición.

Nutrición Parenteral en Pacientes con Insuficiencia Hepática

- 1980 Surge controversia de la verdadera utilidad del apoyo nutricional en padecimientos específicos como insuficiencia renal y hepática.
- Década de los 80's , se emplearon soluciones ricas en aminoácidos de cadena ramificada.
- Finales de 1980 y principios de 1990 existen dos campos de renovado interés para la nutrición artificial. El primero se centró en la importancia de la nutrición a través del tubo digestivo y su efecto para disminuir la respuesta metabólica al traumatismo y translocación bacteriana. El segundo campo fue la inmunomodulación, la cual ofrece la posibilidad de disminuir el catabolismo que todavía presentan enfermos graves como aquellos con SIDA, pancreatitis y cáncer.
- El desarrollo de la Biología Molecular en la nutrición abrirá un nuevo panorama en la nutrición artificial en el futuro.

Todavía quedan muchas incógnitas respecto al metabolismo del enfermo grave y de los medios por los cuales la nutrición artificial puede apoyar en su tratamiento. Sin embargo, se cuenta con los sólidos cimientos del rigor científico y de la experiencia acumulada, sobre todo en los últimos 25 años, para seguir adelante en este campo fascinante y prometedor (32)

Pioneros en Nutrición Parenteral (21)

Nombre	Principal Contribución
D.P. Cuthbertson	Respuesta metabólica al trauma
R. Elman	Administración en forma exitosa por la vena de proteína hidrolizada
A. Wretling	Producción de la primera emulsión grasa bien tolerada por vía parenteral
S. Dudrick	Administración de soluciones hipertónicas de nutrientes a nivel de vena cava por acceso subclavio
D. Wilmore	Moderna metodología del empleo de NP
J. Roads	Empleo de factores tróficos y hormonas complementario a NP
H. Vars	Interrelaciones entre nutrición e infección
N. Scrimshaw	Metabolismo de glucosa en NP
R Wolfe	NP en trauma, sepsis y falla multiorgánica
J Siegel	
G. Clowes	
F. Cerra	
G. Blackburn	Malnutrición hospitalaria
B. Bistrian	
J. Fisher	NP en falla hepática
J. Rombeau	NP y falla intestinal
V.K. Babayan	Nuevas emulsiones de lípidos para NP
J.E. Kinsella	Inmunomodulación a través de emulsiones de lípidos para NP
A. Cerami	Nuevos moduladores metabólicos en shock e inflamación

1.2 Nutrición Parenteral

1.2.1 Definiciones

- ◆ Término genérico que se refiere a nutrientes provistos por rutas distintas del tracto gastrointestinal, en general a través del sistema circulatorio ⁽²¹⁾.
- ◆ Administración por vía intravenosa de todos los elementos necesarios para mantener la supervivencia e incluso facilitar la reparación y crecimiento tisular en aquellos pacientes que por diversas causas la vía digestiva no puede ser utilizada.
- ◆ Es el soporte usado para nutrir a pacientes quienes ya están malnutridos o tienen el potencial para desarrollar malnutrición y quienes no son candidatos para soporte enteral ⁽¹⁾.

1.2.2 Indicaciones

La indicación para NPT es la falta de disponibilidad de la vía entérica, ya sea para la alimentación voluntaria o para el suministro involuntario de nutrimentos por sonda entérica ⁽⁸⁾. Se utiliza para nutrir a pacientes que se encuentran previamente malnutridos o que potencialmente pueden desarrollar una malnutrición y que no tienen un tracto gastrointestinal útil, o parcialmente útil ⁽²⁷⁾.

La nutrición parenteral está indicada en aquellos casos en que la vía enteral ⁽²¹⁾:

- a) No puede o no debe ser utilizada y se va a producir un deterioro nutricional importante.
- b) No es adecuada para mantener o restablecer un buen estado nutricional necesario en una circunstancia determinada.
- c) En aquellas patologías que requieren fórmulas especiales de nutrición parenteral.

Así mismo para ⁽⁸⁾:

- d) Cuando las vías gastrointestinales estén obstruidas, que se hayan sujetado a una ablación quirúrgica o que, no funcionen o sean inaccesibles para los nutrimentos.
- e) Estado catabólico intenso
- f) La ingestión bucal puede estar contraindicada en el tratamiento de vías gastrointestinales alteradas.

Otros (2):

- g) Enfermos con cáncer
- h) Insuficiencia renal aguda
- i) Insuficiencia hepática, la NPT debe ser usada en el sujeto nutricionalmente alterado que no tolera las dietas enterales ni aún las fórmulas especiales.
- j) Apoyo para pacientes con pancreatitis grave, entre otros.

Resumiendo en una forma simple las indicaciones serían: el que NO PUEDE, el que NO DEBE, el que no quiere COMER o bien el que no come lo suficiente (27).

1.2.3 Contraindicaciones

Situaciones clínicas en donde la NPT no debe ser utilizada (2):

- a) Pacientes con tracto gastrointestinal funcional y utilizable, si hubiese obstrucción proximal como en el esófago, estómago o duodeno, podrán colocarse sondas de alimentación enteral distales a la obstrucción para permitir la alimentación
- b) Pacientes con enfermedad terminal debido a su enfermedad primaria y aquellos en coma irreversible excepto los mantenidos con vida en espera de trasplante de un órgano.
- c) Cuando los riesgos de la NPT se considera que exceden a los beneficios potenciales.

1.2.4 Complicaciones

Las complicaciones se pueden categorizar en 4 grupos (1):

- 1) **Mecánicos o técnicos.** Involucra catéteres, bombas y otros aparatos para su administración.
- 2) **Infeciosos.** Complicaciones fomentadas por condiciones subyacentes requeridas para la nutrición parenteral y por el riesgo de infección asociado con la propia nutrición parenteral.
- 3) **Metabólicos.** Glucosa, fluidos, electrolitos, inbalances ácido - base, y disfunción de órganos.
- 4) **Nutricionales.** Deficiencia y/o exceso de macronutrientes, electrolitos, minerales, vitaminas y elementos traza.

1.2.5 Tipos de nutrición parenteral

- ◆ Central
- ◆ Periférica

Nutrición Parenteral Periférica

La nutrición parenteral periférica (PPN) puede utilizarse en pacientes selectos para aportar soporte nutricional parcial o total en aquellos casos en que no reciben una cantidad calórica adecuada oral o enteral, o cuando la nutrición parenteral central no es posible por alguna razón (27).

La PPN es típicamente usada por un período de tiempo corto (2 semanas) porque está limitada por la tolerancia del paciente y la escasez de venas del periféricas apropiadas del paciente. Clínicamente se ve obligado a disminuir la concentración (osmolaridad) de nutrientes y aumentar el volumen mientras que se trata de evitar la tromboflebitis y la sobrecarga de líquidos. Es útil como complemento para asegurar un soporte nutricional adecuado (1).

Nutrición Parenteral Central

La nutrición parenteral vía vena central es usada para proveer nutrientes a grandes concentraciones y volúmenes de fluido pequeños de lo que puede ser aportado por vía periférica (PPN). La nutrición central se puede mantener por períodos de tiempo prolongados (semanas o años) con una variedad de catéteres que deben ser colocados quirúrgicamente y mantenerlos usando técnicas asépticas estrictas. El soporte nutricional intravenoso central puede también utilizarse en pacientes con apoyo nutricio en casa. La nutrición parenteral en casa ha sido usada con éxito sucesivamente por más de 24 años (1)

1.2.6 Requerimientos

En la NPT deben proporcionarse todos los nutrimentos esenciales: agua, energía, proteínas (aminoácidos esenciales), ácidos grasos esenciales, minerales (electrolitos, oligoelementos) y vitaminas (8).

1.2.6.1 Agua: La reposición de líquidos y electrolitos depende de múltiples factores. Los más importantes son: El estado funcional del corazón, pulmón y riñones, el peso, edad, sexo, fiebre, tipo de enfermedad, estado nutricional, consumo de calorías y las pérdidas extraordinarias y los requerimientos basales (11).

1.2.6.2 Energía: La cantidad de energía es determinada principalmente por el gasto metabólico basal, la cantidad y el tipo de alimentos (acción dinámica específica o efecto termogénico de los alimentos), el nivel de actividad física y el tipo de enfermedad de un paciente dado (27)

1.2.6.3 Carbohidratos: Constituyen la fuente energética primaria. Algunos de los conceptos que deben aplicarse son; la cantidad necesaria de estos compuestos para minimizar el catabolismo proteico, los requerimientos para prevenir la hipoglucemia, la tasa máxima de oxidación de la glucosa, y los requerimientos de carbohidratos para repletar los depósitos de glucosa (17)

Parenteralmente la glucosa se administra en forma de monohidrato de dextrosa y proporciona 3.4Kcal por gramo. El aporte óptimo de hidratos de carbono en pacientes normales es de 8mg/Kg/minuto, y en los que están bajo la influencia de estrés de 5mg/Kg/minuto.

1.2.6.4 **Lípidos:** En pacientes normales los lípidos son la segunda fuente calórica en importancia y en pacientes con metabolismo de la glucosa alterado puede ser la primera. El valor calórico de los triglicéridos de cadena larga (TCL) es de 9.1Kcal por gramo y los de cadena media (TCM) es de 8.3 Los lípidos son indispensables por las funciones primordiales que tienen los ácidos grasos esenciales (AGE) (linolénico, linoleico y araquidónico), los cuales intervienen en la determinación de los caracteres sexuales, forman parte de ciertas hormonas y algunos nutrientes esenciales como las vitaminas liposolubles (11).

1.2.6.5 **Proteínas:** Elemento reconocido como componente vital y esencial de la estructura celular. El valor calórico de las proteínas es de 4Kcal por gramo y en la actualidad existen dos tipos de soluciones de aminoácidos, las estándar y las específicas para diversas patologías:

1) **Soluciones estándar:** Se han elaborado tratando de imitar en su composición a las proteínas de alto valor biológico y deben de contener todos los aminoácidos y preferentemente todos los no esenciales. En nutrición parenteral las preparaciones más recomendadas son las de aminoácidos cristalinos, que en el mercado, al igual que las soluciones glucosadas existen en varias diluciones, al 3.5, 5, 8.5 y 10% .

2) **Soluciones para patologías específicas:** Son elaboradas con mayor o menor cantidad de aminoácidos específicos, dependiendo del metabolismo particular y alteraciones plasmáticas e intracelulares de estas patologías.

- **Soluciones para insuficiencia hepática:** El metabolismo de estos pacientes se caracteriza por exceso de aminoácidos aromáticos y la baja concentración de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA's), lo que desencadena elementos de amonio y trastornos en la neurotransmisión que produce encefalopatía hepática. Por lo anterior las soluciones para estos pacientes se elaboran con alta concentración de BCAA's y baja en aromáticos (11)

1.2.6.6 **Electrolitos y aditivos:** Las soluciones de aminoácidos deben de contener aditivos para el ajuste del pH: acetato de sodio, de potasio o de magnesio y ácido acético. Pueden o no contener electrolitos. Por lo regular las soluciones de aminoácidos al 8.5% con electrolitos contienen las siguientes cantidades (11):

Nutrición Parenteral en Pacientes con Insuficiencia Hepática

Acetato mEq/L	141
Sodio mEq/L	70
Cloro mEq/L	70
Potasio mEq/L	60
Magnesio mEq/L	10
Fosfato mEq/L	30
Bisulfito de sodio (estabilizador) mEq/L	3

1.2.6.7 Vitaminas: Las vitaminas son componentes de la dieta esenciales para el crecimiento, mantenimiento y funciones normales del organismo. Funcionan como cofactores enzimáticos en una amplia variedad de vías metabólicas vitales, desde utilización de energía, síntesis proteica, mantenimiento del sistema de defensa del huésped, cicatrización de heridas. Las vitaminas deben estar incluidas en cualquier régimen de nutrición artificial en cantidades adecuadas para evitar manifestaciones de deficiencia. Las vitaminas se dividen en liposolubles (A, D, E, K) e hidrosolubles (B₁, B₂, B₆, B₁₂, ácido fólico, biotina, niacina, ácido pantotéico y ácido ascórbico) (32).

2.1 HIGADO

2.1.1 ANATOMIA Y FISILOGIA

El hígado (del griego *hepar*, hígado; de aquí el adjetivo *hepático*) es un órgano grande, blando, rojizo ⁽²³⁾. El hígado es la glándula más grande del cuerpo ^(6,23) presenta forma de cuña, con la base de ésta dirigida hacia la derecha y es una glándula exócrina importante, cuya secreción se denomina bilis. La mayor parte del hígado está cubierta por el tórax óseo y el diafragma.

En los adultos el peso varía entre 1000 y 3000g. El hígado es un órgano esencial para la vida y desempeña muchas funciones; como funciones básicas se pueden dividir en: ⁽¹²⁾

1. Funciones vasculares de almacén y filtrado de la sangre
2. Funciones metabólicas que tienen que ver con la mayor parte de los sistemas metabólicos del organismo
3. Funciones secretoras y excretoras responsables de formar la bilis que fluye a través de los conductos biliares al tubo digestivo.

El hígado, además de la síntesis de macromoléculas, es importante en otros procesos como: ⁽²⁹⁾

1. Producción de energía, es decir, utilización de hidratos de carbono, proteínas y grasa por la respiración aerobia en la mitocondria del hepatocito (ciclo del ácido tricarbóxico)
2. Metabolismo y detoxificación de fármacos, vitaminas y hormonas
3. Metabolismo del amoniaco, que conduce a la producción de urea
4. Mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre y la cetogénesis

La unidad funcional básica del hígado es el *lóbulo hepático*, que es una estructura cilíndrica de varios milímetros de longitud y de 0.8 a 2mm de diámetro. El hígado humano contiene 50000 a 100000 lóbulos individuales.

El lóbulo hepático, cuyo corte esquemático se muestra en la figura 1, se construye alrededor de una vena central, que se vacía en las venas hepáticas y después en la vena cava. El propio lóbulo está compuesto principalmente de muchas placas celulares hepáticas, que irradian de forma centrífuga, desde la vena central, como radios de una rueda. Cada placa hepática suele tener dos células de espesor, y entre las células adyacentes se encuentran pequeños canaliculos biliares, que se vacían a conductos biliares en los tabiques fibrosos que separan los lóbulos hepáticos adyacentes ⁽¹²⁾.

En los tabiques hay pequeñas vénulas portales, que reciben su sangre principalmente del flujo de sangre venosa que procede del tubo digestivo por las venas portales.

Desde estas vénulas, la sangre fluye a los sinusoides aplanados y ramificados que se encuentran en las placas hepáticas y después a la vena central. De este modo, las células hepáticas están expuestas continuamente a la sangre venosa portal.

Además de las vénulas portales, en los tabiques interlobulares están las arteriolas hepáticas. Éstas aportan sangre arterial a los tejidos septales situados entre los lóbulos adyacentes, y muchas de las pequeñas arteriolas se vacían también directamente en los sinusoides hepáticos, siendo lo más frecuente que se vacíen en ellos aproximadamente a un tercio de la distancia de los tabiques interlobulares.

Además de las células hepáticas, los sinusoides venosos están recubiertos de otros dos tipos de células:

- 1) las células endoteliales típicas
- 2) las células de Kupffer (también llamadas reticuloendoteliales), que son un tipo de macrófago capaz de fagocitar bacterias y otras sustancias extrañas en la sangre del seno hepático.

Entre las células endoteliales y las células hepáticas hay un espacio tisular estrecho llamado espacio de Dissie. Los millones de espacios de Dissie se conectan a su vez con los vasos linfáticos en los tabiques interlobulares. Por tanto, el exceso de líquido en estos espacios se elimina a través de los linfáticos⁽¹²⁾.

El hígado presenta dos **superficies** o caras: diafragmática y visceral, la primera está en contacto con el diafragma; la segunda vuelta hacia abajo, está en relación con otros órganos abdominales.

La superficie diafragmática se divide en porciones superior, anterior, posterior y derecha, y no fáciles de distinguir una de la otra; al combinarse forman la convexidad del hígado ⁽⁷⁾.

La cara diafragmática del hígado es lisa y por su forma se relaciona con el diafragma y se adapta a él ⁽²³⁾, tiene una porción superior (convexa) continua sin demarcaciones hasta la porción anterior que es triangular, levemente convexa y relacionada con la pared abdominal anterior, diafragma y costillas. La porción posterior presenta un contorno triangular y marcadamente cóncavo de izquierda a derecha al pasar frente a la columna vertebral ⁽⁶⁾. Muestra a su vez, figura 2, un área del hígado desprovista de peritoneo, el área desnuda, limitada por los ligamentos coronarios anterior y posterior. La vena cava inferior está colocada en esta área desnuda y está casi completamente rodeada por tejido hepático ⁽⁷⁾.

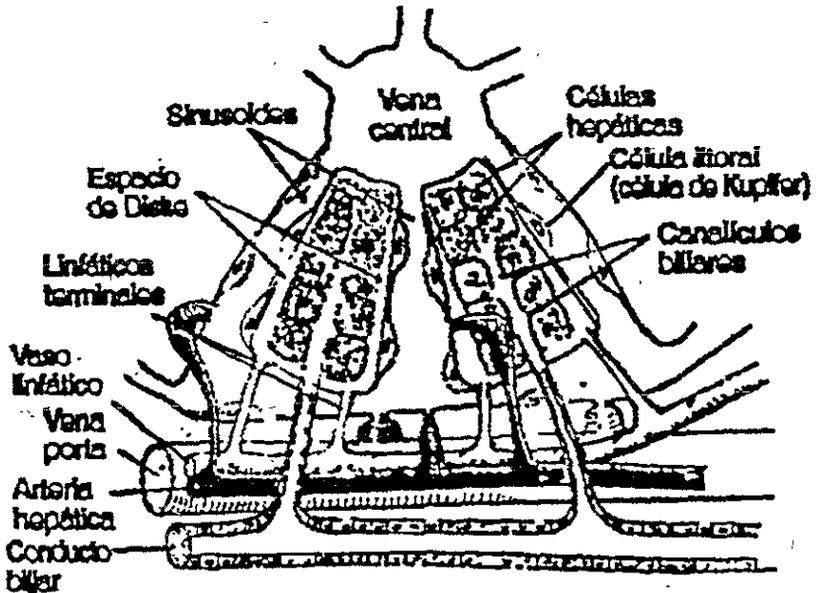


Figura 1. Se muestran las placas celulares hepáticas, los vasos sanguíneos, el sistema colector de bilis y el sistema de flujo de linfa compuesto de espacios de Disse y de linfáticos interlobulares (12)

La superficie o cara visceral es cóncava (figura 3) y más compleja. Los lóbulos derecho e izquierdo son claramente visibles y están separados por el lóbulo caudado hacia atrás y el cuadrado por delante. Esta cara muestra impresiones debidas a otras vísceras, el hilio del hígado, por donde penetran o salen del hígado otras estructuras, y la vesícula biliar (7).

Nutrición Parenteral en Pacientes con Insuficiencia Hepática

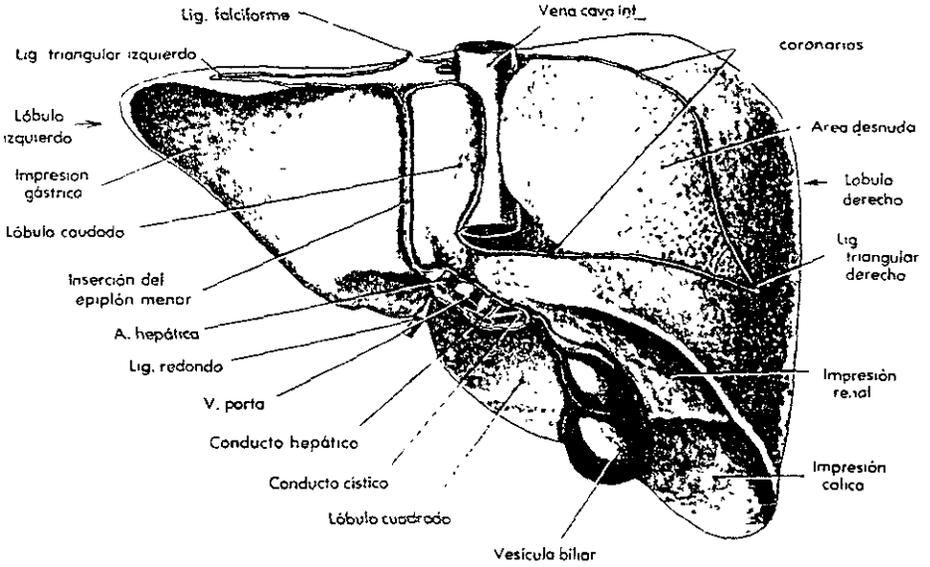


FIGURA 2. *Cara diafragmática del hígado vista desde atrás.*

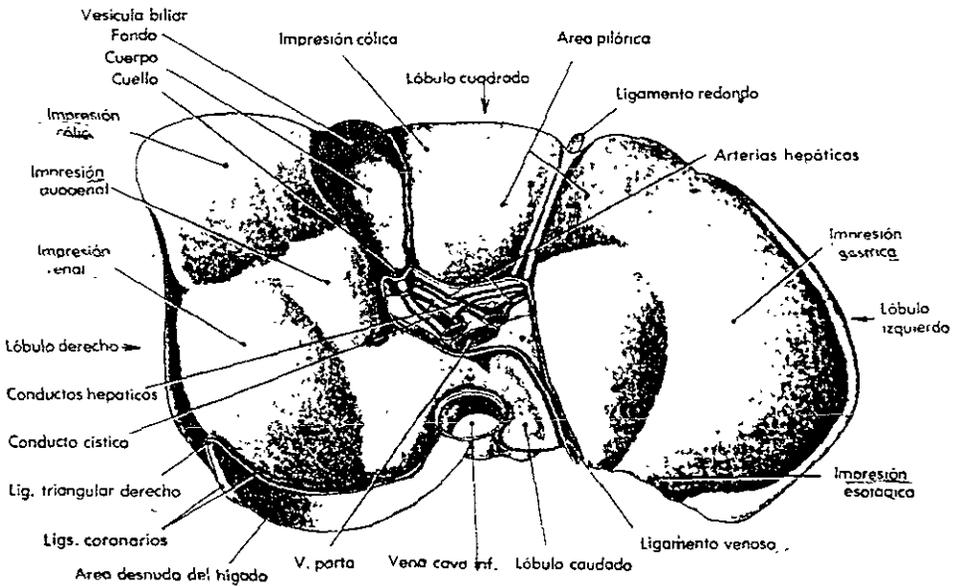
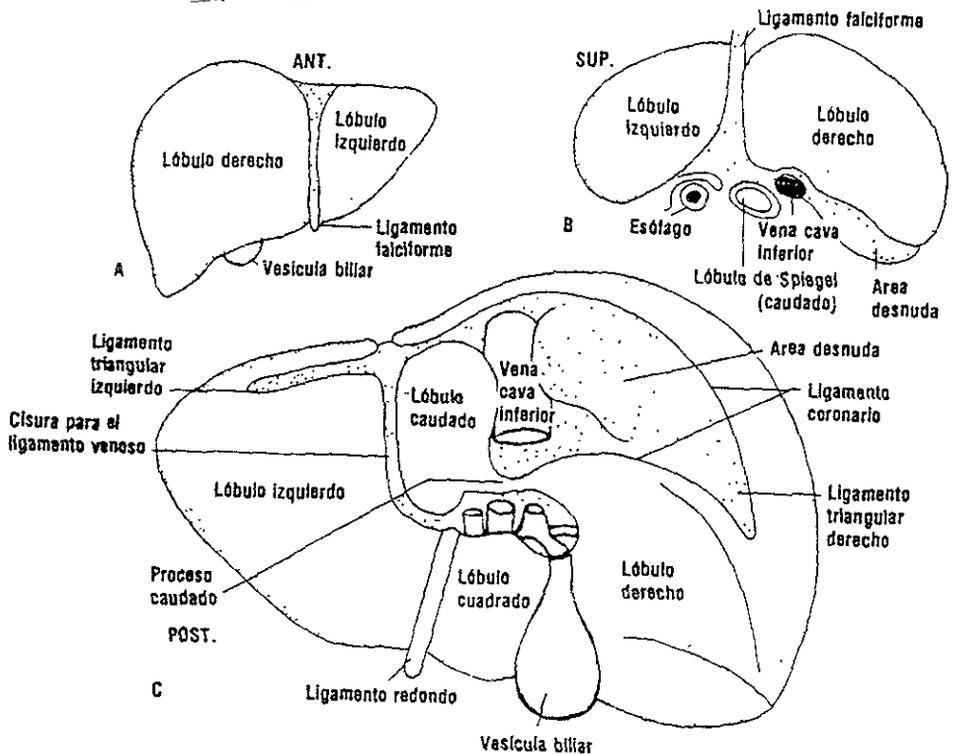


FIGURA 3. *Cara visceral o inferior del hígado.*



El hígado y sus relaciones peritoneales. Las áreas punteadas representan superficies no cubiertas por peritoneo. A, Vista anterior. B, Vista superior. C, Cara visceral del hígado, vista por detrás.

Figura 4. Lóbulos del Hígado (23)

Lóbulos

El hígado puede dividirse en lóbulos anatómicos derecho e izquierdo, los cuales están delimitados en la cara diafragmática por la unión del ligamento falciforme y en la cara visceral por la cisura para el ligamento redondo por delante, figura 4. Sin embargo el hígado es un órgano bilateral, que presenta una porción derecha y una izquierda ("lóbulos funcionales"), claramente divididas una de otra. El plano de división algunas veces se denomina "plano principal" o "cisura principal límite". Las porciones derecha e izquierda reciben, respectivamente, las ramas derecha e izquierda de la vena porta y la arteria hepática propiamente dicha y dan origen a los conductos hepáticos derecho e izquierdo (23).

2.1.2 Función

Todas las células hepáticas juntas constituyen una gran reserva químicamente reactiva que posee un elevado metabolismo, comparten sustratos y energía de un sistema metabólico a otro, procesan y sintetizan múltiples sustancias que se transportan a otras áreas del cuerpo y realizan muchas otras funciones metabólicas⁽¹²⁾. Las funciones metabólicas más importantes son la síntesis de proteínas, hidratos de carbono y lípidos, así mismo el hígado está implicado en muchas reacciones anabólicas y catabólicas que regulan la homeostasia energética durante los periodos de ingesta y ayuno; en la tabla 1 se muestra un resumen de las funciones hepáticas.

Tabla 1. Funciones hepáticas ⁽²⁹⁾

Función
I. Síntesis de proteínas
A. Albúmina
B. Proteínas de la coagulación
1. Fibrinógeno (factor I)
2. Protrombina (factor II)
3. Factores V, VII, IX, X
C. Síntesis de otras proteínas
1. Haptoglobina
2. Ceruloplasmina
3. Transferrina
4. Globulinas α y β
5. Factores del complemento
6. Proteínas transportadoras de hormonas (p. ej., globulinas transportadoras de esteroides sexuales)
D. Síntesis de glucoproteínas
E. Síntesis de proteínas estructurales y enzimas intracelulares
II. Síntesis de lípidos
A. Triglicéridos
B. Colesterol
C. Fosfolípidos
D. Lipoproteínas (de muy baja y muy alta densidad)
E. Ácidos biliares
III. Funciones metabólicas
A. Oxidaciones bioquímicas
B. Metabolismo de los carbohidratos
1. Glucogénesis
2. Glucogenólisis
3. Gluconeogénesis
4. Depuración de glucosa plasmática
5. Depuración del lactato plasmático
6. Metabolismo de hexosas distintas a la glucosa (p. ej., fructosa y

galactosa)

- C. Metabolismo de los aminoácidos para la síntesis de proteínas, carbohidratos y lípidos.
 - D. Metabolismo de los ácidos grasos libres
 - E. Cetogénesis
 - F. Ureogénesis
 - G. Metabolismo de la bilirrubina: conjugación y excreción de la bilirrubina
 - H. Captación y catabolismo de las lipoproteínas (p. ej., quilomicrones residuales, LDL)
 - I. Metabolismo de las hormonas
 1. Insulina
 2. Glucagon
 3. Hormona del crecimiento
 4. Glucocorticoides
 5. Catecolaminas
 6. Tiroxina
 7. Hormonas esteroideas sexuales
 - J. Conjugación, solubilización y desaminación de fármacos
- IV. Funciones específicas
- A. Secreción de bilirrubina y sales biliares
 - B. Funciones reticuloendoteliales
 1. Fagocitosis
 2. Procesamiento de antígenos (bacterianos, víricos, dietéticos absorbidos en el intestino)
 - C. Captación mediada por receptores y endocitosis de muchos ligámenes (p. ej., LDL)
 - D. Funciones de almacenamiento
 1. Vitaminas liposolubles (A,D,K)
 2. Vitamina B₁₂
 3. Minerales (hierro, cobre)
 - E. Mantenimiento del volumen plasmático y de la concentración de electrolitos.
-

2.1.3 Metabolismo de los carbohidratos

El hígado es esencial en la regulación del metabolismo de los carbohidratos, ya que recibe directamente de la circulación portal la mayoría de los hidratos de carbono ingeridos, y después, a través de una regulación hormonal, controla la concentración de glucosa en sangre durante los períodos de ingesta y ayuno. La función más importante del hígado en el metabolismo de los carbohidratos es su papel en la constante regulación de la glucemia, facilitando un aporte permanente de glucosa según las necesidades energéticas hícticas de todo el organismo (29).

La gluconeogénesis normal trata de mantener una glucemia normal, porque tiene lugar en un grado significativo sólo cuando la concentración de glucosa desciende a un valor inferior al normal.

En tal caso, grandes cantidades de aminoácidos y glicerol derivado de los triglicéridos se convierten en glucosa (12).

2.1.4 Metabolismo de los lípidos

Aunque parte del metabolismo de los lípidos puede tener lugar en todas las células del organismo, ciertos aspectos de éste tienen lugar principalmente en el hígado. Las funciones específicas del hígado en el metabolismo de los lípidos son: 1) un elevado índice de oxidación de los ácidos grasos para aportar energía a otras funciones corporales; 2) la formación de la mayor parte de las lipoproteínas; 3) la síntesis de grandes cantidades de colesterol y de fosfolípidos; y 4) la conversión de grandes cantidades de carbohidratos y proteínas en grasas (12).

2.1.5 Metabolismo de las proteínas

El hígado es el principal órgano de síntesis de proteínas plasmáticas. En él se sintetizan y luego se excretan al plasma una gran variedad de proteínas implicadas en funciones específicas. Además de sintetizar proteínas que serán excretadas, el hígado sintetiza proteínas y enzimas necesarias para mantener la propia función hepatocelular. Un 50% de las proteínas sintetizadas en el hígado serán excretadas (29)

Las funciones más importantes del hígado en el metabolismo proteico son: (12)

- 1) La desaminación de los aminoácidos
- 2) La formación de urea para eliminar el amoníaco de los líquidos orgánicos
- 3) La formación de proteínas plasmáticas y
- 4) Las conversiones recíprocas entre los diferentes aminoácidos y otros compuestos importantes para los procesos metabólicos del organismo.

2.2 METABOLISMO DE AMINOACIDOS

- **Metabolismo:** Serie de reacciones enzimáticas que efectúa un organismo o tejido con el fin de obtener su propia energía y construir sus propias biomoléculas. Se divide en **Catabolismo** y **Anabolismo**.
- **Catabolismo:** Reacciones de degradación o reacciones de oxidación. Se necesitan biomoléculas energéticas (Carbohidratos, lípidos, proteínas). También necesita nutrientes no energéticos (agua, sales y vitaminas).
- **Anabolismo:** Reacciones de síntesis, reacciones de reducción y necesita lo que se produce en la etapa de catabolismo (ATP, CC_2 , coenzimas reducidas). (19)

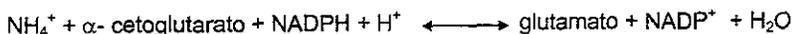
En este apartado se discutirá principalmente el metabolismo de los aminoácidos, puesto que estos van a jugar un papel importante dentro del tipo de nutrición que algunos autores proponen para pacientes que padecen de una insuficiencia hepática; haciendo especial énfasis en aquellos aminoácidos de interés para dicha patología como lo son los aromáticos y los de cadena ramificada.

El metabolismo de los aminoácidos se considera mejor desde dos puntos de vista: los orígenes y destinos de los átomos de nitrógeno de los aminoácidos y los orígenes y destinos de sus esqueletos de carbono. Los mamíferos pueden tener una capacidad menor para la biosíntesis de los aminoácidos. De la serie fundamental de 20 aminoácidos, 11 se sintetizan a partir de intermediarios del ciclo del ácido cítrico y de otras vías metabólicas importantes, mediante reacciones bastante sencillas. El ser humano no es capaz de sintetizar 9 de los 20 aminoácidos de la serie fundamental; estos aminoácidos que faltan, denominados *aminoácidos esenciales*, deben ser obtenidos a partir de las fuentes dietéticas, en cambio aquellos denominados *no esenciales* son aquellos que un organismo puede producir en la cantidad metabólicamente suficiente. (15, 30)

2.2.1 El NH_4^+ Se Incorpora a los Aminoácidos Vía Glutamato y Glutamina

A este respecto, el glutamato y la glutamina juegan un papel crucial. El grupo α - amino de la mayoría de los aminoácidos procede del grupo α - amino del glutamato, por transaminación. La glutamina, el otro dador importante de nitrógeno, aporta el nitrógeno de su cadena lateral a la biosíntesis de una amplia gama de compuestos biológicos .

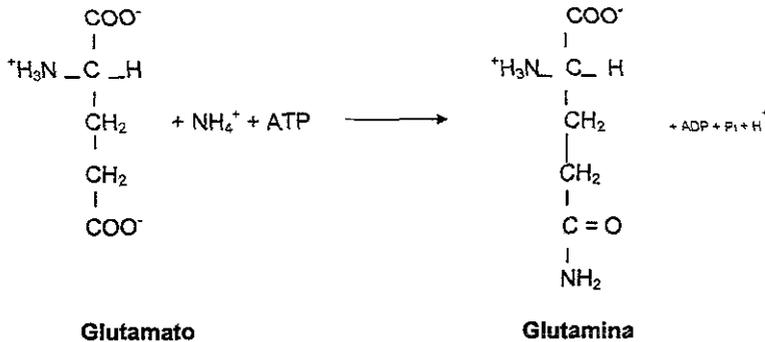
El glutamato se sintetiza a partir de NH_4^+ y α - cetoglutarato, un intermediano del ciclo del ácido cítrico, por acción de la *glutamato deshidrogenasa*. En la dirección biosintética, el NADPH es el reductor, mientras que en la dirección oxidativa el oxidante era el NAD^+ . (30)



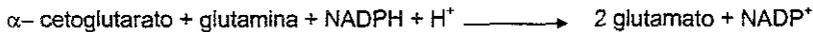
Nutrición Parenteral en Pacientes con Insuficiencia Hepática

En los mamíferos, la glutamato deshidrogenasa por lo común desempeña una función catabólica, aunque en varios tejidos se efectúa la reacción inversa. La principal dirección del flujo de esta reacción parece ser hacia el glutamato (anabólica) en las plantas y los microorganismos y del glutamato (catabólica) en los animales. El flujo de estas reacciones está controlada sólo por cambios en la concentración de sustratos y de productos.⁽¹⁵⁾

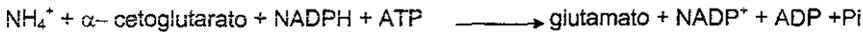
El amonio se incorpora en la glutamina por acción de la *glutamina sintetasa* sobre el glutamato. Esta amidación se ve favorecida por la hidrólisis de ATP.



La glutamato deshidrogenasa y la glutamina sintetasa están presentes en todos los organismos. La mayoría de los procariontes también poseen *glutamato sintasa*, que cataliza la aminación reductora del α- cetoglutarato. El dador de nitrógeno en esta reacción es la glutamina y, de este modo, se forman dos moléculas de glutamato.



Cuando el NH₄⁺ es el factor limitante, la mayor parte del glutamato se produce por la acción secuencial de la *glutamina sintetasa* y la *glutamato sintasa*. La suma de estas reacciones da: ⁽³⁰⁾



2.2.2 Las Transaminasas catalizan la interconversión reversible de α- aminoácidos y de α- cetoácidos

El glutamato es el intermediario clave en un gran número de las reacciones del metabolismo de los aminoácidos. El grupo amino del glutamato puede ser transferido a muchos α- cetoácidos en reacciones catalizadas por enzimas que se conocen como *transaminasas* o *aminotransferasas*.

La mayor parte de los aminoácidos se puede formar por transaminación. No obstante, el α - cetoácido, que corresponde a la lisina es inestable, de modo que la lisina es un mal sustrato para la transaminación.

En el catabolismo, una o más reacciones de transaminación generan glutamato o aspartato. Los grupos amino del glutamato y aspartato entran en las vías que llevan a la disposición del nitrógeno (ciclo de la urea).

Todas las transaminasas que se conocen necesitan la coenzima piridoxal fosfato, y todas tienen mecanismos cinéticos de ping pong. (15)

2.2.3 Muchos Aminoácidos no esenciales son sintetizados directamente a partir de intermediarios clave del metabolismo central

Las bacterias como *E. coli* pueden sintetizar la colección entera de 20 aminoácidos, mientras que el hombre no puede sintetizar 9 de ellos. Los aminoácidos que deben ingerirse en la dieta se denominan esenciales, mientras que los otros se llaman no esenciales; éstos últimos derivan de intermediarios de la glucólisis por medio de vías cortas, la vía de la pentosa fosfato o el ciclo del ácido cítrico (tabla 2.2.3)

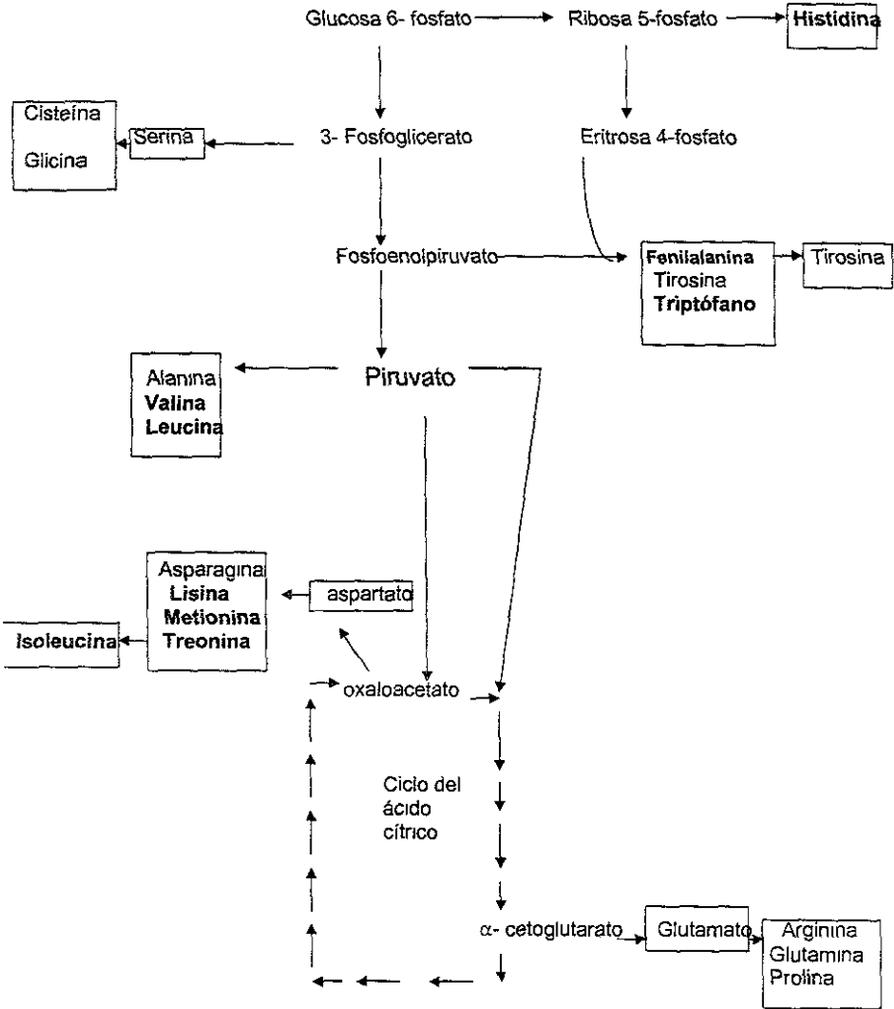
La clasificación que se les da para los mamíferos equivale en general al número de pasos en sus vías sintéticas y de manera relativa a la energía que se necesita para su biosíntesis, ya que los aminoácidos con las mayores necesidades de energía para la síntesis son, por lo regular, aminoácidos esenciales. (15, 30)

Tabla 2.2.3 Conjunto básico de 20 aminoácidos (30)

No esencial	Esencial
Alanina	Histidina
Arginina	Isoleucina
Asparagina	Leucina
Aspartato	Lisina
Cisteína	Metionina
Glutamato	Fenilalanina
Glutamina	Treonina
Glicina	Triptófano
Prolina	Valina
Serina	
Tirosina	

Las vías para la biosíntesis de los aminoácidos son variadas. Sin embargo presentan un aspecto importante común a todas: los esqueletos carbonados de los aminoácidos proceden de intermediarios de la glucólisis, de la vía de las pentosas fosfato o del ciclo del ácido cítrico. Una simplificación ulterior es que sólo existen 6 familias biosintéticas (figura 1)

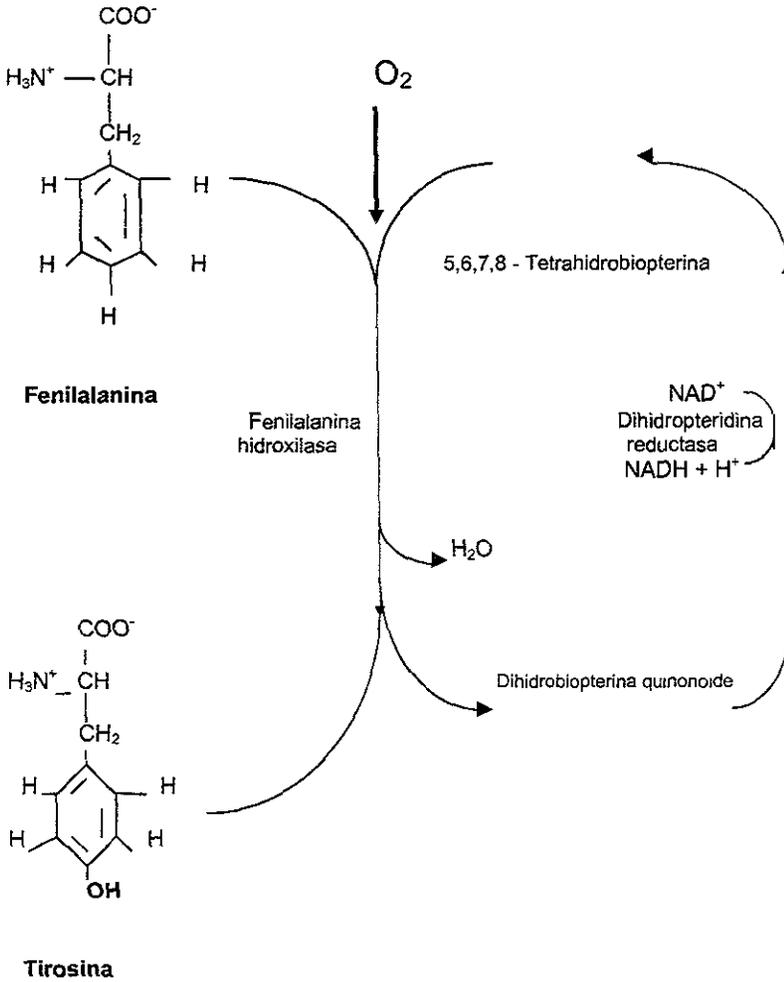
Figura 1. Biosíntesis de los aminoácidos. Se ilustran las conexiones entre glucólisis, vía de las pentosas fosfatos y ciclo del ac. cítrico. Los aminoácidos esenciales para el hombre se indican en negritas; los aa no esenciales se indican en claro.⁽¹⁵⁾



2.2.4 En los mamíferos, la tirosina se puede formar a partir de la fenilalanina

En los mamíferos la tirosina se forma a partir del aminoácido esencial fenilalanina en una sola etapa catalizada por la *fenilalanina hidroxilasa* (figura 2). Esta reacción requiere oxígeno molecular y el reductor tetrahidrobiopterina. Un átomo de oxígeno del O_2 es incorporado en la tirosina y el otro es convertido en agua.

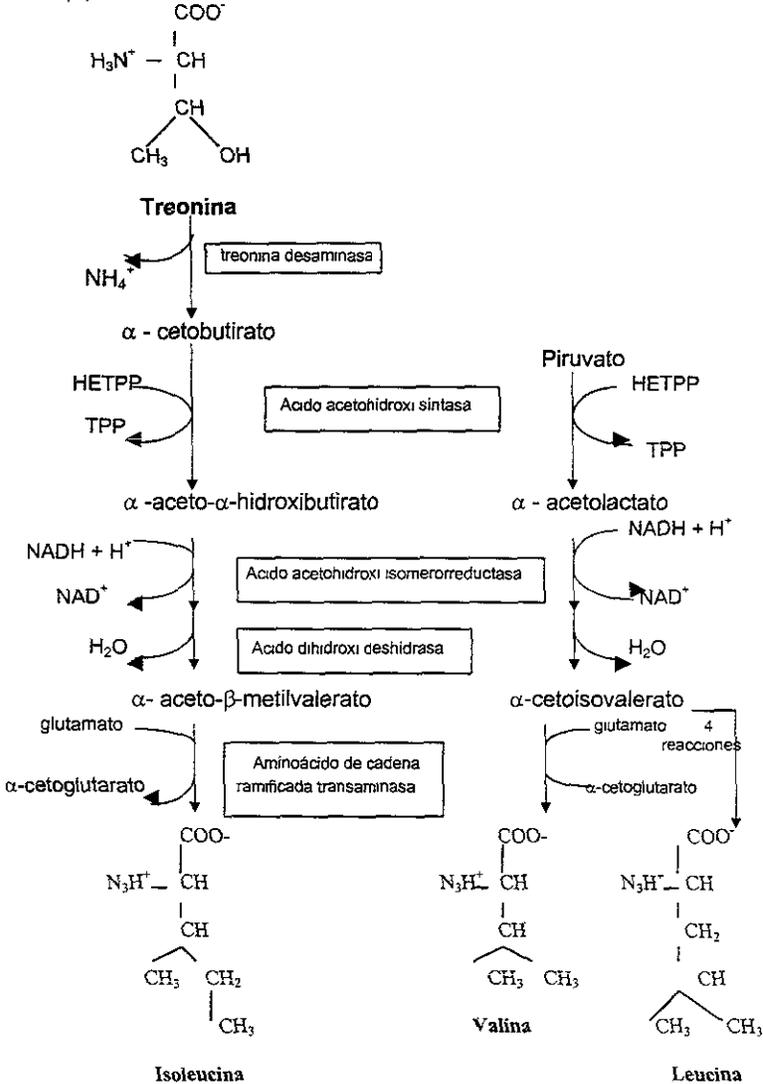
Figura 2. Conversión de fenilalanina en tirosina.



2.2.5 Las vías para la síntesis de los aminoácidos de cadena ramificada (Isoleucina, valina, leucina)

La biosíntesis de estos aminoácidos comparten etapas enzimáticas. La treonina es convertida en isoleucina en 5 etapas. En una serie muy semejante de reacciones, el piruvato es convertido en valina. En efecto, las mismas 4 enzimas catalizan las 4 etapas de la biosíntesis de la valina a partir de piruvato. La vía para la biosíntesis de la leucina se ramifica de la que lleva a valina (figura 3).

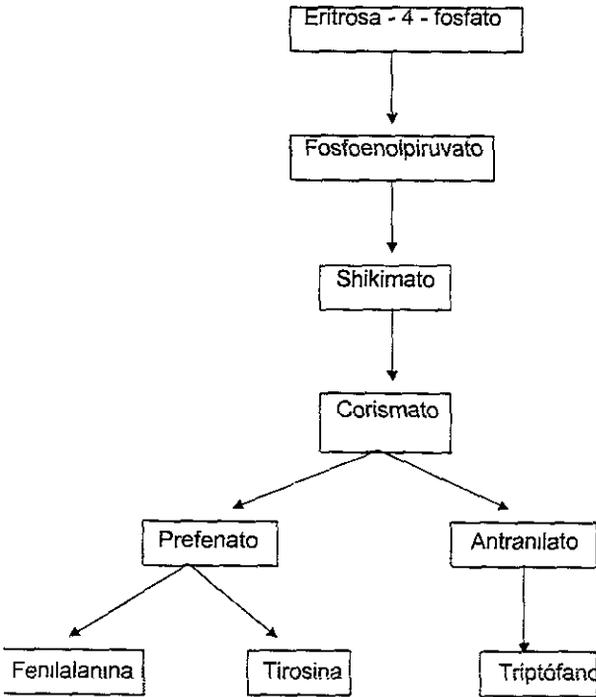
Figura 3. Vías para la síntesis de aa de cadena ramificada en microorganismos y plantas.⁽¹⁵⁾



2.2.6 El Shikimato y el Corismato son intermediarios en la Biosíntesis de aminoácidos aromáticos.

La biosíntesis de aminoácidos esenciales comprende vías de formación mucho más complejas que las de aminoácidos no esenciales. La fenilalanina, la tirosina y el triptófano, se sintetizan en *E. coli* mediante una vía común (figura 4). Así mismo se ha demostrado que el shikimato es un intermediario en la biosíntesis de estos compuestos aromáticos. Experimentos posteriores de Gibson demostraron que el corismato se forma en tres etapas a partir del shikimato y que es un intermediario clave en la síntesis de aminoácidos.

Figura 4. Vía para la biosíntesis de aminoácidos aromáticos en *E. coli* (30)



El corismato se sintetiza del fosfoenolpiruvato y la eritrosa 4-fosfato en siete etapas. Este compuesto es un metabolito en un punto de ramificación, que se convierte por diferentes vías en fenilalanina, tirosina y triptófano.

Existen dos vías para la biosíntesis de la fenilalanina a partir de corismato y los diferentes organismos utilizan una u otra de estas rutas. Dos vías llevan al corismato a la tirosina, después de la conversión enzimática de corismato a prefenato, algunos organismos hacen una transaminación del prefenato para producir arogenato, el cual es descarboxilado y oxidado para producir tirosina. En otros organismos, la descarboxilación oxidante precede a la transaminación. El producto de la reacción de oxidación se transamina a tirosina.

En la biosíntesis del triptófano en *E. coli*, a partir de corismato participan 5 enzimas, una de ellas cataliza 2 reacciones consecutivas, la triptófano sintasa.⁽¹⁵⁾

2.2.7 Los aminoácidos son precursores de numerosas biomoléculas

Los aminoácidos son las unidades integrantes de proteínas y péptidos. También sirven como precursores de muchos tipos de moléculas pequeñas que tienen misiones biológicas importantes y diversas. Algunas de las biomoléculas que derivan de los aminoácidos son: ⁽³⁰⁾

- Histamina. Vasodilatador potente, deriva de la descarboxilación de la histidina
- Tirosina. Precursor de las hormonas tiroxina (tetraiodotironina), adrenalina (epinefrina) y de la melanina (pigmento polimérico).
- Triptófano. Se sintetizan a partir de este aminoácido el neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (serotonina) y el anillo nicotinamida del NAD⁺.
- Glutamina. Proporciona el grupo amida de la nicotinamida.

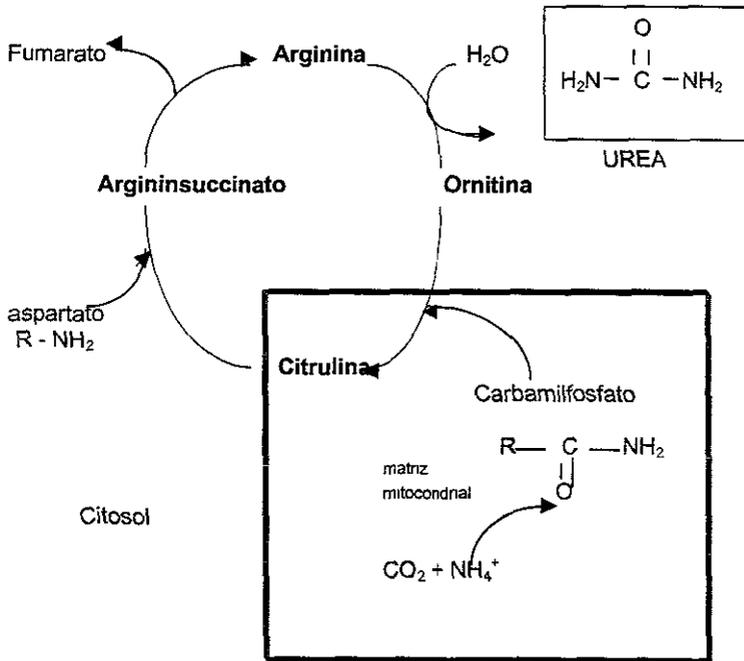
Se hace mención de tirosina y triptófano, ya que más adelante veremos como es que se ve alterada su función como neurotransmisores, puesto que la insuficiencia hepática se caracteriza por una encefalopatía hepática en la mayoría de los casos provocando trastornos a nivel de neurotransmisores.

2.2.8 Degradación de los aminoácidos

Los aminoácidos que sobrepasan las necesidades metabólicas para sintetizar proteínas y otras biomoléculas no pueden almacenarse, a diferencia de lo que ocurre con los ácidos grasos y la glucosa, pero tampoco pueden excretarse. Los aminoácidos excedentes se utilizan como combustible metabólico. El grupo α -amino se separa y el esqueleto carbonado resultante da lugar a intermediarios metabólicos importantes. La mayoría de los grupos amino de tales aminoácidos sobrantes se convierten en urea, mientras que sus esqueletos carbonados se transforman en acetil-CoA, acetacetil-CoA, piruvato, o en uno de los intermediarios del ciclo del ácido cítrico. Así pues, a partir de dichos aminoácidos puede formarse ácidos grasos, cuerpos cetónicos y glucosa. ⁽¹⁶⁾

En los mamíferos, la síntesis de la urea, o ureogénesis, se efectúa exclusivamente en el hígado. La urea es el producto final de un conjunto de reacciones que se denomina ciclo de la urea. Este ciclo consta de 5 etapas, se efectúan 2 reacciones en las mitocondrias y las otras 3 se llevan a cabo en el citosol (figura 5). ⁽¹⁵⁾

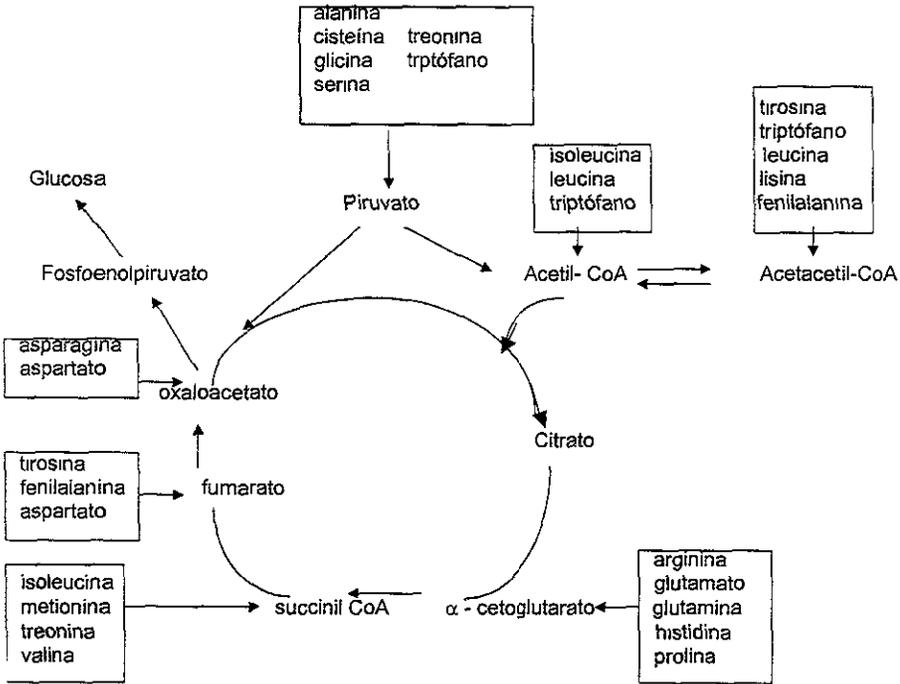
Figura 5. Ciclo de la urea



2.2.9 Destinos de los esqueletos carbonados de los aminoácidos.

Los aminoácidos que son degradados a intermedios del ciclo del ácido cítrico pueden aprovisionar la vía de la gluconeogénesis y se llaman glucogénicos. Aquellos que forman acetil-CoA pueden contribuir a la formación de ácidos grasos o de cuerpos cetónicos y se llaman cetogénicos. Aquellos que forman piruvato se pueden metabolizar sea a oxaloacetato o a acetil-CoA y por ello pueden ser glucogénicos cetogénicos (figura 6). (15, 30)

Figura 6.aminoácidos cetogénicos y glucogénicos



Algunos aminoácidos son degradados a intermediarios del ciclo del ácido cítrico, otros a piruvato y aún otros a acetil-CoA. Los aminoácidos que son degradados a intermedios del ciclo del ácido cítrico pueden aprovisionar la vía de la gluconeogénesis y se llaman glucogénicos. Aquellos que forman acetil-CoA pueden contribuir a la formación de ácidos grasos o de cuerpos cetónicos y se llaman cetogénicos. Aquellos que forman piruvato se pueden metabolizar sea a oxaloacetato o a acetil-CoA y por ello pueden ser glucogénicos cetogénicos.

Aminoácidos cetogénicos: tirosina, isoleucina, leucina, lisina, triptofano, treonina y Fenilalanina.

Aminoácidos glucogénicos: arginina, glutamina, histidina, prolina, fenilalanina, Asparagina, isoleucina, metionina, valina, treonina, Tirosina, aspartato.

2.3.1 Breve Introducción a cerca de el papel del soporte nutricional parenteral en la insuficiencia hepática

El campo del soporte nutricional parenteral continúa en desarrollo así como la dirección que se debe tomar en cierto tipo de enfermedades específicas tales como la insuficiencia hepática, para lo cual es necesario una revisión crítica de los indicadores y la eficiencia demostrable de el uso de ciertas terapias. La nutrición artificial es reconocida como un importante adjunto en la insuficiencia hepática, sin embargo aún existe controversia de como es el papel del soporte nutricional que actualmente se usa, particularmente en relación a el problema de la encefalopatía hepática.

Este capítulo enfoca el estado actual de el soporte nutricional parenteral en el desarrollo de la insuficiencia hepática, con principal énfasis en la examinación de estudios clínicos relevantes en esta área.

2.3.2 INSUFICIENCIA HEPÁTICA

En humanos, la presencia de evidencia clínica de insuficiencia hepática representa la pérdida del 70% de la masa funcional de los hepatocitos ⁽¹⁰⁾ o cuando ocurre la disminución de la función del hígado a 30% o menos ⁽¹⁸⁾. Esta pérdida de función puede resultar de 1 de 3 procesos de enfermedad.

1. Necrosis masiva hepatocelular
2. Desviación porto - sistémica de sangre y deprivación crónica de substrato
3. Cambios ultraestructurales sin necrosis celular significativa

Es suficiente notar que la deficiencia común que resulta de cualquiera de los procesos de enfermedades mencionadas son una reducción en el número de hepatocitos funcionales debido a destrucción física, daño metabólico o isquemia. En cualquiera de las situaciones mencionadas, la recuperación de la insuficiencia hepática depende de la restauración de la función celular, ya sea por repleción de la masa hepatocítica o por la vía de reparación de demanda celular de organelos ⁽¹⁰⁾.

Desde el punto de vista clínico los tipos de insuficiencia hepática o falla hepática se distinguen por la gravedad de la enfermedad, la incidencia y severidad de la complicación de la encefalopatía hepática. Existen dos variantes de la insuficiencia hepática en las cuales el soporte nutricional ha sido aplicado:

- 1) Insuficiencia hepática grave
- 2) Insuficiencia hepática crónica

2.3.3 INSUFICIENCIA HEPÁTICA GRAVE

El grupo de King's College propone que la insuficiencia hepática grave o aguda se aplica en aquellos pacientes que desarrollan la encefalopatía entre el octavo y el vigésimo octavo día después del inicio de la ictericia (20). En la mayoría de los casos, el proceso fundamental de enfermedad es generalmente necrosis hepatocelular. En muchas instancias, la causa es la hepatitis viral fulminante, varios fármacos y toxinas, en la tabla 2.3.3 se indican las causas que dan origen a la insuficiencia hepática grave.

Tabla 2.3.3 Principales causas de insuficiencia hepática grave (10)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Hepatitis viral• Isoniazid• Acido p- aminosalicílico• Rifampin• Inhibidores de MAO• Metildopa• Halotano• Amanita phalloides (toxina en hongos)• Cloroformo• Tetracloruro de carbono• Acetaminofen• Tetraciclinas |
|---|

Al parecer la hepatitis C no es una causa frecuente de falla hepática aguda, al igual que la hepatitis E en Occidente, por el contrario la hepatitis B es una causa más frecuente (20).

La falla hepática fulminante es mucho menos común que la falla hepática crónica, pero el curso clínico es a menudo dramático, caracterizado por una situación grave y deterioro rápido en la función del hígado. Aunque los pacientes afectados son frecuentemente individuos jóvenes sin pre-existente enfermedad del hígado, malnutrición o problemas médicos concomitantes, la prognosis de supervivencia es a menudo cautelosa (10).

Varias complicaciones pueden desarrollarse y deben ser consideradas en la aplicación del soporte nutricional:

- El deterioro en la función hepática se manifiesta con coagulopatía, hipoglucemia y acidosis láctica. La coagulopatía ocurre como el resultado de la alteración en la síntesis de los factores de la coagulación, así como del consumo periférico por coagulación intravascular diseminada asociada a la falla multiorgánica. La presencia de la coagulopatía incrementa el riesgo de hemorragia del tubo digestivo por úlceras de estrés, por lo que es recomendable el manejo de bloqueadores H-2 y/o antiácidos. El reemplazo de los factores de la coagulación se aconseja solo en casos de hemorragia evidente.

- La hipoglucemia se maneja con la administración endovenosa de glucosa a infusiones suficientes para mantener los niveles séricos normales. La acidosis láctica ocurre como resultado de un metabolismo hepático inadecuado de ácido láctico, por la generación intrahepática del mismo o como resultado de la hipoxia tisular a consecuencia de la falla multiorgánica. Esta se corrige con la administración de bicarbonato, uso de vasopresores y hemodiálisis.
- La sepsis es una causa frecuente que contraindica el trasplante y es responsable del 30 al 40% de muertes post- trasplante (26).
- El edema cerebral es una complicación común y se informa hasta en el 80% de los pacientes que fallecen por falla hepática grave.
- La mas severa complicación de la falla hepática grave es la encefalopatía hepática, y el grado máximo de encefalopatía puede ser correlacionado con el total de la supervivencia (10).

Una solución específica de nutrición parenteral (NPT) enriquecida con aminoácidos de cadena ramificada se ha recomendado como un medio para suministrar la máxima cantidad de aminoácidos con un mínimo de efectos adversos en pacientes con falla hepática grave (32).

2.3.4 INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA

La falla hepática crónica se caracteriza por el desarrollo progresivo de la insuficiencia hepática. El desarrollo más común es debido a un abuso de etanol, aunque también puede desarrollarse seguido de una hepatitis viral, cirrosis biliar primaria entre otras, la condición clásica es la cirrosis.

La historia natural de estos pacientes es a menudo marcada por episodios de encefalopatía hepática(10).

2.4 Alteraciones Metabólicas en la Insuficiencia Hepática

La insuficiencia hepática se acompaña de complejas alteraciones metabólicas, y éstas reflejan la magnitud de los problemas asociados con insuficiencia o falla total del hígado como laboratorio bioquímico humano; Tabla 2.4 (25).

Un catabolismo acelerado es característico por un efecto metabólico neto en la falla crónica hepática (10) La corrección de estas alteraciones por la manipulación de nutrimentos y otros sustratos constituye la base para el mantenimiento del estado nutricional, y representa una de las más importantes estrategias terapéuticas en el manejo de individuos con enfermedades hepáticas graves (32).

Tabla 2.4 Alteraciones metabólicas en falla hepática crónica (25)

Alteración	Mecanismo
<ul style="list-style-type: none"> Incremento plasmático de glucagon 	Desviación portosistémica Degradación por daño hepático Hiperamonemia Incremento de aminoácidos aromáticos plasmáticos
<ul style="list-style-type: none"> Hiperrinsulinemia 	Incremento de resistencia periférica a insulina Disminución de la relación efectiva insulina-glucagon Degradación por daño hepático
<ul style="list-style-type: none"> Incremento plasmático de adrenalina y cortisol 	Degradación por daño hepático
<ul style="list-style-type: none"> Disminución de las reservas de carbohidratos hepáticas y musculares 	Glucogenólisis acelerada Glucogénesis dañada
<ul style="list-style-type: none"> Gluconeogénesis acelerada (hepática, renal e intestinal) 	Hiperglucagonemia
<ul style="list-style-type: none"> Hiperglucemia (ayuno y posprandial) 	Desviación portosistémica Producción incrementada de glucosa Disminución en la captación de glucosa insulina dependiente Disminución de la glucólisis insulina hepática
<ul style="list-style-type: none"> Hiperamonemia 	Desaminación y gluconeogénesis acelerada Degradación bacteriana de proteínas en el colon.
<ul style="list-style-type: none"> Incremento plasmático de aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina, triptófano) 	Disminución en la depuración hepática Incremento de liberación en la circulación Hipoalbuminemia; hiperbilirubinemia Disminución en la incorporación de aminoácidos aromáticos a las proteínas.
<ul style="list-style-type: none"> Incremento plasmático de: metionina, glutamina, asparagina, histidina. 	Disminución en la depuración hepática
<ul style="list-style-type: none"> Disminución plasmática de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) 	Hiperrinsulinemia Captación excesiva Incremento en la utilización como fuente de energía.

La anomalía clave del metabolismo de los carbohidratos en la falla hepática crónica es la intolerancia a la glucosa. La reducción en la actividad de la insulina, por otro lado, puede constituir una consecuencia de la disminución de los receptores de insulina en las células blanco. Como resultado de la disminución de la actividad de insulina, se incrementa la cantidad de ácidos grasos libres que acceden a la circulación. Los cortocircuitos portosistémicos, la degradación perjudicial y el incremento plasmático de las concentraciones de amonio y aminoácidos aromáticos provocan los elevados niveles plasmáticos de glucagon. La relación efectiva insulina - glucagon y la actividad de la lipoproteinlipasa también se hallan disminuidas en la insuficiencia hepática crónica (9). La capacidad de depuración de triglicéridos exógenos está reducida, y es posible que el enfermo no tolere grandes cantidades de grasa. El defecto en la utilización de la glucosa y la grasa aumenta el catabolismo proteico y es el factor limitante en el suministro de los requerimientos calóricos de los sujetos con enfermedad hepática avanzada (25).

Uno de los cambios más importantes metabólicos en la falla hepática crónica es la alteración de los aminoácidos plasmáticos (tabla 2.4.1).

Tabla 2.4.1 Alteración en los aminoácidos plasmáticos (10,22)

Perfil de Aminoácidos Plasmáticos		
Condición	Incremento	Disminución
Insuficiencia hepática	Fenilalanina, ^a triptófano, ^a glutamato, ^a histidina.	tirosina, ^a Leucina, ^b isoleucina, ^b metionina, ^b valina ^b aspartato,

^a aminoácidos aromáticos

^b aminoácidos de cadena ramificada

Los aminoácidos de cadena ramificada (branched-chain amino acids - BCAA's) __ leucina, valina, isoleucina __ experimentan oxidación directa en músculo cardíaco y esquelético o son utilizados para síntesis proteica. Bajo condiciones de estrés, el metabolismo de BCAA puede teóricamente contribuir con mucho de 25 a 30% de los requerimientos energéticos, y la oxidación incrementada de estos aminoácidos permite una reducción significativa en plasma de los niveles de BCAA.

Disminuciones en plasma de las concentraciones de BCAA pueden de esta manera permitir afectar la síntesis de proteínas (músculo esquelético) y, también contribuir al desarrollo de la encefalopatía hepática (10) y explica la intolerancia a las proteínas (25).

La hiperamonemia es común y probablemente resulte de varias causas:

1. Desaminación activa de aminoácidos y gluconeogénesis en intestino y músculo
2. Degradación intraluminal bacteriana de proteínas y absorción de amonio en el intestino
3. Ureagénesis afectada o inadecuada
4. Entrega inadecuada a el hígado debido a la desviación porto - sistémica

Los aminoácidos aromáticos (aromatic amino acids - AAA's) __ fenilalanina, tirosina, triptofano libre__ son notablemente elevados en la cirrosis (22) . Esto puede ser atribuido al incremento en la liberación en la circulación por proteólisis en músculo y disminución de la incorporación en la síntesis de proteínas. La mayor causa es un decremento en la depuración de amonio por el hígado. Bajo circunstancias normales los AAA's, metionina, glutamina, asparagina e histidina, experimentan de un 80 - 100% de depuración por el hígado y al existir una desviación porto-sistémica se ven más afectados (10, 32)

El triptofano, en contraste con los AAA's, es el único en existir unido a proteínas (albúmina). En la falla hepática, una concentración normal en plasma de triptofano no refleja verdaderamente la elevación de triptofano libre, el cual es más disponible para transportarse dentro del cerebro el cual es la fracción significativa de la encefalopatía hepática. Varios factores pueden contribuir a elevaciones en la fracción libre incluyendo hipoalbuminemia, desplazamiento competitivo por ácidos grasos no esterificados (libres), e hiperbilirrubinemia (10).

Los trastornos de aminoácidos en falla hepática crónica son de esta manera caracterizados por elevaciones en los niveles de fenilalanina, tirosina, triptofano libre, metionina, glutamina, también como asparagina e histidina, y por niveles bajos de BCAA's (leucina, valina , isoleucina) (9,10,22,25,32)

Este perfil característico de alteraciones en los aminoácidos plasmáticos constituye la base de las fórmulas iniciales de las soluciones enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada, lo cual se considera una modalidad potencialmente efectiva en el tratamiento de insuficiencia hepática crónica y encefalopatía hepática.

2.5 ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

2.5.1 Definiciones:

- La encefalopatía hepática (Hepatic encephalopathy - HE) es un síndrome neuropsiquiátrico que ocurre solo con la disfunción hepática significativa y tiene un potencial para reversibilidad completa ⁽²⁴⁾
- La encefalopatía hepática portosistémica (EHPS) es un síndrome neuropsiquiátrico que puede complicar casi todas las enfermedades hepáticas y, en la mayoría de los casos, si las alteraciones persisten, puede culminar en coma profundo y en la muerte ⁽³¹⁾.
- Disturbios neurológicos y de comportamiento que pueden acompañar a la enfermedad del hígado y especialmente la falla hepática ⁽¹⁰⁾.

Alteraciones neurometabólicas:

1. Se ha observado que en la HE existe un desorden neurofisiológico - metabólico. En la mayoría de los casos con HE crónica la alteración es reversible del todo, usualmente no quedan secuelas y no se observan lesiones estructurales importantes en el cerebro de estos pacientes.
2. El tiempo de desarrollo de la enfermedad es también un indicador pronóstico importante, paradójicamente aquellos pacientes que desarrollan encefalopatía temprana tienen mejor oportunidad de recuperación espontánea ⁽²⁰⁾.
3. Sin embargo, hay casos, aunque menos frecuentes, de pacientes con encefalopatía hepática que presentan alteraciones neurológicas estructurales, como son:
 - Desmielinización en el cerebro, médula espinal y degeneración hepatocelular
 - Cambios en los astrocitos cerebrales y edema ⁽³¹⁾

Varios métodos han sido propuestos para estimar la severidad de la HE, pero uno de los más usados es el criterio West - Haven (Tabla 2.5). De cualquier modo, este método limita porque es subjetivo, y tiene poca relación con el pronóstico. Un sistema más objetivo de clasificación se está desarrollando ⁽²⁴⁾, de cualquier modo es un buen punto de partida para la clasificación de la HE, ya que sobre todo en los casos clínicos es donde se ve su aplicación.

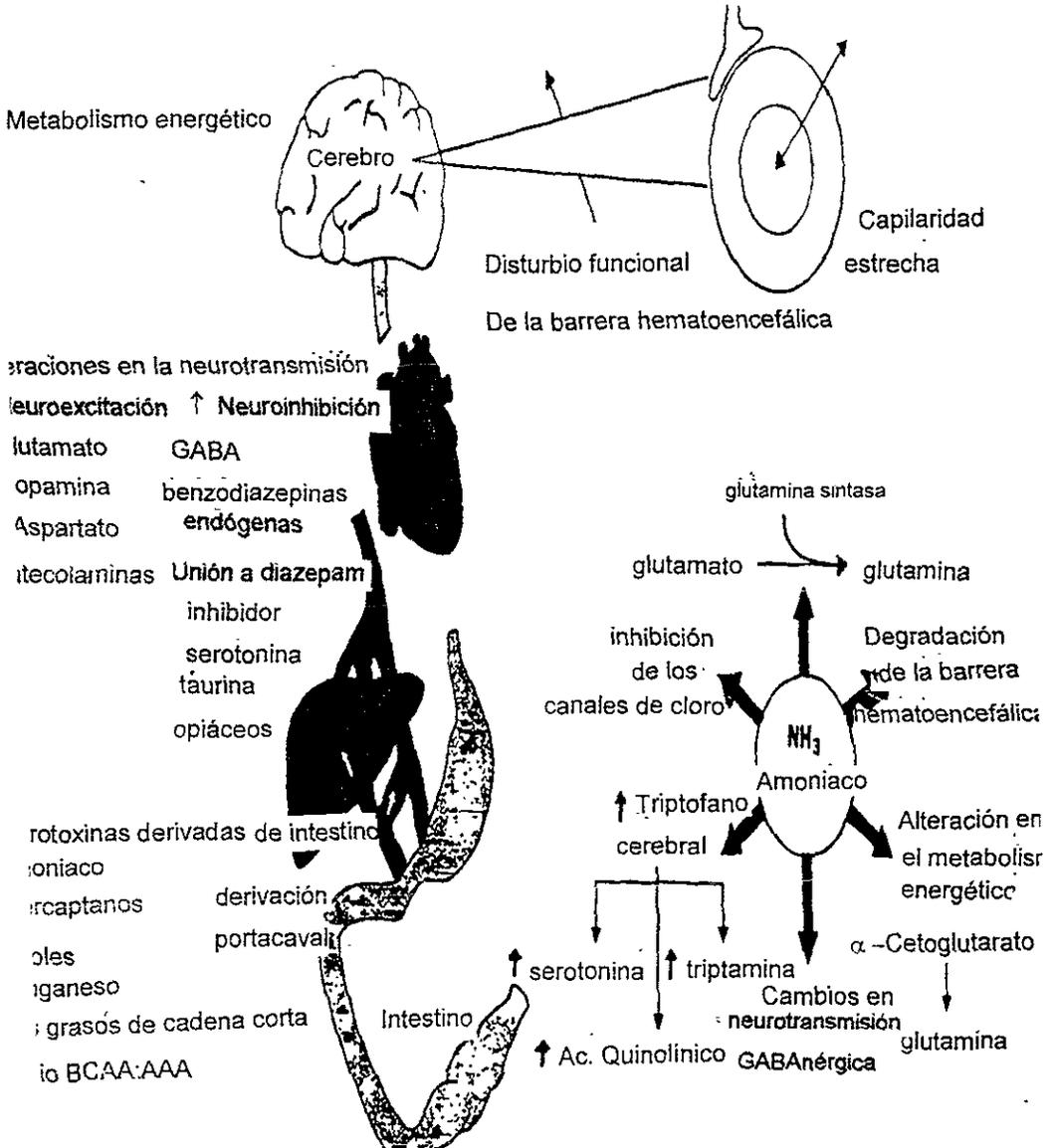
Tabla 2.5 Criterio West- Haven para graduar el estado mental en la Encefalopatía hepática (24)

Grado	Características
0	No se detecta anomalía
1	Falta trivial de conocimiento, euforia, ansiedad, acortamiento de la duración de la atención. Daño ejecutado en adición o sustracción.
2	Letargia, apatía, desorientación del tiempo y lugar. Cambios obvios en la personalidad. Conducta inapropiada
3	Somnolencia a semi – estupor, pero respuesta a estímulos. Confusión, desorientación total.
4	Coma Estado mental no estable

2.5.2 PATOGÉNESIS DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La patogénesis de la HE sigue confusa, es un problema médico aún no resuelto y muchos mecanismos han sido propuestos en diferentes épocas. Los factores más importantes están resumidos en la figura 11 (24)

Figura 11. Factores más importantes en la patogénesis de la encefalopatía hepática.



Nutrición Parenteral en Pacientes con Insuficiencia Hepática

Los posibles mecanismos celulares de la inducción de la HE han enfocado su atención en tres procesos cerebrales como mecanismos probables de la inducción del coma. Estos mecanismos serían ⁽³¹⁾:

- I. Deterioro de la transmisión sináptica
- II. Alteraciones funcionales de la membrana neuronal
- III. Alteraciones en el metabolismo energético cerebral

2.5.2.1 Alteraciones en la Barrera Hematoencefálica:

La barrera hematoencefálica garantiza la protección de el medio ambiente bioquímico de el cerebro. Los pacientes con HE tienen un desorden funcional en la barrera hematoencefálica que resulta en incremento de transporte de aminoácidos neutros y disminución del transporte de aminoácidos básicos.

El mecanismo de esta alteración funcional no es claro, aunque han sido implicados incrementos en las concentraciones de amoniaco y de metantioles.

⁽²⁴⁾

En la Encefalopatía Hepática es probable que tres principales tipos de alteraciones cerebrales interactúen:

1. Algunos de los pacientes con daño hepático crónico presentan hipersensibilidad a varios trastornos fisiológicos o intervenciones terapéuticas. Esta aparente susceptibilidad para desarrollar encefalopatía puede simplemente representar la acumulación de tóxicos a nivel subuminal en el cerebro o incluso en algunas ocasiones existe posiblemente una alteración de receptores cerebrales, haciendo al tejido cerebral más susceptible a tales factores precipitantes.
2. Varias "toxinas " pueden acumularse gradualmente para inducir el coma, el cual además puede ser precipitado por eventos tales como: hemorragia gastrointestinal, alcalosis hipocalémica, constipación o un simple incremento en la ingestión de proteínas.
3. La ausencia o disminución de algunas sustancias "protectoras" elaboradas por el hígado sano no pueden excluirse como probables factores inductores del coma, esos factores ausentes pueden ser la glucosa y la albúmina ⁽³¹⁾.

2.5.3 Etiología de la Encefalopatía Hepática:

Varias teorías de la causa de la encefalopatía hepática han sido propuestas. La HE se dice que es un problema multifactorial, ya que muchas toxinas han sido incriminadas como responsables del coma hepático y ninguna de estas toxinas consideradas aisladamente explican el desarrollo de este desorden en todos los pacientes. Dichos factores son:

- amoniaco
- mercaptanos
- acidos grasos
- aminoácidos
- neurotransmisores “débiles” o falsos

Cualquier toxina que sea de importancia patogénica en HE tendrá las siguientes características (3):

- a) ser nitrogenada
- b) originada en el intestino
- c) producida por acción de una bacteria de intestino o estar presente en la dieta
- d) ser encontrada en circulación portal
- e) ser metabolizada en hígado
- f) ser capaz de cruzar la barrera hematoencefálica

2.5.3.1 Amoniaco

La más convencional de estas causas es el **amoniaco** como una toxina cerebral directa (10), pero es evidente que no es el único factor etiológico.

El cerebro es especialmente sensible a los efectos tóxicos del amoniaco. Las concentraciones de amoniaco son producidas en la circulación sistémica y en el fluido cerebroespinal. Resumiendo el efecto fisiopatogénico del amoniaco (24)

- El amoniaco inhibe los canales de cloruro celulares, los cuales contribuyen a la disminución del sistema nervioso central.
- Se tuvo la idea de que el amoniaco combinado con α - cetoglutarato reducía los intermediarios del ciclo del ácido cítrico en el sistema nervioso central. Esto es improbable, ya que el amoniaco es metabolizado en el cerebro por combinación con glutamato para formar glutamina, pero es quizás afectado por metabolismo energético por alteración al desviar malato - aspartato.
- El amoniaco facilita el canal de salida hacia el cerebro de triptofano, el cual es un sustrato para la generación de varios metabolitos neuroactivos, incluyendo serotonina.
- El amoniaco disminuye la neurotransmisión glutaminérgica, causando neurodepresión.
- Aumenta la acumulación de ácido γ - aminobutírico (GABA), el cual es un inhibidor de la neurotransmisión.

Las observaciones en contra del amoniaco como único factor en el desarrollo de la HE son (24):

- La pobre correlación entre las concentraciones séricas de amoniaco en el fluido cerebroespinal y la severidad de la HE
- Aparente efecto contradictorio del amoniaco en la función del sistema nervioso central, el cual a bajas concentraciones produce un efecto excitatorio y no neurodepresión.

- Posiblemente trabajen en conjunción con el amoniaco mercaptanos, fenoles y acidos grasos en la HE.

Sin embargo una manera de disminuir esas concentraciones de amoniaco es mediante el tratamiento con lactulosa^(10,14,24,33) ; la cual mejora la HE, y la precipitación de la encefalopatía en pacientes con cirrosis por administración de sustancias amoniagénicas⁽²⁴⁾.

Se han investigado otras formas de reducir la toxicidad del amoniaco tales como el empleo de proteína vegetal y no animal, restricción de dieta por un lapso de tiempo corto, el uso de lactitol; éste al igual que la lactulosa actúan garantizando el movimiento intestinal y afectando el metabolismo bacterial, incluyendo producción y absorción de amoniaco. Los antibióticos son raramente usados. La **neomicina** es efectiva para modificar la flora bacteriana pero tiene seria toxicidad renal y no deben ser usados a largo plazo o en pacientes con disfunción renal. Antibióticos alternativos, tales como tetraciclinas, metronidazol y vancomicina también tienen efectos tóxicos a largo plazo . Nuevos agentes tales como benzoato de sodio y ornitina, son propuestos para la eliminación metabólica de amoniaco⁽²⁴⁾.

2.5.3.2 Metionina - Mercaptanos

La metionina al ser metabolizada por el hígado y las bacterias intestinales producen una serie de metabolitos (mercaptanos) tales como el dimetilsulfóxido y el metanetiol⁽³¹⁾. Es probable que intervengan metabolitos de la metionina, mercaptanos o el metanetiol (producido por metabolismo bacteriano de la metionina) en la producción de la HE junto con el amoniaco y ácidos grasos⁽¹⁸⁾.

La metionina y sus productos son importantes en la HE por lo siguiente:

- El dimetilsulfóxido identificado en el aliento de pacientes cirróticos, se correlaciona con la gravedad de la somnolencia y de la confusión en pacientes con HE.
- El metanetiol potencia el efecto del amoniaco en la producción de la encefalopatía experimental en animales.
- Los pacientes cirróticos toleran mejor la proteína vegetal, lo que puede ser debido, entre otras causas, a su bajo contenido de metionina, así como de otros aminoácidos sulfurados.
- Los mercaptanos inhiben la detoxificación del amoniaco
- Acción sinérgica con otras toxinas

2.5.3.3 Acidos grasos

Otros investigadores tienen implicados los ácidos grasos de cadena corta como factor etiológico.

Estos son encontrados en concentraciones incrementadas tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo en pacientes con encefalopatía hepática. De cualquier modo en otro estudio los ácidos grasos de cadena corta fueron administrados en pacientes con cirrosis en dosis elevadas sin inducir alteraciones importantes en el estado mental (10)

Su acción tóxica pudiera deberse a :

- Acción sinérgica con otras toxinas, tales como amoniaco y mercaptanos
- Inhibición de la detoxificación del amoniaco a través de la disminución de la síntesis de urea y la formación de glutamato.
- Acción directa sobre las membranas neuronales y en las terminaciones sinápticas, interfiriendo con el flujo iónico y con la propagación de los impulsos nerviosos.
- Competiendo por los medios de transporte intravascular con otras toxinas.

2.5.3.4 Desequilibrio plasmático de aminoácidos

Además de la metionina, otros aminoácidos se han encontrado en niveles anormales en pacientes con encefalopatía. Principalmente los aminoácidos aromáticos, tales como la fenilalanina, la tirosina, y el triptofano, se encuentran elevados en la sangre de pacientes con encefalopatía, así mismo los aminoácidos de cadena ramificada, tales como valina, isoleucina y leucina, se encuentran disminuidos (29,31).

Los sustratos para la formación de aminoácidos aromáticos son la carne y en general las proteínas de origen animal, en tanto que los productos vegetales son la fuente principal para la formación de aminoácidos de cadena ramificada (15) Además de que las proteínas vegetales pueden ser mejor toleradas que las proteínas animales, debido a que (29):

1. contienen más aminoácidos de cadena ramificada que aromáticos
2. la mayor cantidad de fibra promueve una mayor incorporación y subsiguiente eliminación de nitrógeno en las bacterias fecales que, finalmente, da como resultado la disminución del amonio en sangre, y
3. tiene un efecto laxante

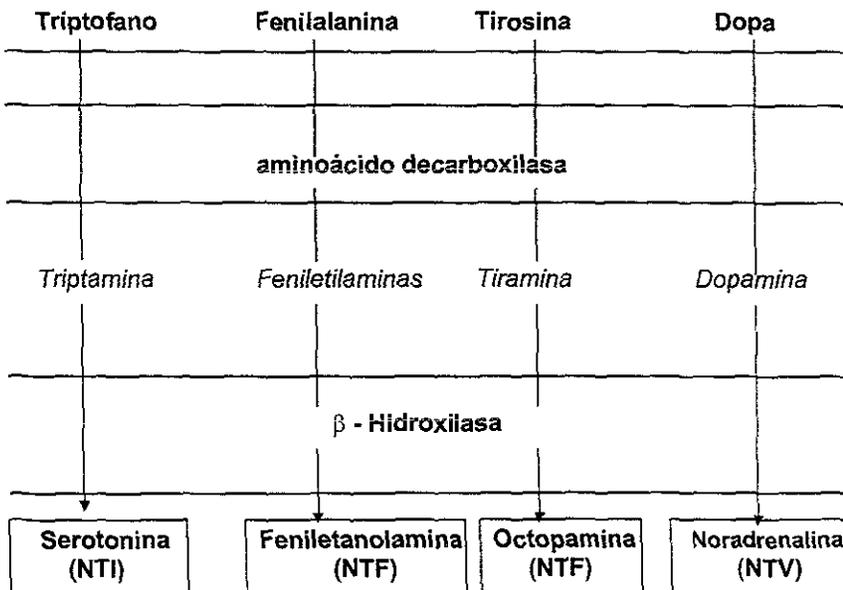
Esto último ha sido la base teórica para la utilización de dietas con proteínas de origen vegetal en el manejo de pacientes con encefalopatía. Como ya se explicó anteriormente uno de los trastornos metabólicos es la hiperinsulinemia, ésta es muy común en pacientes cirróticos y favorece así el consumo acelerado a nivel periférico (muscular) de los aminoácidos de cadena ramificada, lo cual conduce a un desequilibrio entre aminoácidos aromáticos y ramificados (31)

Al aumentar las concentraciones de aminoácidos aromáticos, éstos cruzan más fácilmente la barrera hematoencefálica, acumulándose así en el líquido cefalorraquídeo el triptofano, la fenilalanina y la tirosina. Estos aminoácidos se han involucrado en la génesis de la encefalopatía con la teoría de "falsos neurotransmisores" (31).

2.5.3.5 Teoría de los falsos neurotransmisores

La teoría neuroquímica de Fischer postula la existencia de una disminución de transmisores neuroquímicos verdaderos, p. ej., noradrenalina y dopamina, en ciertas áreas vitales del sistema nervioso central o la presencia de transmisores neuroquímicos falsos que desplazan a los neurotransmisores biológicamente activos a nivel de receptor neuronal o ambas. Estos neurotransmisores falsos son aminas biogénicas betahidroxiladas y serotonina. (Las primeras pueden ser producidas en el colon por acción de enzimas bacterianas, decarboxilasas que actúan sobre los aminoácidos aromáticos lumbinales). Cuando se desvía la sangre de la vena porta eludiendo el hígado, las aminas metabolizadas normalmente por este órgano aparecen en la circulación general y pueden acumularse en las terminaciones nerviosas presinápticas y en el sistema nervioso central y periférico, desplazando a los transmisores normales, dopamina y noradrenalina. Una vez ocurrido este fenómeno, se desencadena un impulso eléctrico a nivel de la terminación presináptica, la cual libera una mezcla de transmisores neuroquímicos verdaderos y falsos, generándose una respuesta post- sináptica inadecuada. Figura 12 (31).

Figura 12. Conversión de aminoácidos a neurotransmisores (31)



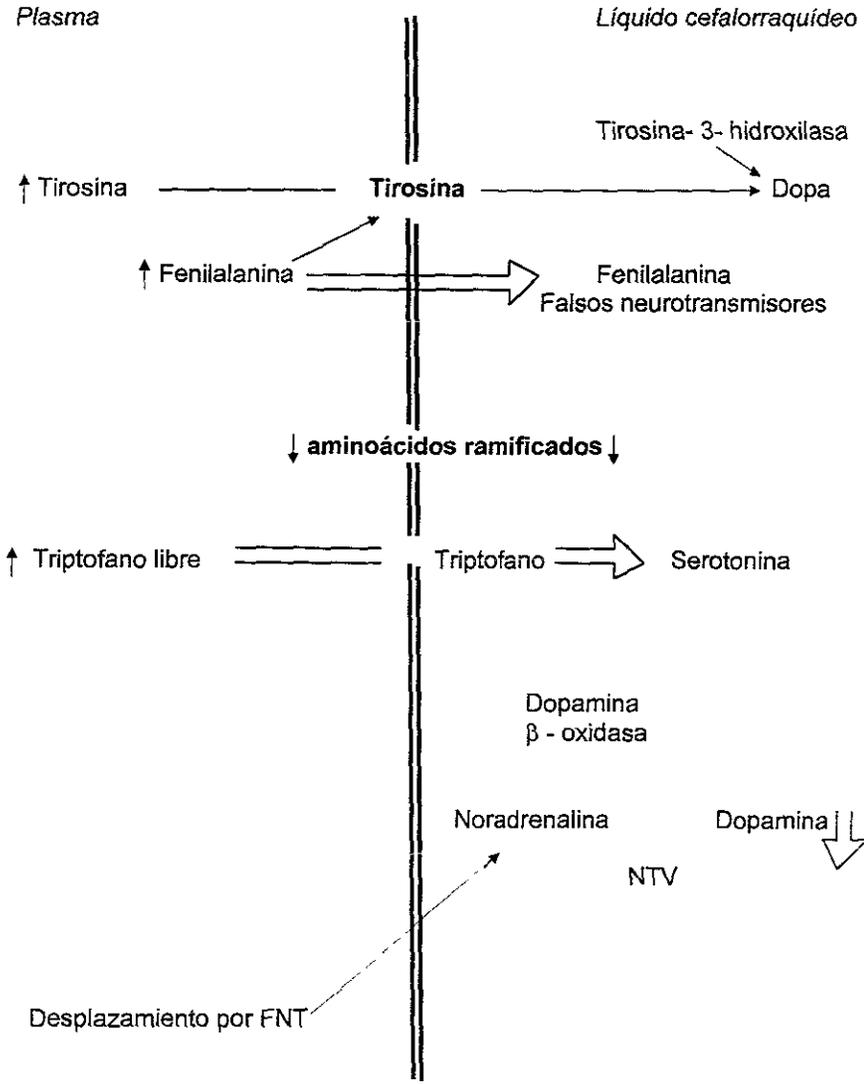
NTF= NEUROTRANSMISOR FALSO
NTV = NEUROTRANSMISOR VERDADERO
NTI = NEUROTRANSMISOR INHIBIDOR

Fischer y Baldessarini han formulado la hipótesis de que la acumulación de transmisores neuroquímicos falsos y la actividad eléctrica anormal resultante de la acción de éstos, explican las anomalías del sistema nervioso central en la encefalopatía hepática. La disminución de los neurotransmisores verdaderos y la elevación de los falsos, están íntimamente relacionados con los cambios que se han observado en los aminoácidos plasmáticos (elevación de los aromáticos y disminución de los ramificados). Lo cual provoca una acumulación de aminas aromáticas a nivel cerebral en una proporción inadecuada, y este exceso de aminoácidos aromáticos a nivel cerebral, es al parecer el responsable directo de la deficiente neurotransmisión. Figura 13 ⁽³¹⁾.

La hiperinsulinemia promueve un consumo excesivo de los aminoácidos ramificados (valina, isoleucina, leucina) a nivel de tejido muscular y adiposo. En consecuencia, la acción competitiva de los aminoácidos ramificados sobre los aromáticos en su competencia por penetrar al cerebro se reduce, penetrando así una mayor cantidad de aminoácidos aromáticos al cerebro, que aumentan los niveles intracerebrales de triptofano, fenilalanina y tirosina ⁽³¹⁾; niveles incrementados de triptofano libre en el plasma permiten también incrementar el transporte hacia el cerebro de los aminoácidos aromáticos ⁽¹⁰⁾.

Figura 13. Interacción producida por falsos neurotransmisores. Las flechas seccionadas señalan un paso metabólico alterado. La doble línea señala aumento de conversión de una sustancia a la siguiente (31)

Alteraciones Teóricas en la Barrera Hematoencefálica



Triptofano

La entrada de triptofano al cerebro guarda relación directa con su concentración plasmática total y libre (no unida a albúmina), y tiene relación inversa con la concentración de otros aminoácidos (aromáticos y ramificados, así como de albúmina, glucosa y ácidos grasos no esterificados, principalmente los de cadena corta).

Por lo anterior aunque la formación de serotonina está regulada por los niveles de triptofano cerebral, los cambios en la concentración plasmática de aminoácidos neutros (tirosina, fenilalanina, leucina, isoleucina y valina) que compiten por la captación cerebral de triptofano influyen también indirectamente en la síntesis de serotonina. Por lo tanto, en pacientes cirróticos que tienen disminución sérica de aminoácidos ramificados, las alteraciones en la concentración de albúmina e insulina pueden modificar el paso de triptofano al cerebro y elevar los niveles de serotonina por aumento en la síntesis (31), es decir, el incremento de triptofano libre en plasma favorece el transporte de triptofano al cerebro produciendo así elevados niveles de serotonina (10).
Figura 14

La serotonina es un neurotransmisor inhibitorio, que puede sustituir a la noradrenalina en las neuronas adrenérgicas y, por lo tanto, puede ejercer efectos profundos sobre el sistema nervioso central y periférico, favoreciendo así la aparición de encefalopatía, es responsable de incrementar el sueño o letargia (10).

Fenilalanina

La fenilalanina compite con los aminoácidos aromáticos (tirosina y triptofano) y los ramificados para entrar al cerebro. Así, un exceso de fenilalanina plasmática disminuye la entrada de tirosina al cerebro y, por medio de este mecanismo, ejerce su primer efecto nocivo en la producción de encefalopatía hepática, ya que éste es el primer paso de bloqueo para la formación de neurotransmisores verdaderos, pues la tirosina es un precursor de la síntesis de catecolaminas (dopamina y noradrenalina).

Una vez dentro del cerebro, la fenilalanina compite con la tirosina (ya que ambos aminoácidos tienen una estructura bioquímica similar) por la actividad neuronal de la tirosina hidroxilasa. Al aumentar los niveles de fenilalanina, ésta es la que se hidroxila y da lugar a la formación de feniletanolamina, la cual es un neurotransmisor falso (24,31).

La fenilalanina impide la hidroxilación de tirosina a **dopa**, disminuyendo así la síntesis de neurotransmisores cerebrales verdaderos (dopamina y noradrenalina) y provocando la acumulación intracerebral de tirosina.

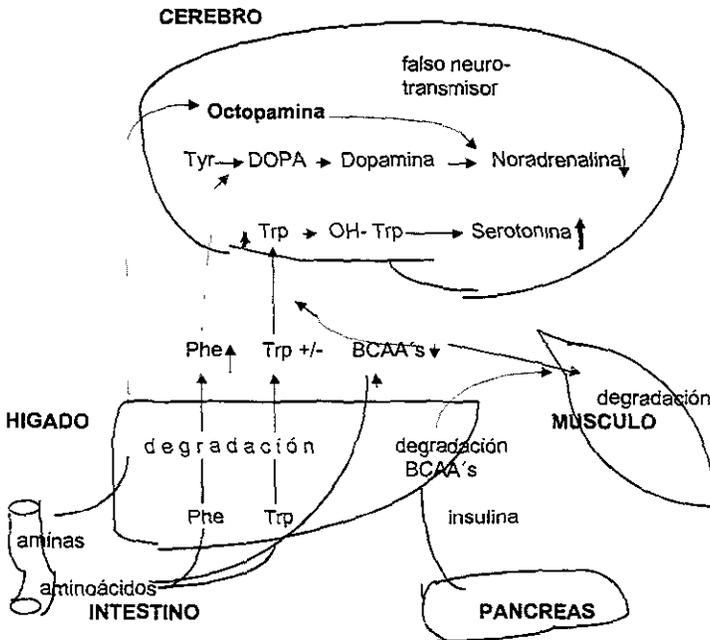
La tirosina acumulada (al estar bloqueado su paso a **dopa**) toma un camino metabólico diferente y es descarboxilada a tiramina (31).

Tirosina

En condiciones normales, la tirosina es un precursor de las catecolaminas (dopamina y noradrenalina). Cuando la tirosina aumenta su concentración cerebral (por el mecanismo antes mencionado) en vez de hidroxilarse (mediante tirosina- 3- hidroxilasa) y dar lugar a la formación de **dopa**, se descarboxila a tiramina a través de la 1 - aromatodecarboxilasa y da lugar a un incremento en la síntesis de **octopamina**. Esta amina actúa como un neurotransmisor falso, el cual posee solo el 1% de la actividad biológica de la noradrenalina (31).

La combinación de neurotransmisores falsos, exceso de serotonina (derivado del incrementado triptofano cerebral), y bajos niveles de catecolaminas cerebrales se dice que contribuyen a el desarrollo del coma hepático (28).

Figura 14. Papel sugendo de los aminoácidos de cadena ramificada en el coma Hepático debido a un paso no restringido de insulina a la circulación general en el coma hepático , los BCAA's son removidos excesivamente por el músculo. La consecuencia de esta baja de BCAA's en plasma provoca menos competición con los aminoácidos aromáticos para la entrada hacia el cerebro. En el cerebro parecen ser responsables del coma hepático los falsos neurotransmisores, la disminución de catecolaminas y el incremento de serotonina (28)



2.6 Tratamiento Nutricional en la Insuficiencia Hepática

El objetivo del apoyo nutricional en la insuficiencia hepática es proporcionar calorías y proteínas adecuadas sin inducir o agravar la encefalopatía hepática; ello, para asegurar el aporte de sustratos energéticos a la mitocondria hepática.

El apoyo nutricional adecuado resulta importante en la hepatopatía crónica para sostener la función hepática y promover la regeneración del hígado, con la subsecuente mejoría en el metabolismo hepático y en el estado nutricional (22), pero la intolerancia a las proteínas ha sido un factor limitante. Para enfermos incapaces de tolerar la vía oral, la nutrición parenteral total constituye un medio aceptable para proporcionar el apoyo nutricional óptimo (32).

Se han formulado soluciones y dietas específicas con bajas concentraciones de metionina, de aminoácidos aromáticos y altas concentraciones de aminoácidos ramificados. Las ventajas teóricas de estos compuestos incluyen: estimulación en la síntesis de proteínas, fuente alternativa de energía para el músculo, corazón y cerebro, disminución en la concentración de aminoácidos aromáticos en plasma y de falsos neurotransmisores en el cerebro, incrementando el metabolismo del amonio por el músculo (22).

En pacientes con enfermedad hepática se recomienda, para mantener un balance nitrogenado positivo (indica crecimiento celular), el aporte de proteínas de 60/80gm/día. La restricción crónica de proteínas es inaceptable. En estos pacientes se logran efectos benéficos con el aporte como complemento de una dieta especial; se han logrado también buenos resultados, en pacientes sin encefalopatía, (mejorías de la función hepática), con la administración de 70-85 gm de aminoácidos estándar intravenosos.

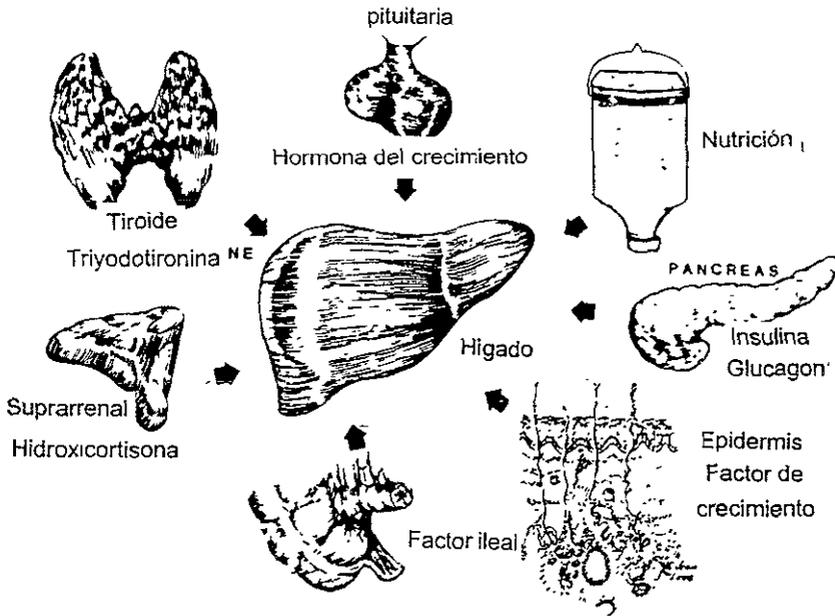
En pacientes con encefalopatía hepática, la manipulación de los niveles en plasma y cerebro de los aminoácidos aromáticos puede servir como tratamiento primario, y es preferible el aporte de 20 a 40 mg/día a la tradicional restricción absoluta de proteínas. Se puede iniciar con 20mg/día aumentando a 10mg/día según la tolerancia del paciente. Si no hay respuesta considere la aplicación de fórmulas especiales (BCAA's).

El empleo de soluciones enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada permiten una adecuada suplementación proteica y calórica para inducir anabolismo mientras simultáneamente se da el mejoramiento o eliminación de la encefalopatía hepática. Existen varias ventajas teóricas en el uso de tales formulaciones en pacientes con enfermedad hepática (9):

- 1) Los BCAA's son útiles como fuente de energía.
- 2) Los BCAA's disminuyen el flujo de otros aminoácidos a través de la membrana del miocito, de esta manera disminuyendo los aminoácidos aromáticos en circulación.
- 3) En humanos, la leucina disminuye la proteólisis muscular e incrementa la síntesis de proteínas en músculo.
- 4) La síntesis hepática proteica está aparentemente incrementada por todos los aminoácidos en humanos. En humanos, hay alguna evidencia de que la leucina es más capaz de mantener los niveles plasmáticos de proteínas hepáticas.
- 5) La administración de BCAA's normaliza el patrón de los aminoácidos plasmáticos secundarios a: (a) disminuyendo la separación muscular y (b) incrementando la síntesis de proteínas, de esta manera utilizando los aminoácidos aromáticos.
- 6) Los aminoácidos aromáticos, metionina, histidina y los BCAA's, todos compiten por cruzar la barrera hematoencefálica. Bajo circunstancias normales los BCAA representan competición. De esta manera, incrementando los BCAA's en plasma, en adición a los niveles bajos de AAA's, van a prevenir su penetración hacia el cerebro.
- 7) En animales hepatectomizados, la administración de BCAA's incrementa la reducción de noradrenalina cerebral en 3 de las 7 regiones.
- 8) La síntesis periférica de catecolaminas plasmáticas será normalizada teniendo más precursores normales del "pool" de aa.
- 9) Los BCAA's incrementan el metabolismo del amoniaco por el músculo. Los BCAA's probablemente donan el grupo amino para la síntesis de glutamina.

Además, hay evidencias que sugieren que las soluciones ricas en BCAA's sustentan más la síntesis de proteínas hepáticas que las soluciones estándar. Los factores que quizás contribuyen al control de la regeneración hepática se muestran en la figura 15. Muchos de estos factores son permitidos. La nutrición es uno de los factores físicos que puede influir bastante más fácilmente (9)

Figura 15. Factores potenciales que afectan la regeneración hepática incluyendo un factor ileal desconocido (9)



2.6.1 Soluciones Disponibles:

Dentro de las soluciones estándar de aminoácidos comercialmente las soluciones disponibles consisten de un 40 a un 50% de aminoácidos esenciales y 50 a 60% de aminoácidos no esenciales. Están comercialmente disponibles soluciones de aminoácidos en los rangos de concentraciones desde 3 hasta 11.4%. La composición de soluciones disponibles de aminoácidos al 8.5% se muestran en la tabla 2.6.1.1 (10).

Tabla 2.6.1.1 Soluciones de aminoácidos al 8.5% (10)

	FreAmine II (Mc Graw)	Aminosyn (Abbott)	Travasol (Travenol)	Novamine (Cutter)
Aminoácidos esenciales (mg/100ml)				
L-Leucina	770	810	526	590
L-Isoleucina	590	620	406	420
L-Valina	560	650	590	550
L-Fenilalanina	480	380	526	590
L-Triptofano	130	150	152	140
L-Metionina	450	340	492	420
L-Treonina	340	450	356	420
L-Histidina	620	620	492	670
Aminoácidos no esenciales (mg/100ml)				
L-Alanina	600	1100	1760	1200
L-Ariginina	810	850	880	840
L-Histidina	240	260	372	500
L-Prolina	950	750	356	500
L-Serina	500	370	—	340
L-Tirosina	—	—	34	20
L-Ácido glutámico	—	—	—	420
L-Ácido aspártico	—	—	—	250
Glicina	1190	1160	1760	590
Cisteína	20	—	—	40
Nitrogeno total (g/100ml)	1.3	1.5	1.4	1.35
Osmolaridad (mOsm/litro)	810	850	860	750

Sin embargo estas soluciones no son específicas para patologías tales como la insuficiencia hepática, por tal razón se modifican las concentraciones sobre todo de los aminoácidos de cadena ramificada. *Hepatamine 8%* ha sido formulada con incremento de BCAA's y decremento de aminoácidos aromáticos __fenilalanina, triptofano, treonina y metionina (Tabla 2.6.1.2). *Hepatamine* requiere mezclarse con dextrosa (50 - 70%) previo a su administración (Mezcla 2 en 1)

Otras formas alternativas de terapia son el uso de cetanoálogos de aminoácidos esenciales y no esenciales. La administración de sales de ornitina de los ceto - análogos de los BCAA's con dosis pequeñas de BCAA's, tienden a disminuir el amonio en sangre. Recientes estudios han sugerido que las proteínas vegetales son mejor toleradas en pacientes cirróticos (22,29), aunque al parecer el mayor problema de este tipo de dietas es la flatulencia debido a que el tratamiento es a largo plazo (10).

Otro enfoque terapéutico comprende el uso de lactulosa, antibióticos o ambas. La lactulosa se administra oralmente a dosis de 60 a 120ml de jarabe por día en cantidades divididas iguales para propiciar dos o tres deposiciones blandas diariamente con un pH de 5.5

Tabla 2.6.1.2 Soluciones enriquecidas con BCAA's (10)

	FreAmine HBC 6.9% (Mc Graw)	Hepatamine 8% (Mc Graw)	Aminosteril N-Hepa 8% (Fresenius)
Aminoácidos esenciales (mg/100ml)			
L - Isoleucina	760	900	1040
L - Leucina	1370	1100	1309
L - Valina	880	840	1008
L - Lisina	410	620	688
L - Metionina	250	100	110
L - Fenilalanina	320	100	88
L - Treonina	200	450	440
L - Triptofano	90	66	70
Aminoácidos no esenciales (mg/100ml)			
L - Alanina	400	770	464
L - Arginina	580	600	1072
L - Histidina	160	240	280
L - Prolina	630	800	573
L - Serina	330	800	224
Glicina	330	900	582
L - Cisteína	20	20	52
L - aminoácidos (g/100ml)	6.9	8.0	8.0
Osmolaridad (mOsm/litro)	625	785	770

La lactulosa también puede administrarse como un enema, 3dl de jarabe de lactulosa añadidos a 7dl de agua. El fármaco, que esencialmente no es absorbido:

- 1) Es descompuesto por las bacterias intestinales en ácidos orgánicos que disminuyen el pH colónico, así reduciendo la absorción del amonio no ionizado y favoreciendo el crecimiento de bacterias bajas productoras de amonio.
- 2) Sirve como sustrato para las bacterias al utilizar el amonio.
- 3) Promueve la incorporación del nitrógeno fecal por las bacterias fecales.
- 4) Induce una evacuación más rápida de las toxinas nitrogenadas del intestino.

Recientemente se ha demostrado que el lactitol, un disacárido de segunda generación es tan efectivo como la lactulosa (29).

Entre los antibióticos la neomicina es la más utilizada para tratar la encefalopatía portosistémica. Se administra a dosis de 2 a 4 g/día o como un enema al 1%. El efecto benéfico se debe a la inactivación parcial de las bacterias que generan toxinas nitrogenadas a partir de las proteínas y la urea.

El medicamento puede inducir la diarrea ejerciendo un efecto tóxico directo sobre la mucosa intestinal o alterando la flora bacteriana, aunque usualmente la diarrea se produce con las dosis más altas (29).

En resumen hay alta frecuencia de desnutrición en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con enfermedad severa parecen estar hipercatabólicos / hipermetabólicos. La practica actual debe ser la aplicación del apoyo nutricional a todos los pacientes con insuficiencia hepática.

2.6.2 ESTUDIOS REPRESENTATIVOS REALIZADOS CON SOLUCIONES ENRIQUECIDAS CON AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

En la tabla 2.6.2.1 se muestra a manera de resumen estudios realizados con soluciones enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada (BCAA's), lactulosa, neomicina y los resultados a manera general que se obtuvieron desde 1980 hasta 1996.

Tabla 2.6.2.1. Ensayos prospectivos con aminoácidos de cadena ramificada en la encefalopatía hepática (28).

Autor	Diseño del estudio	Pacientes	Ruta ^a	Grupo control	Grupo estudio	Efectos de los BCAA's
Michel et al, 1980	Al azar	30	IV	Solución general de aminoácidos (20% BCAA) ^b	Sin enriquecida con BCAA (35%) ^b	No hubo diferencia en la resolución de la encefalopatía
Rossi-Fanelli 1982	Al azar	34	IV	Glucosa + lactulosa	Glucosa + BCAA (56.8gm)	No hubo diferencia en la encefalopatía o mortalidad
Fiaccadori et al, 1982	Al azar	48	IV	Lactulosa	Hepatamine + dextrosa con o sin lactulosa	Mejora en la encefalopatía y mortalidad
Wahren et al, 1983	Al azar	50	IV	30 Kcal/ Kg ^e	30 Kcal/ Kg + BCAA (40 gm) ^c	No hubo diferencia en la encefalopatía o mortalidad
Strauss et al, 1983	Al azar	30	IV	Glucosa + neomicina	Glucosa + Hepatamine ^d	No hubo mejora en la encefalopatía o supervivencia
Gludd et al, 1983	Al azar	20	IV	Glucosa + neomicina	Glucosa + Hepatamine	No hubo mejora en la encefalopatía o supervivencia
Cerra et al, 1983	Al azar	22	IV	Glucosa + neomicina	Glucosa + Hepatamine	Rápido, mejora más completa en la encefalopatía; baja mortalidad; balance de nitrógeno positivo.
Cerra et al, 1985 ⁽⁵⁾	Al azar	75	IV	4 g de neomicina enteral con 25% de dextrosa por vía catéter central	dextrosa isocalórica + Hepatamine (F080)	Mejora significativa en la supervivencia (65% vs 37%) y en la encefalopatía en 1 y 2; mejora en el balance de nitrógeno.
Erksson et al, 1982	Cruzado, al azar	7	oral	40 -100gm de proteína + lactulosa	misma dieta + BCAA, 30 gm	No hubo mejora clínica
McGhee et al, 1983	Cruzado	4	oral	50gm caseína	20gm de caseína + 30gm de Hepatic- Aid	No hubo mejora en la encefalopatía o el balance de nitrógeno

Horst et al, 1984	Al azar	26	oral	Mezcla de proteína	Mezcla de proteína + BCAA	Balance de nitrógeno comparable; incidencia reducida de encefalopatía
Marchesini et al, 1990 ⁽¹⁴⁾	Al azar	64	IV	Suplemento de caseína	Suplementos de BCAA (0.24 g/Kg bw)	Mejora en la encefalopatía, adecuado balance de nitrógeno y mejora en el estado mental de los pacientes.
Weber et al, 1990 ⁽¹⁴⁾	Al azar	9	IV	Solución estándar de aminoácidos	Solución enriquecida con BCAA conteniendo 97% mas de leucina	Disminución en los niveles plasmáticos de amoniaco; no hubo alteración en la síntesis proteica.
Watanabe et al, 1996 ⁽³³⁾	Al azar	75	oral	no tratados con lactulosa	lactulosa	El tratamiento con lactulosa en pacientes cirróticos con encefalopatía es efectivo.
Tessari et al, 1996 ⁽⁴⁾					BCAA + ↓ AAA's + insulina + glucosa	No hubo mejora en la encefalopatía ; inhabilidad para estimular la síntesis proteica.

^a ruta de administración de nutrientes

^b 70% de calorías como grasa

^c 50% de calorías como grasa

^d ver tabla 7

^e pacientes con encefalopatía precipitada por hemorragia gastrointestinal excluida.

IV, intravenoso; BCAA, aminoácidos de cadena ramificada

ANÁLISIS

La nutrición parenteral ha venido a tomar un papel importante en las terapias para pacientes los cuales la vía enteral no está disponible por diversas causas, los avances que se han hecho en esta área son significativos, ya que en muchos casos la recuperación de los pacientes depende en gran medida de ello.

Un caso muy común en el cual la nutrición parenteral es trascendental es la insuficiencia hepática; este problema es muy serio y se caracteriza por la pérdida funcional del hígado hasta de un 70%, lo cual indica una serie de trastornos muy graves, puesto que el hígado es llamado el laboratorio bioquímico humano y al existir tal falla las consecuencias no se hacen esperar.

El problema mayor al que se enfrentan este tipo de pacientes es la aparición de alteraciones a nivel cerebral, conocidas como encefalopatía hepática, este trastorno neurológico trae como consecuencia alteraciones en la neurotransmisión que se manifiestan sobre todo en los patrones de conducta de los pacientes, que pueden ir desde simple ansiedad, apatía, letargia, hasta un coma hepático que si no se trata debidamente puede ocasionar incluso la muerte.

La etiología de la encefalopatía hepática es multifactorial y debido a esto se le atribuyen todos estos desordenes a una serie de factores tales como el amoniaco, mercaptanos, ácidos grasos, aminoácidos (principalmente los aromáticos) y la producción de neurotransmisores falsos. Se ha visto que uno solo de ellos no puede ser capaz de ocasionar tantos problemas, es necesaria la conjunción de todos.

Una vez que los investigadores han podido detectar esto, han llegado a la conclusión que la producción de neurotransmisores falsos tales como octopamina, feniletanolamina son los responsables en su ,mayoría de la encefalopatía hepática .

Dichos trastornos debido principalmente a la acumulación de aminoácidos aromáticos y a la disminución de aminoácidos de cadena ramificada debido a las alteraciones que existen en la barrera hematoencefálica, la cual ya no es tan selectiva y por estar en mayor concentración los aminoácidos aromáticos éstos atraviesan siendo precursores fenilalanina de feniletanolamina, tirosina de octopamina y un aumento en las concentraciones de serotonina, éste último es un neurotransmisor inhibitorio; así como se ven afectadas las concentraciones de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) puesto que se ve bloqueada su síntesis y la dopa toma un camino metabólico diferente.

La insuficiencia hepática se dice que es un estado hipermetabólico/ hipercatabólico y como consecuencia los aminoácidos de cadena ramificada son removidos del músculo, para mantener niveles de glucemia normales, por tal razón disminuye tanto su concentración.

En base a esta serie de factores el tratamiento de la insuficiencia hepática va enfocado principalmente hacia nivelar las concentraciones tanto de aminoácidos aromáticos como la de aminoácidos de cadena ramificada, administrando formulaciones no convencionales (estándar), sino preparados como el *Hepatamine*, el cual muestra elevadas concentraciones de aminoácidos de cadena ramificada (isoleucina, leucina, valina) siendo la concentración de leucina superior a los otros dos, puesto que algunos autores como Fischer aseguran que ésta disminuye la proteólisis muscular, que es común en estas patologías, y que se incrementa la síntesis de proteínas en el músculo.

Fischer en sus publicaciones menciona las grandes ventajas que proporcionan este tipo de soluciones teóricamente, sin embargo en la práctica no siempre resultó del todo convincente. Aunque cabe mencionar que en años más recientes los resultados parecen ser más alentadores, tal vez debido a que cada vez se sigue un mejor control sobre los estudios.

Algunos autores comparan la eficacia del uso de los aminoácidos de cadena ramificada contra los tratamientos alternos como la lactulosa y la neomicina y sus resultados muestran en algunos casos mejoría y en otros no; sin embargo esto no es desalentador y se muestra como un reto ante esta disyuntiva, por tal razón un investigador, Cerra, incluso llevó a cabo este estudio en dos ocasiones, separado por dos años y un mayor número de pacientes, donde los resultados fueron muy prometedores respecto al uso de soluciones enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada.

En algo si están de acuerdo muchos autores y es que emplean las fórmulas de BCAA's cuando los pacientes son intolerantes a las proteínas, con esto demostrando que estas soluciones si son efectivas.

Sin embargo, deben hacerse más estudios al respecto y sobre todo incursionar en las áreas alternativas de tratamiento como son el uso de la proteína vegetal, p. ej. , o el uso del lactitol.

CONCLUSIONES

- ☑ La nutrición parenteral es una alternativa más para la recuperación de pacientes que por causas diversas no pueden o no deben utilizar la vía enteral.

- ☑ En el caso de la patología conocida como insuficiencia hepática, el empleo de soluciones de aminoácidos estándar (fórmulas convencionales) no siempre garantizan la recuperación total de los pacientes.

- ☑ Para tales efectos es necesario el uso de fórmulas especiales como lo son las enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada, éstos tienen la característica peculiar de contener mayores concentraciones de aminoácidos de cadena ramificada y bajas concentraciones de aminoácidos aromáticos.

- ☑ Se considera también importante, que pueden incluirse como alternativas y como complementos el uso de antibióticos y la lactulosa, así mismo que entre más pronto se reanude la vía enteral será mejor la recuperación del paciente.

- ☑ Así mismo, las soluciones enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada, si son efectivas para este tipo de patologías.

- ☑ La utilidad que tiene este trabajo es una orientación acerca de el tipo de soporte nutricional parenteral disponible para pacientes con insuficiencia hepática y la manera en que éste puede mejorar el estado nutricional de los mismos.

- ☑ También es necesario concluir el papel que desarrolla el Químico Farmacéutico Biólogo dentro de esta área, y lo más importante es que gracias a sus conocimientos, se preparan y dispensan mezclas intravenosas que farmacéuticamente y terapéuticamente son adecuadas para el paciente.

REFERENCIAS

- (1) A.S.P.E.N. Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. Vol 17, No 4. Supplement. 1993. Pag 9SA- 11SA
- (2) Athié A. A. "Nutrición parenteral total vs. Nutrición enteral total". Cirujano General. Vol 18. Suplemento 1. 1996. Pag 69 - 72.
- (3) Basile A.S, Jones E.A. " The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: evidence for the involvement of benzodiazepine receptor ligands". Pharmacology Reviews. 1991. No 43. Pag 27 -71.
- (4) Branched Chains Revisited. Gastroenterology. Vol 111, No 1. 1996. Pag 252-255.
- (5) Cerra B. F.; Cheung K. N; Fischer E.J.; Kaplowitz N.; Schiff R.E.; Dienstag L.; Bower H.; Mabry D.; Leevy M.; Kiernan T. "Disease - Specific Amino Acid Infusion (F080) in Hepatic Encephalopathy : A Prospective, Randomized, Double - Blind, Controlled Trial". Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. Vol 9, No 3. 1985. Pag 288 -295.
- (6) Chistensen B. J.; Telford R. I. "Fundamentos de Anatomía Macroscópica". 5ª edición. Editorial Harla. México. 1993. Pag 180 - 186.
- (7) Crafts C. R. "Anatomía Humana Funcional". Editorial Limusa. México. 1997. Pag 278 - 281.
- (8) Feldman B. E. "Principios de Nutrición Clínica". Editorial El Manual Moderno. México. 1990. Pag 307 - 325.
- (9) Fischer E. J. "Branched -Chain- Enriched Amino Acids Solutions in Patients with liver Failure: An Early Example of Nutritional Pharmacology". Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. Vol 14, No 5. Supplement. 1990. Pag 249S - 255S.
- (10) Fischer E. J. "Total Parenteral Nutrition". Second edition. Editorial Little, Brown and Company. United States of America. 1991. Pag 263 - 278.
- (11) González O.S. "Composición de fórmulas estándar y especiales de nutrición parenteral y enteral". Cirujano General. Vol 18. Suplemento 1. 1996. Pag 40 - 46.
- (12) Guyton C. A.; Mall E. J. "Tratado de Fisiología Médica", Editorial Interamericana McGraw - Hill. Madrid, 1996. Pag 961 - 965.
- (13) Halpen S. L. " Manual de Nutrición Clínica". Editorial Limusa. 1998. México. Pag 373 - 375.

- (14) Hepatic Disease. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. Vol 22, No 2. 1998. Suplemento. Pag 122S - 129S.
- (15) Horton H. R.; Moran A.L. "Bioquímica". Editorial Prentice - Hall Hispanoamericana. México. 1995. Cap 18. Pag 18.1 - 18.47
- (16) Hunt H.S.; Groff L.J. "Advanced Nutrition and Human Metabolism". West Publishing Company. United States of America. 1990. Pag 432 - 433.
- (17) López R.J. "Requerimientos Nutricionales: Medidos, Calculados, Macro y Micronutrientes. Como Calcularlos. Paciente Crítico y no crítico". Vol 18. Suplemento 1. Pag 11 - 15.
- (18) Mahan L.K.; Arlin T.M. Krause "Nutrición y Dietoterapia". 8ª edición. Editorial Interamericana McGraw - Hill. México. 1995. Pag 481 - 485.
- (19) Miller A.M.; Leavelle C.L. "Manual de Anatomía y Fisiología". 2ª edición. Editorial La Prensa Médica Mexicana, S.A. México. 1987. Pag 625 - 627.
- (20) Mondragón S.R. "Tratamiento hepático e Insuficiencia Hepática Aguda". Cirujano General. Vol 20, No 3. 1998. Pag 220 - 224.
- (21) Mora J.F. "Soporte Nutricional Especial". Editorial Panamericana. Colombia. 1992. Pag 101 -102, 118-120.
- (22) Orozco H.; Mercado M.A. "Temas Selectos". Instituto Nacional de la nutrición Salvador Zubirán. Clínica de Hipertensión Portal. 2ª edición. México. 1994. Pag 300 - 303.
- (23) Rahilly O.R. "Anatomía de Garder". 5ª edición. Editorial Interamericana McGraw -Hill. México. 1989. Pag 458 - 463.
- (24) Rajiv J.; Hayes P.C. "Hepatic encephalopathy and ascites". Lancet. Vol 350. November 1, 1997. Pag 1309 - 1315.
- (25) Rifat L.; Dudrick S. "Nutritional Support in Liver Failure". Surgical Clinics of North America. Vol 71, No 3. Junio 1991. Pag 567- 577.
- (26) Rolando N.; Gimson A.; Wade J. "Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant hepatic failure". Hepatology. Vol 17, 1993. Pag 196 - 201.
- (27) Serrato F. M. "Nutrición Artificial Intravenosa". Cirujano General. Vol 18, Suplemento 1. 1996. Pag 16-18.
- (28) Silberman H. "Parenteral and Enteral Nutrition". Second edition. Appleton & Lange. United States of America. 1989. Pag 416 - 420.

Nutrición Parenteral en Pacientes con Insuficiencia Hepática

- (29) Stein M.J.; Hutton J.J.; Kohler O.P.; Reynolds Y.H. "Medicina Interna". 3ª edición. Tomo 1. Editorial Salvat. México. 1991. Pag 424 - 429, 465 - 469.
- (30) Stryer L. "Bioquímica". Cuarta edición. Tomo II. Editorial Reverté, S.A. España. 1995. Pag 629 - 650.
- (31) Uribe M.; Guevara R. "Encefalopatía Hepática". Editorial Salvat Mexicana. México. 1982. Pag 47- 59.
- (32) Villazón S.A. "Nutrición Enteral y Parenteral". Editorial Interamericana McGraw - Hill. México. 1993. Pag 3-6, 216 -223.
- (33) Watanabe A.S; Sakai T.; Shunichi S.; Fukashi I.; Masao O.; Yasuyuki A.; Gotaro T.; Kenichi K.; Yasutoshi M.; Tadasu T.; Hironaka K.; Kiwamu O.; Kyuichi T.; Shigetoshi F.; Shigehiko S. "Clinical efficacy of lactulose in cirrhotic patients with and without subclinical hepatic encephalopathy". Hepatology. December 1997. Vol 26, No 6. Pag 1410 - 1414.