

4.3 I. Nutrición en las enfermedades hepatobiliares



Alejandro Esteller Pérez ■ Javier González Gallego

Capítulo 4.3 I.

Nutrición en las enfermedades hepatobiliares

■ 1. Introducción

■ 2. Lesión hepática

■ 3. Enfermedades que afectan al parénquima hepático

- 3.1. Hepatitis
- 3.2. Insuficiencia hepática
- 3.3. Cirrosis
- 3.4. Hipertensión portal
- 3.5. Ascitis
- 3.6. Encefalopatía hepática

■ 4. Enfermedades que afectan a la formación y secreción de la bilis

- 4.1. Colestasis
- 4.2. Cirrosis biliar primaria
- 4.3. Colangitis esclerosante
- 4.4. Litiasis biliar
- 4.5. Hiperbilirrubinemias
- 4.6. Ictericia

■ 5. Otras enfermedades hepáticas

- 5.1. Hemocromatosis
- 5.2. Enfermedad de Wilson

■ 6. Lesiones hepáticas por nutrición inadecuada o anómala

- 6.1. Déficit o excesos dietéticos
- 6.2. Intervenciones quirúrgicas para tratar la obesidad
- 6.3. Nutrición parenteral

■ 7. Evaluación de la disfunción hepática

- 7.1. Metabolismo de la bilirrubina
- 7.2. Enzimas séricas
- 7.3. Proteínas séricas
- 7.4. Pruebas de coagulación
- 7.5. Otras pruebas poco usuales

■ **8. Valoración del estado nutricional en los pacientes con hepatopatías**

8.1. Variables objetivas

8.2. Valoración global subjetiva

■ **9. Estado nutricional y enfermedades hepatobiliares**

9.1. Balance energético

9.2. Hidratos de carbono

9.3. Grasas

9.4. Proteínas

9.5. Vitaminas liposolubles

9.6. Vitaminas hidrosolubles

9.7. Minerales

■ **10. Tratamiento nutricional en las enfermedades hepáticas**

10.1. Tratamiento nutricional en las enfermedades hepáticas parenquimatosas

10.2. Tratamiento nutricional de las complicaciones

10.3. Tratamiento nutricional de las enfermedades que afectan a la formación y secreción de la bilis

10.4. Tratamiento nutricional en la resección hepática y el trasplante

■ **11. Resumen**

■ **12. Bibliografía**

■ **13. Enlaces web**

Objetivos

- Conocer la estructura y funciones del hígado y sus alteraciones.
- Identificar las lesiones del hígado y su etiología.
- Comprender la patología básica del parénquima hepático y de su función secretora-excretora.
- Recordar las principales pruebas para evaluar la función hepática y sus aplicaciones.
- Conocer el estado nutricional general en los pacientes con hepatopatías.
- Identificar las principales alteraciones en los diferentes nutrientes que suelen aparecer en diferentes hepatopatías.
- Recordar las principales pruebas para valorar el estado nutricional y las especificaciones en hepatópatas.
- Conocer el tratamiento nutricional específico recomendado en las enfermedades hepáticas parenquimatosas.
- Conocer el tratamiento nutricional específico recomendado en las enfermedades que afectan la formación y secreción de la bilis.
- Conocer el tratamiento nutricional específico recomendado en la resección hepática y el trasplante.

I. Introducción

El hígado es el segundo órgano en tamaño, y constituye el 2,5% del total corporal. La organización estructural de sus elementos parenquimatosos y vasculares, el acino hepático (**Figura 1**), está dispuesto de tal manera que le permite cumplir su función de guardián interpuesto entre la entrada de sustancias procedentes del tracto digestivo y el resto del cuerpo. De esta forma, está capacitado para captar sustratos, transformarlos, almacenarlos, distribuirlos o eliminarlos.

El hígado cumple un gran número de funciones: síntesis (glucogénesis) y almacenamiento de glucógeno, su hidrólisis (glucogenólisis) y liberación de glucosa y formación de ésta desde otros hidratos de carbono (galactosa o fructosa) o de fuentes no glucídicas (gluconeogénesis). Síntesis de ácidos grasos y su conversión en cuerpos cetónicos; formación de lipoproteínas, colesterol y fosfolípidos. Síntesis de proteínas plasmáticas, conversión y desaminación de aminoácidos y formación de la urea. Metabolismo y almacén de vitaminas y minerales. Catabolismo y excreción de hormonas. Secreción biliar en su doble vertiente, secretora y excretora: la primera favorece las actividades digestivas; la excretora permite la eliminación de sustancias endógenas (bilirrubina, colesterol) y sustancias exógenas (fármacos, alcohol), previamente modificadas y preparadas para su incorporación a bilis. Mantenimiento del balance hidroelectrolítico.

El hígado tiene una serie de peculiaridades morfológicas y funcionales que le permiten realizar actividades tan diversas. Recibe un doble aporte sanguíneo, arterial y venoso, éste último procedente del tracto digestivo, del páncreas y del bazo, que se reparte por medio de un sistema capilar especial, los sinusoides (**Figura 2**). Esta estructura favorece que capten eficazmente las sustancias absorbidas en el tracto digestivo. Los hepatocitos, sus células más abundantes, disponen de un polo sanguíneo (sinusoides) y otro biliar (canalículos), lo que les permite realizar funciones metabólicas y exocrinas (**Figura 2**). Además, el hígado cuenta con otros tipos celulares que desempeñan funciones diversas (**Tabla 1**). Las membranas y los orgánulos de los hepatocitos tienen enzimas que participan en actividades bioquímicas específicas.

Al estudiar la disfunción hepática se deben considerar, por tanto, las funciones propias del órgano, los factores responsables de la integridad funcional de las células hepáticas y los agentes ambientales que alteran dichas funciones. Algunos trastornos no sólo alteran sus demandas funcionales, sino que también modifican su estructura y desequilibran las peculiares relaciones morfofuncionales hepáticas, como, por ejemplo:

- La reparación de sus tejidos que sigue a una agresión origina cambios histológicos que pueden interferir en el intercambio sangre-hepatocito.
- Una comunicación anormal entre sangre aferente y eferente impide que el órgano realice su función de guardián, sin necesidad de que su estructura esté alterada.
- Las modificaciones en la relación entre sinusoides y canalículos alteran la secreción biliar, pudiendo aparecer colestasis.

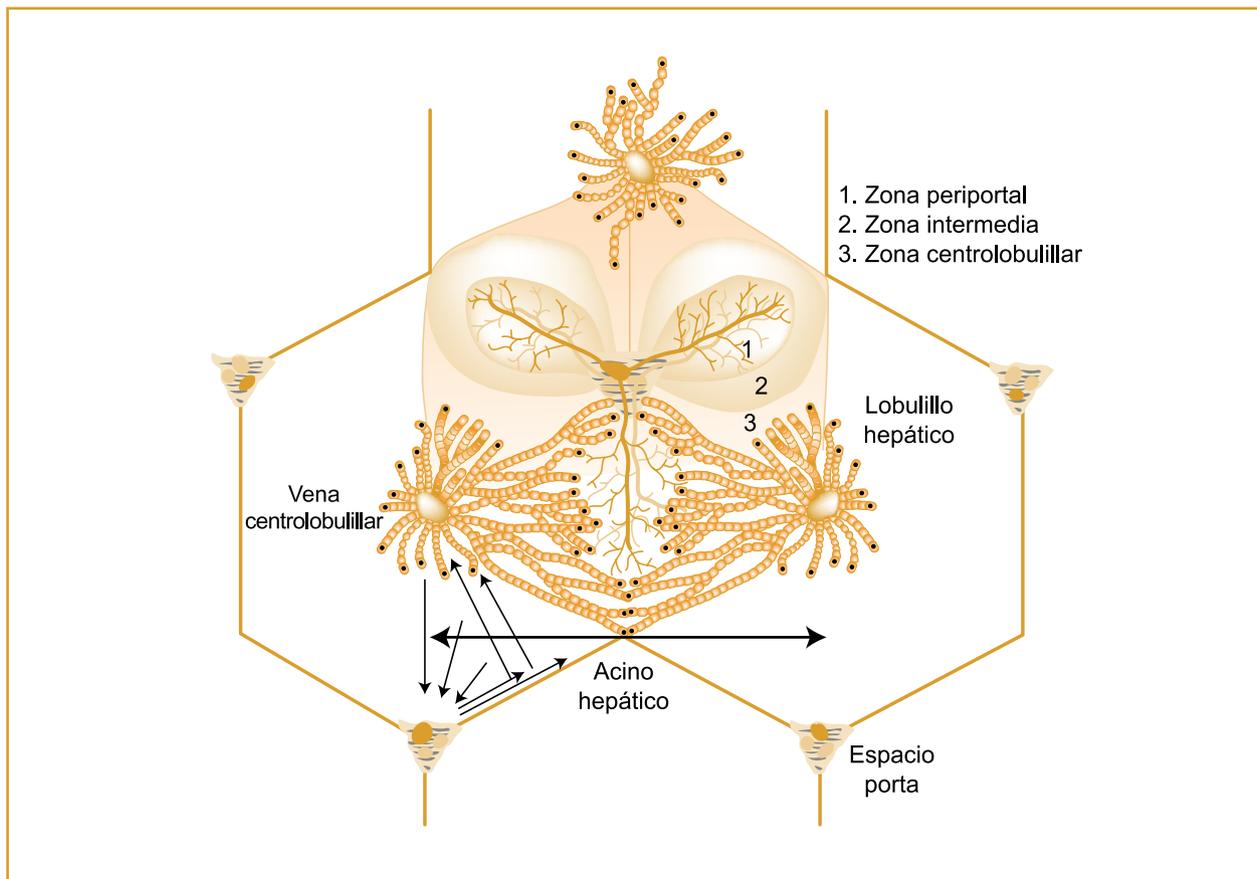


Figura 1. Esquema del acino hepático (relación con el lóbulo clásico).

Tabla 1. FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS HEPÁTICAS NO PARENQUIMATOSAS

Tipo celular	Funciones
Endoteliales	Barrera funcional entre sangre y hepatocitos Captación mediada por receptores Pinocitosis Endocitosis (partículas < 0,1 μm) Presentación de ectoenzimas (lipasas) Síntesis de moléculas efectoras (PGE ₂ , citocinas, etc.)
Kupffer	Fagocitosis (microorganismos, tumorales, eritrocitos) Endocitosis (endotoxinas, complejos inmunes) Procesado de antígenos Citotoxicidad (superóxido, efectos antitumorales) Señalizadores comunicación intercelular (IK, TNF)
Ito (estrelladas o lipocitos)	Almacenes vitamina A Síntesis proteínas matriz extracelular Regulación contráctil del flujo sanguíneo Expresión y secreción de factores de crecimiento
Pit	Citolíticas citolíticas naturales (<i>natural killer</i>)

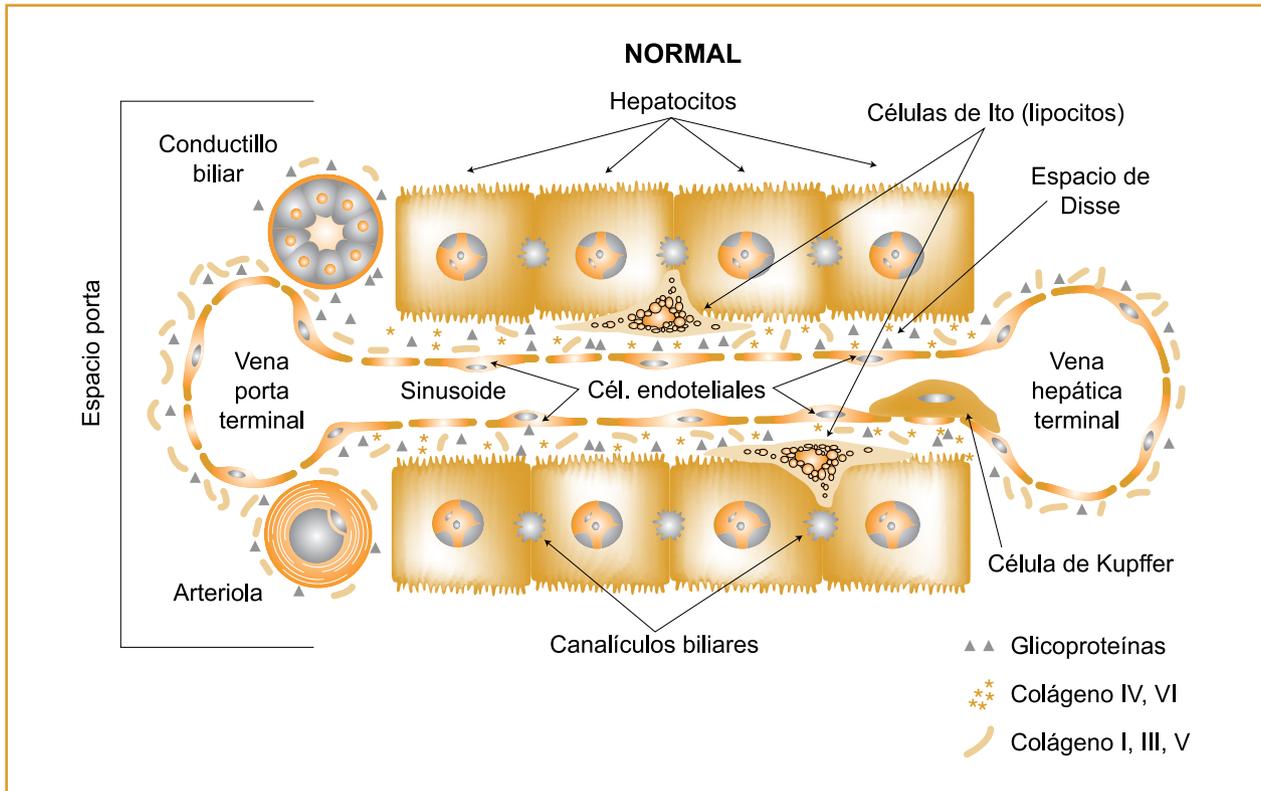


Figura 2. Representación zonal de un hígado normal. El colágeno formador de fibrillas (I, III y V) es escaso en las distintas zonas del acino, mientras que el no formador de fibrillas (IV y VI) y las glicoproteínas están casi exclusivamente confinados al espacio de Disse.

De lo expuesto se deduce que el hígado juega un papel esencial en el metabolismo de los nutrientes necesarios para la economía del sistema. En las enfermedades hepatobiliares esta actividad puede estar gravemente afectada, por lo que se pueden presentar problemas nutricionales que deberán ser tratados. En sentido contrario, los excesos o defectos en la dieta, la presencia de ciertos xenobióticos (tóxicos, fármacos) o la ruta de administración de los nutrientes (alimentación parenteral) pueden originar lesiones hepáticas. Por tanto, los individuos afectados de trastornos hepatobiliares deben tener un seguimiento especial y regular para valorar su estado nutricional y, en caso necesario, indicar la terapéutica específica.

En este Capítulo se estudian en primer lugar los principales trastornos hepáticos, primarios o secundarios, de etiología muy diversa, y los métodos más habituales para evaluar el estado de la función hepática. En segundo lugar, se revisan los conocimientos actuales acerca del estado nutricional general en las

hepatopatías y la valoración específica de este estado en los hepatópatas. Por último, se explican las diferentes aproximaciones del tratamiento nutricional en las enfermedades hepatobiliares más importantes.

2. Lesión hepática

El hígado es capaz de responder a las agresiones con una serie de modificaciones bien descritas desde el punto de vista morfológico:

- **Inflamación:** el daño de los hepatocitos ligado a la entrada de células inflamatorias se denomina hepatitis. La inflamación puede estar limitada a las zonas de entrada (tractos portales) o afectar al parénquima.

- **Degeneración:** se produce cuando los hepatocitos atacados por agentes tóxicos o inmunológicos adquieren un aspecto hinchado y edematoso. En este caso, es posible apreciar en los

hepatocitos depósitos de hierro, cobre, bilis, etc. Si lo que se acumula es grasa se habla de esteatosis.

- **Necrosis:** el aspecto de los hepatocitos necrosados puede indicar la causa que ha originado su muerte. Así, se habla de necrosis por coagulación (origen isquémico), por lisis (origen osmótico), eosinofílica (origen tóxico o inmunológico), etc. También las zonas de necrosis son variables, existiendo necrosis centrolobulillar, de etiología tóxica o isquémica, necrosis focal, y necrosis de separación entre el parénquima periportal y los espacios porta. Por último, también se describen necrosis de distinta intensidad, necrosis en puente, submasiva o masiva.

- **Fibrosis:** el ataque tóxico continuo del hígado o su inflamación crónica puede generar la aparición de fibrosis. Su inicio puede ser portal, centrolobulillar o sinusoidal. A diferencia de las modificaciones apuntadas hasta ahora, la fibrosis suele ser irreversible y sólo en algunas concretas (esquistosomiasis o hemocromatosis) se obtienen regresiones terapéuticas.

- **Cirrosis:** el ataque parenquimatoso continuado y la fibrosis desarrollada suelen dar lugar a la aparición de una serie de alteraciones morfológicas que se conocen como cirrosis y que se estudian con detalle en este Capítulo.

La lesión hepática puede originarse por multitud de causas cuya patogenia y curso es variable. Algunas se resuelven sin secuelas y otras dan lugar a patologías específicas. Las enfermedades del hígado pueden ser agudas o crónicas, hereditarias o adquiridas. Para un desarrollo más esquemático se dividen en dos grandes bloques, enfermedades que afectan el parénquima hepático y enfermedades que afectan la formación y secreción de la bilis.

3. Enfermedades que afectan al parénquima hepático

3.1. Hepatitis

La hepatitis o citólisis hepática de origen inflamatorio es una alteración con etiología múltiple. Se puede producir por infección viral, agresión tóxica, enfermedad inmunológica y trastorno metabólico o isquémico. Suele ser oligo o asintomática. En cualquier caso, sus manifestaciones son inespecifi-

cas y similares en todas ellas, independientemente de su etiología.

3.1.1. Hepatitis viral

Inflamación difusa del hígado producida por los virus de la hepatitis (VH) A, B, C, D y E. Además, existen otros virus como el citomegalovirus, Epstein-Barr, coxsackie, herpes simple, fiebre amarilla y rubéola que, aunque con menor frecuencia, pueden también producir hepatitis. Las hepatitis A y E son de transmisión orofecal, lo que explica que sean epidémicas, o de endemia elevada, en condiciones sanitarias inadecuadas y, por tanto, susceptibles de profilaxis. Las hepatitis B, C, D son de transmisión sexual, parenteral y maternofetal. Su patogenia es variable: por efecto citopático directo como la A y la E; por citólisis inmune, como la B y D, o mixta, como la C. Sólo en aquéllas en las que hay un mecanismo de citólisis inmune o pseudoespecies víricas existe cronificación, con posibilidad de evolución hacia cirrosis y hepatocarcinoma. En los casos de cronificación, el sistema inmune es incapaz de eliminar la infección. Todas ellas pueden causar fallo hepático fulminante.

- **Hepatitis A:** el VHA es un virus de transmisión fecal-oral de amplia distribución, aunque su prevalencia es mayor en países con sistemas sanitarios poco desarrollados. A pesar de que la mayor parte de los pacientes se mantiene asintomática y se recupera por completo, la hepatitis A aún presenta una elevada morbilidad y mortalidad. En España representa casi la mitad de las hepatitis agudas. El comienzo de los síntomas y de la lesión hepática (con incrementos en los niveles de transaminasas diez veces por encima del valor normal) coincide con reducciones de la cantidad de virus en heces y de la viremia, apareciendo anticuerpos del tipo IgM. Éstos se mantienen elevados durante pocos meses. Las IgG aparecen más tarde y permanecen positivas durante años. Los síntomas iniciales son: astenia, anorexia, artromialgias y febrícula. Posteriormente, especialmente en niños, aparecen vómitos, diarrea e ictericia. Si la evolución es favorable, la recuperación completa se suele producir en un plazo de varias semanas. Nunca se cronifica, aunque la posibilidad de que evolucione hacia una hepatitis fulminante hace de ella una enfermedad potencialmente grave.

- **Hepatitis B:** la infección por VHB es frecuente. La mayoría de las personas que adquieren la infección durante la adolescencia la eliminan y desarrollan inmunidad permanente, pero en un 5-10% de los casos persiste y puede cronificar. Cuando se adquiere en la infancia, el riesgo de cronificación y progresión a hepatocarcinoma es mucho más elevado. En España existe una incidencia de unos 12.000 casos anuales, en los que la principal vía de transmisión es la parenteral. El VHB produce manifestaciones clínicas que abarcan el fracaso hepático fulminante, la infección asintomática (la más frecuente), la infección crónica con enfermedad hepática progresiva y enfermedades por complejos inmunitarios. El virus no es directamente citopático y las distintas formas clínicas se explican por la variedad de respuestas inmunitarias del hospedador y por la existencia de variantes genómicas del VHB.

- **Hepatitis C:** el virus VHC se transmite mayoritariamente por vía parenteral y representa el 80-90% de las hepatitis postransfusionales. Tiene una distribución prácticamente universal y existen unos 100 millones de portadores crónicos. El periodo de incubación es de 6-12 semanas y en un 95% de los casos la infección es asintomática. Cuando existen, los síntomas son los de una hepatitis aguda con o sin ictericia y con incrementos poco marcados de las transaminasas. En un 60-70% se produce una cronificación de la infección. En la infección a largo plazo, la aparición continua de mutantes con fenotipos más citopáticos hace que para mantener la replicación bajo control la respuesta inmunitaria del huésped produzca daño celular y estimule la producción de citocinas fibrogénicas y el depósito de colágeno, con el desarrollo de cirrosis en un 10-20% de los casos. La instauración de la cirrosis es lenta y en un 15% de los pacientes cirróticos se llega a formar un carcinoma hepatocelular.

- **Hepatitis D:** el virus VHD depende del VHB para su supervivencia y propagación en el ser humano. La distribución del VHD es amplia y adquiere un carácter endémico en áreas del Mediterráneo y Oriente Medio. Entre los portadores crónicos del virus B la prevalencia es de un 5%. La infección puede presentar dos formas: coinfección y superinfección. En la coinfección se produce una infección simultánea de los virus B y D, que da lugar a una hepatitis aguda que sólo cronifica en un 10% de los casos. En la superinfección un portador crónico del HBsAg se ve infectado por el virus D,

lo que lleva a hepatitis crónica, y si ésta ya existía se acelera la evolución hacia la cirrosis.

- **Hepatitis E:** el virus VHE se transmite por vía entérica, aunque se ha podido demostrar transmisión parenteral. Los casos se producen mayoritariamente en países subdesarrollados, en los que es responsable de un 5% de las hepatitis agudas. La mayoría de la población adulta de áreas endémicas es susceptible de padecerla y los pacientes se infectan generalmente durante la infancia. El periodo de incubación oscila entre 2 y 9 semanas. El cuadro clínico es muy similar al de la hepatitis A, aunque en las mujeres embarazadas es relativamente frecuente la aparición de formas fulminantes que provocan una mortalidad del 20-30%. Las alteraciones clínicas y bioquímicas se correlacionan con la presencia del virus en las heces, y los anticuerpos IgG se mantienen elevados durante años. No existe riesgo de cronicidad.

3.1.2. Hepatitis alcohólica

Diversas variables predisponen a algunos individuos a la hepatopatía alcohólica. Entre ellas se encuentran polimorfismos genéticos de enzimas que metabolizan alcohol, sexo (mujeres más que varones), exposición concomitante a otros medicamentos, infecciones con virus hepatotrópicos, factores inmunitarios y estado nutricional deficiente. Su patología progresa en tres etapas: esteatosis hepática, hepatitis y cirrosis. La esteatosis revierte con la abstinencia. La hepatitis alcohólica se caracteriza por hepatomegalia, elevación modesta en los niveles de transaminasa, incremento en las concentraciones de bilirrubina en suero, valores de albúmina en suero normales o bajos y, posiblemente, anemia y trombocitopenia. También se presenta dolor abdominal, anorexia, náusea, vómito, debilidad, diarrea, pérdida de peso o fiebre. Si se suspende el consumo de alcohol, se resuelve la hepatitis, pero en muchos individuos el trastorno progresará a cirrosis.

3.2. Insuficiencia hepática

Tiene un carácter heterogéneo tanto por lo que respecta a su etiología como a los síndromes clínicos a ella asociados. La mayor parte de los casos tienen su origen en hepatitis víricas, hepatitis produci-

das por fármacos y tóxicos y, en menor proporción, otras afecciones como la enfermedad de Wilson, enfermedades autoinmunitarias, sepsis e hipertermia.

Tomando como base los datos clínicos y de supervivencia, se ha clasificado la insuficiencia hepática aguda en tres categorías:

- **Hiperaguda:** aparición rápida de encefalopatía y gran incidencia de edema cerebral. Supervivencia elevada dentro de su mal pronóstico.

- **Aguda:** aparición más lenta de encefalopatía. Pronóstico negativo si no se recurre al trasplante hepático.

- **Subaguda:** desarrollo lento de encefalopatía. Muy mal pronóstico.

El fenómeno primario es la destrucción de un gran número de hepatocitos por diversas causas que incluyen la citotoxicidad (paracetamol), la citopaticidad (hepatitis A) y la lesión inmunitaria (hepatitis B). En un plazo de 3-4 días a 3-4 semanas se desarrolla una encefalopatía. En el fracaso agudo y subagudo se produce un edema cerebral en cuya patogénesis están implicadas la disrupción de la barrera hematoencefálica y la inhibición de las ATPasas $\text{Na}^+\text{-K}^+$. En los primeros estadios del edema cerebral tienen lugar episodios de incremento de la presión intracraneal que, si persisten, pueden llevar a la muerte cerebral por perfusión inadecuada.

Una causa frecuente de muerte son las complicaciones hemodinámicas, que se consideran originadas por la liberación de citocinas, tales como las interleukinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). En algunos pacientes disminuye la extracción tisular de oxígeno y se incrementa la producción de lactato, lo que puede agravar la inestabilidad circulatoria. En ocasiones se producen complicaciones renales. Entre las alteraciones metabólicas destacan la hipoglucemia, debida a la inhibición de la gluconeogénesis, y las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base. En un 80% de los pacientes aparece sepsis de origen multifactorial, con trastornos en la función de neutrófilos y macrófagos y con deficiencias de opsoninas, incluyendo la fibronectina y componentes del sistema de complemento.

3.3. Cirrosis

La cirrosis es una enfermedad crónica y difusa del hígado que altera su estructura y función. No

se puede considerar una entidad única, sino que representa el estadio final de diversas lesiones crónicas hepáticas. Desde un punto de vista histopatológico se define por la triada necrosis celular, fibrosis y nódulos de regeneración. Las manifestaciones clínicas son independientes de la etiología y se relacionan con el grado de disfunción hepática y las alteraciones hemodinámicas resultantes de las anomalías morfológicas. La cirrosis hepática es una enfermedad de distribución universal que afecta a ambos sexos y a todas las edades. En los países desarrollados representa entre un 0,2% y un 0,4% de las admisiones hospitalarias.

3.3.1. Etiología

La clasificación de la cirrosis hepática es difícil, ya que, por un lado, cirrosis de diferentes etiologías (**Tabla 2**) pueden presentar el mismo aspecto morfológico, y, por otro, con una misma etiología pueden existir diferentes modelos histológicos. Desde el punto de vista morfológico, se distinguen tres tipos: micronodular, macronodular y mixta. La **micronodular o septal** se caracteriza por la presencia de nódulos de regeneración pequeños (menos de 3 mm) de distribución difusa, que dan al hígado un aspecto granuloso; está causada principalmente por el alcohol, pero también por la hemocromatosis, por fármacos y otros tóxicos. En la **macronodular o posnecrótica**, los nódulos de más de 3 mm son de tamaño variable, y están separados por bandas fibrosas que dan al hígado un aspecto irregular; se presenta en hepatitis crónicas, cualquiera que sea su causa. Cuando la cirrosis micronodular se transforma en macronodular aparecen las **formas mixtas**, con coexistencia de nódulos grandes y pequeños. Más de la mitad de los casos de cirrosis en España se deben al alcohol.

3.3.2. Fisiopatología

Se produce una necrosis hepatocelular, acompañada de fibrosis y regeneración. Las causas de muerte celular pueden ser muy diversas. Es posible la existencia de hipoxia, que lleve a una reducción de la relación ATP/ADP y a la alteración de todas las funciones celulares que requieren energía. Tam-

Tabla 2. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS CIRROSIS HEPÁTICAS**Fármacos y tóxicos**

- Alcohol
- Metotrexato
- Amiodarona

Virus

- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Hepatitis D

Obstrucción biliar

- Primaria
 - Cirrosis biliar primaria
 - Colangitis esclerosante
 - Atresia
- Secundaria
 - Litiasis y carcinoma
 - Fibrosis quística

Metales

- Hemocromatosis
- Enfermedad de Wilson

Vascular

- Primaria
 - Síndrome de Budd-Chiari
 - Enfermedad venooclusiva
- Secundaria
 - Insuficiencia cardíaca derecha
 - Obstrucción de vena cava inferior

Genética

- Proteínas
 - Déficit de α 1-antitripsina
- Aminoácidos
 - Tirosinemia
- Hidratos de carbono
 - Galactosinemia
 - Intolerancia a la fructosa
- Lípidos
 - Abetalipoproteinemia
- Porfiria
 - Protoporfiria eritropoyética

Idiopática

- Hepatitis autoinmune

Miscelánea

- Sarcoidosis
- Esquistosomiasis
- Cirugía de derivación (*bypass* intestinal)

les. En ocasiones se generan radicales libres capaces de producir peroxidación lipídica de las membranas y diferentes orgánulos celulares. En general, varios de estos mecanismos necrogénicos se presentan de forma paralela o secuencial. En la mayoría de los casos, todos ellos desembocan en un aumento de la concentración de calcio intracelular que lleva a la muerte celular.

La fibrosis es el resultado de la acumulación en el hígado de matriz extracelular (MEC) de nueva síntesis y se caracteriza por la presencia de tejido conectivo en exceso (**Figura 3**). La acumulación de tejido conectivo y los cambios locales en la composición de la MEC producen modificaciones de su actividad biológica y anomalías de las células próximas, lo que resulta en una disfunción hepatocelular.

La fibrogénesis puede dividirse en una serie de fases (**Figura 4**). En una fase muy temprana se produce la respuesta del tejido a la lesión producida en la MEC, bien sea por la liberación de enzimas lisosomales de células dañadas, bien por el propio agente agresor. Los fragmentos de la MEC originan una activación y migración quimiotáctica de las células inflamatorias. La liberación de citoquinas y factores de crecimiento unidos a la matriz, así como de productos y enzimas de las células lesionadas, aumenta aún más la activación y quimiotaxis. El número de células no parenquimatosas se incrementa como consecuencia de la proliferación de células de Kupffer y de Ito (lipocitos o células estrelladas) y de la llegada de monocitos.

En la fase temprana empieza a darse una participación activa de las células hepáticas, de las células inflamatorias inmigradas, o de ambas. Los hepatocitos producen interleukina-8 (IL-8), un factor quimiotáctico de los neutrófilos. Los lipocitos se transforman en miofibroblastos y producen la proteína quimiotáctica de monocitos, inducidos por TNF- α e IL-1.

En la fase de respuesta intermedia, tanto las células de Kupffer como las células inflamatorias, lipocitos y miofibroblastos, producen citoquinas y factores de crecimiento que juegan un papel importante en la modulación de la fibrosis y la regeneración. Las células de Kupffer producen el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y estimulan la expresión de los receptores para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en la superficie de los lipocitos. Tanto el TGF- β como

bién puede darse una inhibición de las actividades enzimáticas o un agotamiento de cofactores vita-

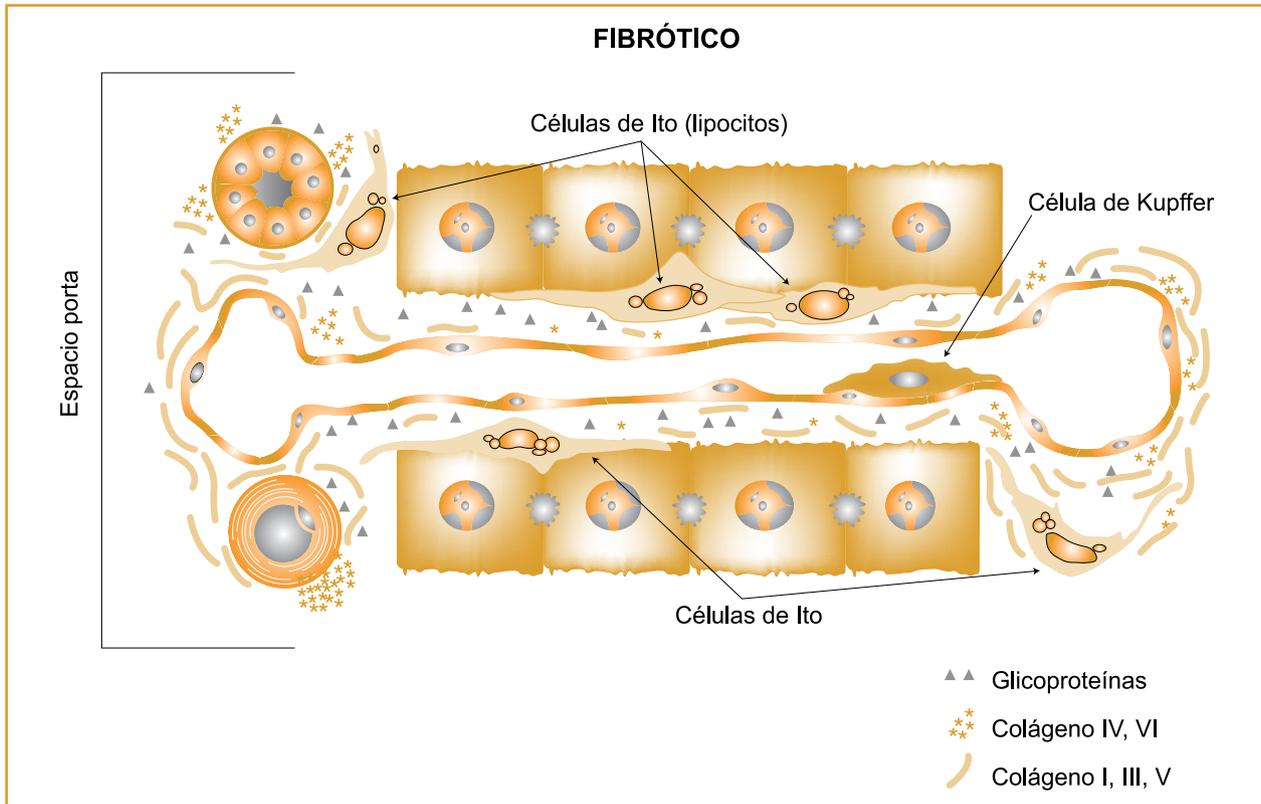


Figura 3. Representación zonal de un hígado fibrótico. El colágeno fibrilar es más abundante y sustituye, en gran medida, a los demás componentes. Esto se debe, en parte, a la proliferación y activación de los lipocitos. El resultado es la desaparición de las fenestraciones entre células endoteliales y de las microvellosidades en los hepatocitos, así como la distorsión de las venas.

el PDGF desempeñan una importante labor en la activación de los lipocitos y en la síntesis y secreción por éstos de colágeno y otros componentes de la MEC. Otras citocinas como el TNF- α , el interferón- γ (INF- γ) o factores derivados de los hepatocitos pueden modificar la actividad sintética de los lipocitos.

Al activarse los lipocitos se incrementan prácticamente todos los componentes de la MEC. La alteración más importante no es, sin embargo, la cantidad sino la distribución caótica de los componentes de la matriz, que se mezclan en proporciones no fisiológicas y se sitúan en lugares inadecuados. Especialmente importante es la localización en el espacio de Disse, que origina una colagenización y capilarización que, a su vez, estimula aún más la fibrogenesis. El tejido fibroso forma septos que interrumpen las láminas de hepatocitos y desestructuran los acinos hepáticos.

En las áreas necróticas se produce un proceso regenerativo muy activo. Sin embargo, los hepatocitos regenerados, debido a la fibrosis, no pueden disponerse en láminas y ocupan espacios irregulares separados por tejido fibroso, lo que da lugar a la aparición de nódulos. Las ramas terminales de la vena porta son comprimidas por los septos y los sinusoides pueden colapsarse entre los nódulos. La elevación de la resistencia vascular intrahepática origina un aumento de la presión hidrostática en el sistema portal con anomalías de la circulación intrahepática, que son características de la cirrosis.

3.3.3. Manifestaciones clínicas

Las alteraciones estructurales tienen dos importantes efectos: la reducción de la función hepatocelular y el desarrollo de hipertensión portal (HTP).



Figura 4. Mecanismos de la fibrosis hepática.

Ésta última y sus consecuencias se comentan posteriormente. En cuanto a las alteraciones de la función hepatocelular, son causa de importantes trastornos metabólicos que afectan a la regulación del metabolismo energético, la síntesis de proteínas plasmáticas, urea, lípidos y lipoproteínas. También se altera el flujo biliar y la detoxificación y excreción de compuestos endógenos y xenobióticos. Por último, se altera el catabolismo de hormonas y el almacenamiento de vitaminas.

Al progresar la cirrosis, los efectos de la HTP y el fracaso hepatocelular producen alteraciones que llevan a afección multiorgánica. Puede aparecer fiebre, ictericia, hepatomegalia y esplenomegalia, insuficiencia hepatocelular (con manifestaciones cutáneas y endocrinas), y una serie de complicaciones (encefalopatía, ascitis, hemorragia digestiva) derivadas de la HTP. Entre las alteraciones bioquímicas se pueden detectar elevaciones moderadas de las transaminasas, hiperbilirrubinemia, aumento de ácidos biliares séricos, hipoalbuminemia e hipergam-

maglobulinemia, hipoxemia y alcalosis respiratoria. Aunque puede sospecharse la existencia de cirrosis por las manifestaciones clínicas o bioquímicas de HTP o insuficiencia hepatocelular, el diagnóstico definitivo requiere su confirmación morfológica mediante la realización de una biopsia hepática.

3.4. Hipertensión portal

La hipertensión portal (HTP) es un síndrome caracterizado por un incremento de la presión venosa portal que da lugar a la formación de una red vascular extensa de colaterales portosistémicas que derivan la sangre del territorio portal a la circulación sistémica impidiendo su llegada al hígado. Como resultado, se produce una serie de alteraciones metabólicas, hemodinámicas y humorales que originan diversas manifestaciones clínicas. La principal complicación es el sangrado por rotura de varices esofágicas. Otras manifestaciones son: ascitis, encefalopatía

hepática, bacteriemia y alteraciones en el metabolismo de compuestos endógenos y xenobióticos.

Las causas más comunes de HTP se describen en la **Figura 5**.

En su fisiopatología se incluyen las modificaciones en el flujo sanguíneo o en la resistencia vascular. El gradiente de presión portal, es decir, la diferencia entre la presión portal y la de la vena cava inferior, es el producto del flujo sanguíneo portal y la resistencia vascular. El aumento de la resistencia vascular es un factor primario en la patofisiología de la HTP, y puede producirse en distintas localizaciones dentro del sistema venoso portal. El incremento de la resistencia vascular se debe, en parte, a las alteraciones de la arquitectura vascular causadas por la fibrosis y la existencia de nódulos de regeneración y, en parte, a la presencia de componentes contráctiles del tejido conectivo. Estos componentes (p. ej., miofibroblastos o lipocitos) pueden modificarse por sustancias vasoactivas tales como las endotelinas.

El incremento del flujo sanguíneo es característico de los estadios avanzados de HTP y se produce como resultado de la vasodilatación arteriolar de los órganos espláncnicos que drena la vena porta. El mecanismo de la hiperemia esplácnica es multifactorial y se relaciona con un incremento en los niveles circulantes de diversos vasodilatadores (**Figura 6**). Entre los vasodilatadores de origen sistémico se encuentra el glucagón, que se acumula en la circulación sistémica debido a una mayor producción y a una reducción de su aclaramiento hepático. La infusión de somatostatina, que tiene un potente efecto vasoconstrictor del lecho vascular esplácnico, reduce los niveles circulantes de glucagón, lo que sugiere su importante papel en el mantenimiento de la circulación hiperdinámica. Sin embargo, la somatostatina no llega a normalizar el flujo, lo que indica que deben existir factores adicionales. Además, la somatostatina inhibe la liberación de otros péptidos vasodilatadores espláncnicos como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la sustancia P.

El papel de vasodilatadores locales elaborados por el endotelio de los vasos de resistencia está adquiriendo gran relevancia. El más importante de dichos factores es el óxido nítrico (NO), cuya biosíntesis está incrementada en modelos de HTP por la activación de la óxido nítrico sintasa (**Figura 6**), aunque tal incremento puede ser primario o secundario en el desarrollo de la circulación

hiperdinámica. Dicha circulación hiperdinámica se encuentra mediada en parte por la vasodilatación (**Figura 7**), aunque ésta no constituye una explicación por sí misma. En diversas situaciones de HTP también se ha encontrado una expansión del volumen plasmático debida a la retención de sodio y agua. Es probable que la vasodilatación, la retención de sodio y el desarrollo de una circulación hiperdinámica sean fenómenos secuenciales. La HTP y la vasodilatación consecuente producen un secuestro de sangre en la circulación mesentérica vasodilatada. Como resultado de ello, hay un menor llenado del espacio vascular sistémico que induce a los barorreceptores a estimular el sistema nervioso simpático, el eje renina-angiotensina y la liberación de vasopresina. Se origina así retención renal de sodio y agua, que incrementa el volumen plasmático y exacerba la circulación hiperdinámica.

El sangrado por varices esofágicas es una complicación frecuente y grave de la HTP, con una mortalidad que se aproxima al 50%. Las varices esofágicas se producen por dilatación de las anastomosis portosistémicas entre las venas esofágicas inferiores y las venas gástricas cortas.

3.5. Ascitis

Es la acumulación de un exceso de líquido en la cavidad peritoneal. Existen dos tipos clínicos: transudativa (característica tanto de la cirrosis como de situaciones de hipoalbuminemia) y exudativa (que aparece en carcinomatosis e infecciones). En la ascitis transudativa el líquido es fluido, acuoso y en ocasiones amarillento; la concentración de proteínas es generalmente inferior a 2,5 g/dl. En la ascitis exudativa el líquido es espeso, a veces turbio, rico en proteínas y con microorganismos o células cancerígenas. La ascitis es el primer signo de descompensación en la mayoría de los pacientes cirróticos y se asocia con un pronóstico negativo (**Figura 8**). Las causas de su aparición en la cirrosis pueden ser diversas: la HTP favorece la producción de ascitis por la elevación de la presión hidrostática en el lecho esplácnico (**Figura 9**). La hipoalbuminemia puede también contribuir debido a la reducción de la presión oncótica del plasma. La dilatación arteriolar periférica y las múltiples fistulas arteriovenosas que se producen en la cirrosis dan lugar a la retención renal de sal y agua.

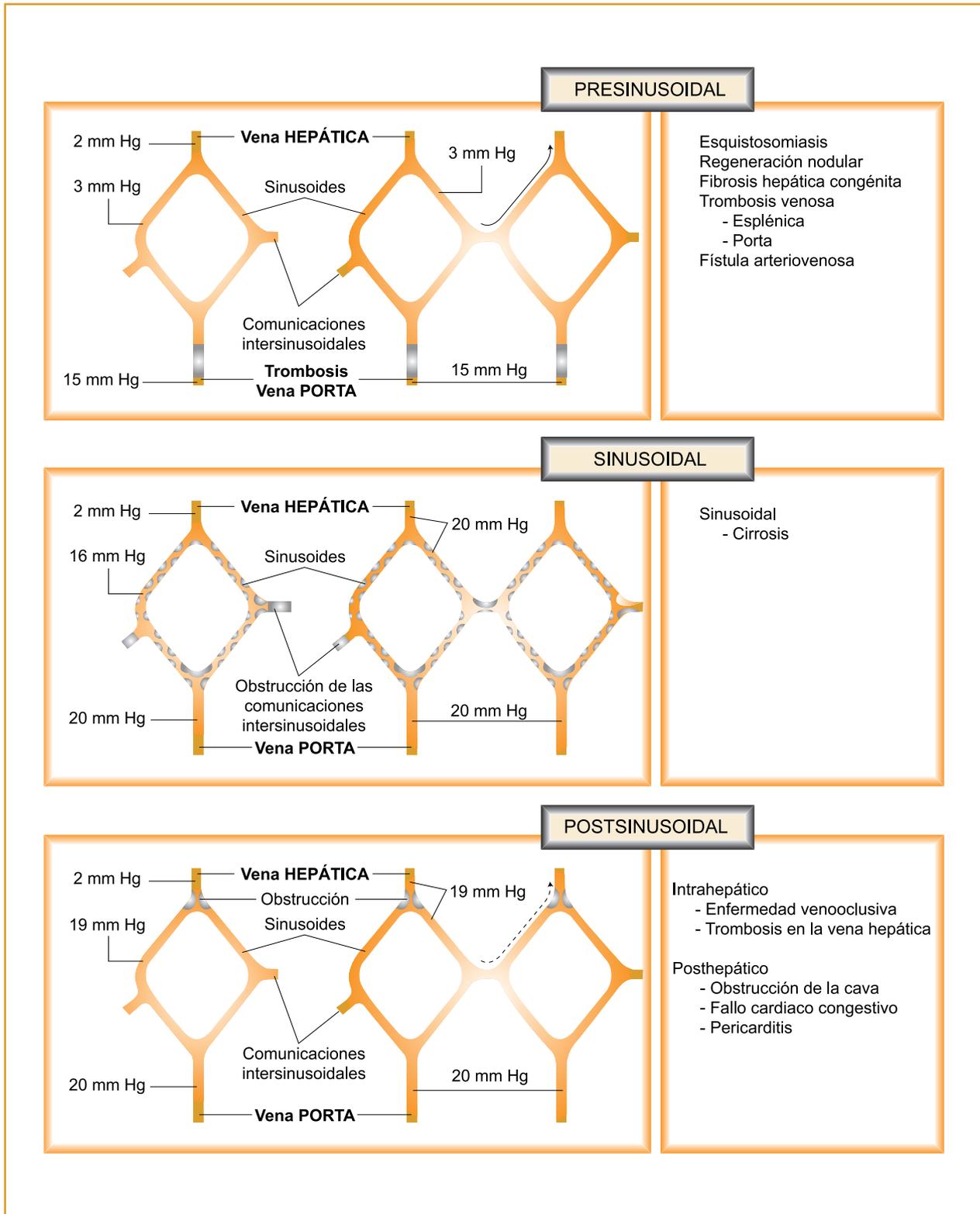


Figura 5. Origen y clasificación de la hipertensión portal. Los números indican los valores de presión en cada una de las alteraciones.

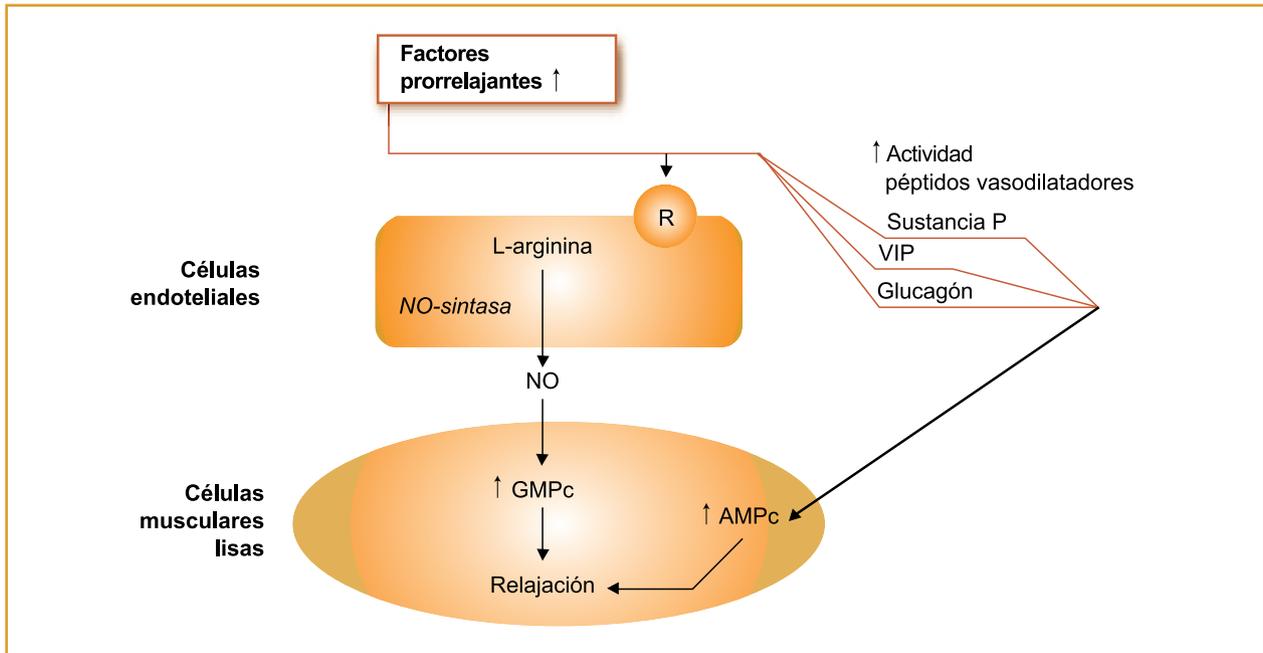


Figura 6. Factores humorales y endoteliales responsables de incremento del flujo sanguíneo en la hipertensión portal. AMPc: adenosín-monofosfato cíclico; GMPc: guanosín-monofosfato cíclico; NO: óxido nítrico; R: receptor; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

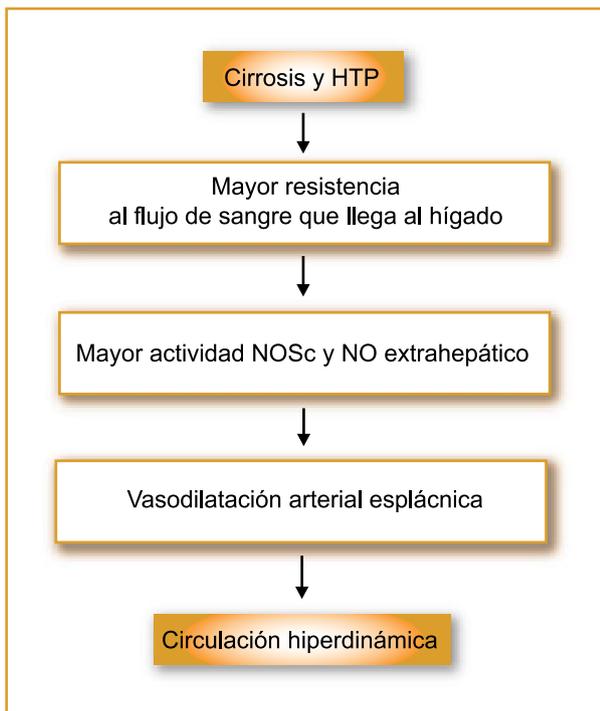


Figura 7. Fisiopatología de la vasodilatación arterial esplácnica y su relación con la producción de óxido nítrico en la cirrosis y la hipertensión portal (HTP). NO: óxido nítrico; NOSc: óxido nítrico sintasa constitutiva.

3.6. Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática es un trastorno neuropsiquiátrico que cursa con alteraciones neuromusculares y en la conducta y obedece a múltiples causas: hemorragia gastrointestinal, anormalidades hidroelectrolíticas, uremia, inflamación, empleo de sedantes, estreñimiento y alcalosis. La encefalopatía hepática puede presentarse bajo dos formas: como encefalopatía portosistémica o asociada al fracaso hepático agudo. Ésta última se manifiesta como un síndrome clínico resultante de una inflamación o necrosis hepática de inicio rápido. El trastorno neurológico evoluciona desde alteraciones de la consciencia hasta un estado de coma en el plazo de horas o días. La muerte se produce por el incremento de la presión intracraneal causada por un edema cerebral progresivo. La encefalopatía portosistémica es consecuencia de la HTP, normalmente debida a cirrosis. Se trata de un síndrome neurológico agudo caracterizado por alteraciones de la conducta y de la consciencia, signos musculares y cambios electroencefalográficos.

Aunque no se conocen los mecanismos fisiopatológicos responsables, parece ser que las células más vulnerables son los astrocitos, que:

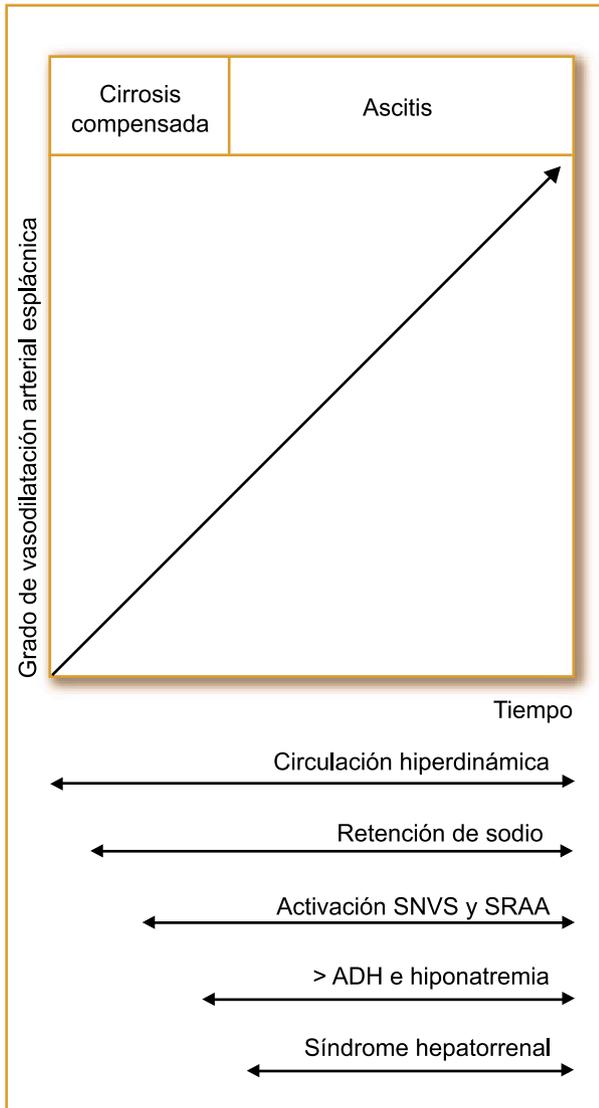


Figura 8. Progresión de las alteraciones circulatorias y renales en la cirrosis. SNVS: sistema nervioso vegetativo simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; ADH: hormona antidiurética.

- En el fallo agudo se hinchan y aumentan la presión intracraneal, ya que la expresión del transportador de glutamato GLT-1 se reduce, lo que aumenta la concentración extracelular de glutamato.
- En el fallo crónico sufren cambios característicos conocidos como astrocitosis de Alzheimer tipo II. En la encefalopatía portosistémica los astrocitos tienen alterada la expresión de proteínas como la monoamina oxidasa B, glutamina sintetasa y los receptores de benzodiazepinas de tipo

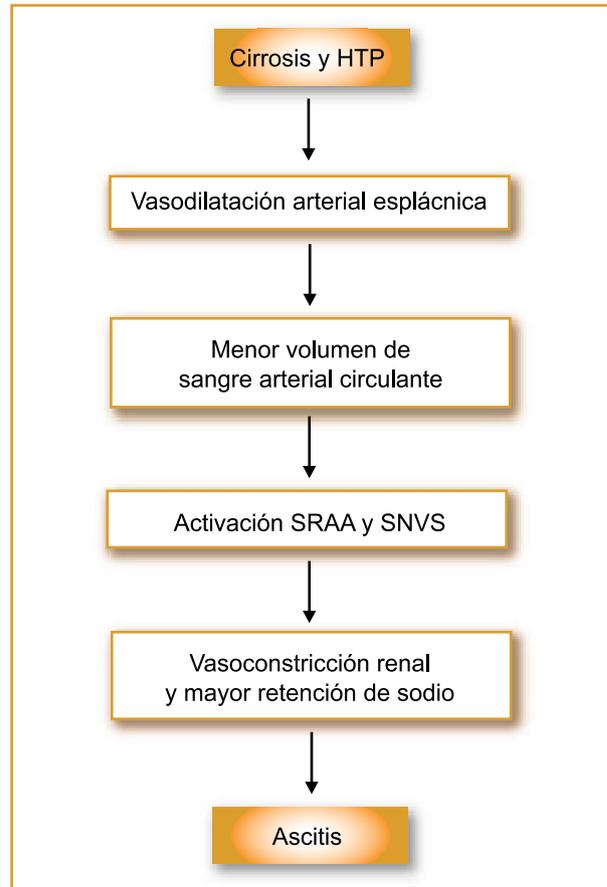


Figura 9. Patogenia de la ascitis en la cirrosis según la teoría de la vasodilatación arterial periférica. HTP: hipertensión portal; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNVS: sistema nervioso vegetativo simpático.

periférico. Además, ciertas proteínas neuronales como la monoamina oxidasa A y la óxido nítrico sintasa se alteran.

Muchos de estos cambios se atribuyen al efecto tóxico del amoníaco y/o del manganeso que, al no poder ser excretados por el sistema hepatobiliar, se acumulan en el cerebro. Otros compuestos como mercaptanos, ácidos grasos de cadena corta, fenoles o sustancias con actividad tipo benzodiazepina, pueden también participar en el proceso. El depósito de manganeso en el globo pálido puede ser responsable de los síntomas extrapiramidales típicos de la encefalopatía portosistémica. Se han relacionado con el trastorno otros neurotransmisores como la serotonina, las catecolaminas y los opioides.

Normalmente el amoníaco se transforma en urea en el hígado y sus niveles plasmáticos son re-

ducidos (550 pmol/l). En la cirrosis existe una marcada elevación de dichos niveles debida al cortocircuito portosistémico y a la inhibición del ciclo de la urea en el hígado. El amoniaco interfiere el metabolismo energético cerebral por estimulación de la glucólisis e inhibición del ciclo del ácido tricarbóxico, lo que favorece la formación de glutamato. Los ácidos grasos de cadena corta, normalmente catabolizados por el hígado, pueden tener efectos neurotóxicos. Los fenoles, derivados de aminoácidos aromáticos, inhiben la respiración mitocondrial. Finalmente, se ha detectado en el líquido cefalorraquídeo la presencia de compuestos tipo benzodiazepinas, tales como el diazepam y el N,N-desmetildiazepam, que son moduladores alostéricos positivos de los receptores del ácido γ -aminobutírico. La presencia de compuestos tipo benzodiazepinas y los niveles elevados de glutamato producen un aumento del tono de los receptores del sistema neurotransmisor del ácido γ -aminobutírico. El resultado es un predominio de los sistemas inhibitorios que origina una depresión generalizada del sistema nervioso central.

4. Enfermedades que afectan a la formación y secreción de la bilis

4.1. Colestasis

El término colestasis significa literalmente estasis biliar y se utiliza genéricamente para denominar todas aquellas situaciones patológicas en las que el flujo de bilis que drena el duodeno disminuye o cesa por completo. La significación del término varía según el punto de vista de quien lo utiliza. Así, el morfológico considera que hay colestasis cuando el examen histológico revela acumulación de bilis en el hígado o pequeños trombos de pigmentos biliares en los canalículos, en los hepatocitos o en las células de Kupffer. El radiólogo establece el diagnóstico cuando observa un obstáculo en las vías biliares. El clínico diagnostica colestasis cuando advierte un aumento de la concentración plasmática de bilirrubina o de las llamadas enzimas de colestasis. Por último, para el fisiólogo existe colestasis cuando disminuye o cesa la secreción de bilis por los hepatocitos, es decir, cuando los mecanismos

celulares responsables de la formación de bilis se encuentran alterados. La expresión síndrome colestático se aplica al conjunto de manifestaciones clínicas y datos bioquímicos e histológicos que se manifiestan durante la colestasis.

La clasificación más utilizada se basa en criterios etiopatogénicos. Desde este punto de vista, la colestasis puede originarse por la inhibición total o parcial de los mecanismos de formación de la bilis, o por el bloqueo u obstrucción de su drenaje al duodeno. Así, se han establecido dos tipos etiológicos de colestasis: la colestasis funcional, que engloba a todas aquellas que se producen por alteraciones o trastornos en los mecanismos hepáticos de formación de bilis, sin que exista obstrucción mecánica demostrable, y la colestasis obstructiva, que comprende las que se originan por la existencia de obstáculos mecánicos o físicos en los conductos biliares intra o extrahepáticos que dificultan la llegada de la bilis al duodeno. Las causas más frecuentes son: litiasis biliar, carcinoma de las vías biliares, de la cabeza del páncreas y de la ampolla de Vater, pancreatitis, estenosis posquirúrgica, invasión de las vías biliares por parásitos, inflamación, fibrosis, estenosis o atresia de los conductos biliares.

4.1.1. Etiología

La formación de bilis depende de la capacidad de los hepatocitos para transportar sustancias (algunas de las cuales deben ser previamente modificadas) desde la sangre o desde su citoplasma hasta los canalículos biliares. Por tanto, la colestasis puede deberse a alteraciones en el transporte o en el metabolismo hepatocitario. El transporte puede sufrir modificaciones en diferentes regiones del hepatocito (membrana sinusoidal, interior celular, membrana canalicular), o incluso fuera de los hepatocitos (sinusoides hepáticos o canalículos biliares). Así, puede aparecer colestasis cuando se produzca un fallo en los transportadores de sustancias orgánicas o inorgánicas o cuando se altere la estructura o composición lipídica de las membranas, se disipe el potencial de membrana, se altere el pH de los hepatocitos o se presente alguna anomalía en la barrera entre el sinusoides y el canalículo.

También se producirá colestasis cuando se acumulen en el hígado toxinas endógenas o exógenas

Tabla 3. ETIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES COLESTÁTICAS

Enfermedad	Causas
Congénitas o familiares	
Colestasis clásica	<ul style="list-style-type: none"> • Colestasis benigna recurrente • Colestasis familiar intrahepática
Colestasis selectiva	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Dubin-Johnson • Síndrome de Rotor
De desarrollo	
Enfermedades hepáticas	
<ul style="list-style-type: none"> • Intrínsecas 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis • Cirrosis biliar primaria • Hepatitis vírica • Enfermedad inflamatoria intestinal
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatocanaliculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Agentes químicos • Estrógenos • Esteroides anabolizantes orales • Fármacos • Hepatotóxicos
<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrativas 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemocromatosis • Esteatosis • Amiloidosis • Leucemia • Granulomas • Enfermedad de Gaucher
<ul style="list-style-type: none"> • Focales 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinomas • Metástasis
Colestasis secundarias a otras enfermedades o situaciones clínicas	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis alcohólica • Colangiocarcinoma • Atresia biliar intrahepática • Pericolangitis • Cirrosis biliar primaria • Hepatitis víricas • Porfiria eritropoyética • Enfermedad de Hodgkin • Hipofisectomía • Endotoxinas • Nutrición parenteral total • Sepsis • Postoperatorio de cirugía cardíaca

que afecten a los procesos de transporte, síntesis, conjugación, fosforilación oxidativa, etc. En la **Tabla 3** se enumeran las principales enfermedades colestáticas de tipo funcional, así como otras situaciones clínicas y agentes químicos capaces de provocar colestasis.

4.1.2. Fisiopatología

Se han propuesto muchos mecanismos fisiopatológicos para explicar la aparición de colestasis, que se resumen en la **Tabla 4**. Sin embargo, es importante indicar que lo más probable es que el fenómeno se

Tabla 4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA COLESTASIS

- **Alteraciones sinusoidales y de la perfusión sanguínea**
- **Alteraciones en la membrana de los hepatocitos**
 - Inhibición de la ATPasa Na⁺-K⁺
 - Cambios en la membrana plasmática
 - Alteraciones en la membrana canalicular
- **Alteraciones intrahepatocitarias**
 - Citoesqueleto
 - Citosol y retículo endoplásmico (RE)
 - Calcio intracelular y mitocondrias
 - Síntesis de fosfolípidos de membrana
- **Alteraciones de la vía paracelular**
- **Alteraciones intracanaliculares**
- **Alteraciones ductulares**

deba a la coexistencia o a la implantación progresiva de varios de ellos en un solo individuo.

4.1.3. Manifestaciones clínicas

Aunque las manifestaciones clínicas dependen en gran medida de la etiología de la colestasis, los enfermos suelen presentar una sintomatología y una serie de alteraciones bioquímicas comunes (Tabla 5).

4.2. Cirrosis biliar primaria

Es una enfermedad colestática crónica ocasionada por la destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos de tamaño pequeño e intermedio. El árbol biliar extrahepático y los conductos intrahepáticos más grandes son normales. El 90% de los pacientes con cirrosis biliar primaria son mujeres, y esta enfermedad progresa con lentitud y en forma inexorable dando por resultado cirrosis, HTP y muerte del paciente si no hay trasplante hepático. Es una enfermedad mediada por factores inmunitarios. En ella se observan autoanticuerpos en suero, elevación de los niveles de inmunoglobulina, complejos inmunitarios en la circulación y depresión en la respuesta inmunitaria mediada por las células. La colestasis se asocia con varias complicaciones como osteope-

nia, hipercolesterolemia y deficiencias de vitaminas liposolubles.

4.3. Colangitis esclerosante

Es otra hepatopatía colestática crónica. Se caracteriza por inflamación fibrosante de segmentos de conductos biliares extrahepáticos, con o sin afección de los conductos intrahepáticos. La progresión de la enfermedad origina complicaciones de HTP, insuficiencia hepática y colangio-carcinoma. Al igual que la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria supone un trastorno inmunitario. Un 50-75% de los pacientes tienen enfermedad inflamatoria del intestino, y del 60 al 70% son varones.

4.4. Litiasis biliar

Este trastorno se relaciona con la presencia de cálculos en la vesícula biliar y los conductos biliares; es una de las enfermedades más frecuentes: se estima que afecta al 12% de la población occidental y supone casi el 90% de las alteraciones del árbol biliar. La prevalencia aumenta con la edad, es mayor en la mujer que en el hombre y varía de unas poblaciones o etnias a otras.

Los cálculos biliares pueden formarse en los conductos biliares y, sobre todo, en la vesícula bi-

Tabla 5. SIGNOS BIOQUÍMICOS COMUNES EN LA COLESTASIS

Plasma	Orina
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de ácidos biliares • Aumento de bilirrubina conjugada • Aumento de FA, γGT, 5'-ND • Aumento de colesterol • Aumento de globulinas • Lipoproteínas: <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de LDL-colesterol - Disminución de HDL-colesterol 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de bilirrubina conjugada • Ausencia de urobilonógeno

FA: fosfatasa alcalina; γ GT: γ -glutamyltranspeptidasa; 5'-ND: 5'-nucleotidasa.

liar; estos últimos pueden ser expulsados al conducto colédoco y de ahí al intestino, o quedar retenidos y enclavados en las vías biliares. Cuando los cálculos se encuentran en la vesícula se habla de colelitiasis, y de coledocolitiasis cuando se localizan en el colédoco. Los cálculos biliares se forman por la precipitación de algunos componentes insolubles de la bilis, principalmente colesterol, bilirrubina y sales de calcio, tales como carbonato, fosfato o palmitato. Es raro encontrar cálculos químicamente puros (menos del 10-15%) y además su composición suele variar desde el centro a la periferia. A pesar de esta variabilidad química, tradicionalmente se ha considerado que existen dos tipos principales de afecciones litiasicas cuya etiología, epidemiología y factores de riesgo son completamente diferentes:

a) Litiasis de colesterol: los cálculos tienen como componente único o mayoritario el colesterol y se producen por anomalías de su metabolismo y transporte hepatobiliar, así como el de los ácidos biliares. Representa el 75% de las litiasis en los países occidentales. En la **Figura 10** se esquematiza el modelo patogénico de esta litiasis.

b) Litiasis pigmentaria: los cálculos tienen como componente mayoritario la bilirrubina o su sal cálcica y se originan por alteración del metabolismo y excreción biliar del pigmento. Son menos frecuentes (20-25% de las litiasis occidentales).

Además de estos dos tipos principales, en raras ocasiones se encuentran cálculos de carbonato cálcico

puro, con aspecto pastoso y color blanquecino. Las principales manifestaciones clínicas de la litiasis biliar son: cólico hepático, caracterizado por dolor intenso, continuo y duradero (unas 2 horas) en el hipocondrio derecho y el epigastrio, que puede irradiar a la espalda; a menudo se acompaña de vómitos. Dispepsia biliar, intolerancia a las grasas, leche y chocolate, náuseas posprandiales, pirosis y flatulencias. Colecistitis o inflamación crónica si la obstrucción es duradera. Colecistitis por la obstrucción intermitente del conducto cístico.

4.5. Hiperbilirrubinemias

Los productos de la degradación del grupo hemo se excretan con la bilis en forma de bilirrubina. Hasta hace pocos años se consideraba que la bilirrubina era un producto catabólico de desecho, pero actualmente se admite que la bilirrubina, la biliverdina y algunos análogos de la primera pueden desempeñar una función biológica como la de proteger a las membranas celulares de la peroxidación.

Si bien casi todos los casos la hiperbilirrubinemia se originan por la suma de varias alteraciones, atendiendo a su mecanismo fisiopatológico, es posible establecer cuatro grandes categorías (**Tabla 6**): aumento de la producción del pigmento, reducción de su captación hepática y transporte intrahepatocitario, conjugación hepática deficiente, y disminución de la excreción biliar de la bilirrubina conjugada.

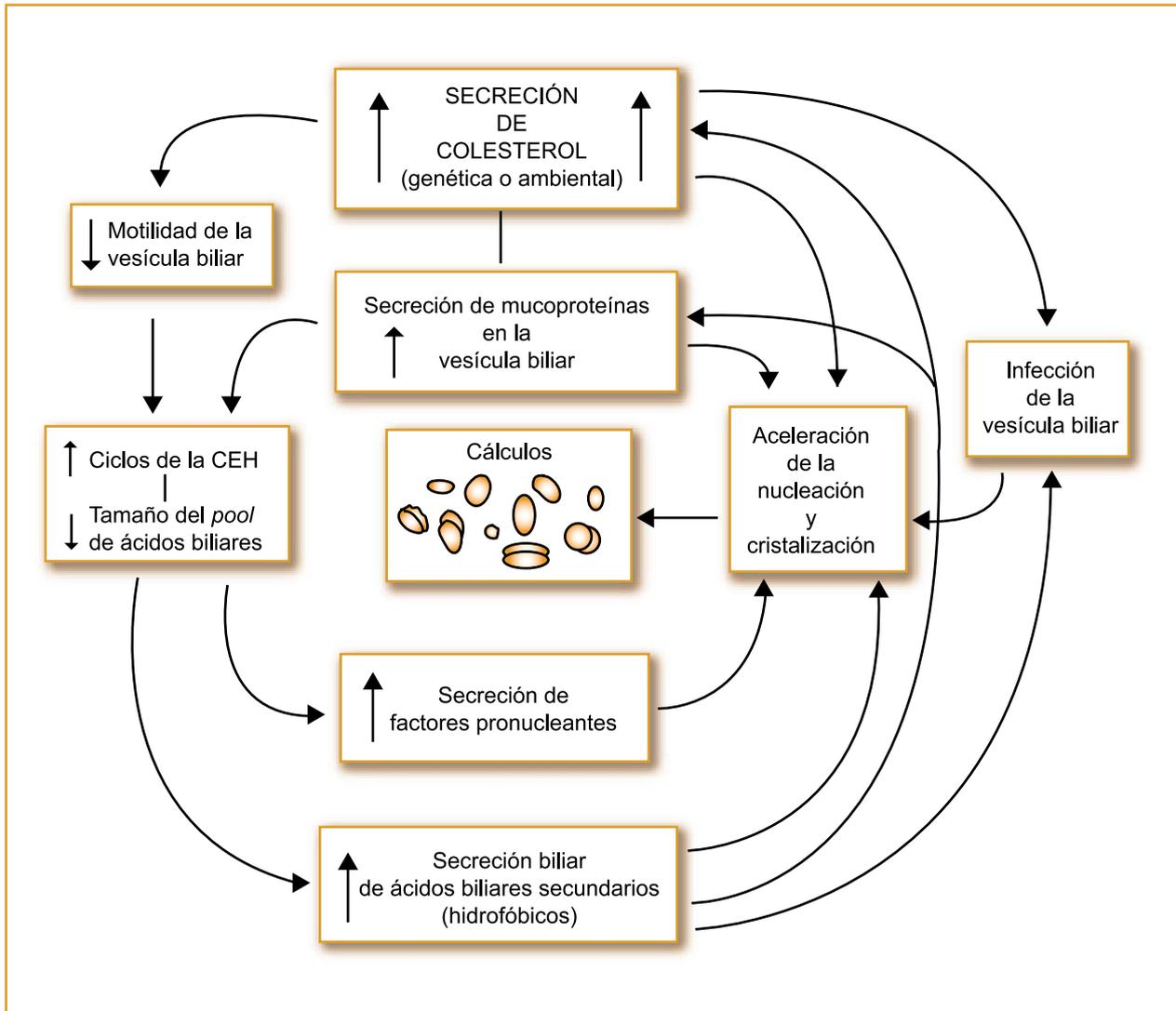


Figura 10. Litiasis de colesterol. Modelo de patogénesis. CEH: circulación enterohepática.

4.6. Ictericia

La ictericia es un signo clínico que consiste en la coloración amarillenta de la piel y las mucosas por la acumulación de bilirrubina. Se aprecia especialmente en la esclerótica, por tratarse de una membrana muy rica en fibras elásticas y con gran afinidad por el pigmento. La ictericia se puede detectar cuando la concentración plasmática de bilirrubina sobrepasa los 2-2,5 mg/dl; en los casos más graves puede alcanzar los 30-40 mg/dl. Aparece como manifestación de muchas enfermedades que cursan con hiperbilirrubinemias no con-

jugadas, conjugadas o ambas. En la práctica clínica (**Tabla 7**) se sigue utilizando una clasificación mucho más sencilla:

- Hemolítica (prehepática), cuyo mecanismo fisiopatológico es el aumento de la producción; su causa más frecuente es la hemólisis patológica.
- Hepática (hepatocelular): en su génesis intervienen los defectos de la captación, transporte y eliminación biliar de la bilirrubina.
- Obstructiva (mal denominada posthepática) cuyo mecanismo es el trastorno de la excreción canalicular de la bilirrubina o los que se asocian con colestasis hepatocelulares u obstructivas.

Tabla 6. CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERBILIRRUBINEMIAS POR SU MECANISMO DE PRODUCCIÓN**Aumento de la producción**

- Hemólisis
- Por derivación

Reducción de la captación y del transporte intrahepatocitario

- Alteración del transporte plasmático
- Alteración de la captación hepática

Alteración de la conjugación

- **Déficit de las glucuroniltransferasas**
 - Hiperbilirrubinemia neonatal
 - Hiperbilirrubinemias metabólicas constitucionales
 - Síndrome de Gilbert
 - Síndrome de Crigler-Najjar
- **Inhibición de las glucuroniltransferasas**

Trastornos de la excreción

- **Específicos del transporte de bilirrubina**
 - Síndrome de Dubin-Johnson
 - Síndrome de Rotor
- **Asociados a colestasis**
 - Hepatocelulares
 - Obstructivas
 - Intrahepáticas
 - Extrahepáticas

Tabla 7. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LAS ICTERICIAS

	Prehepática	Hepática	Obstructiva
Hiperbilirrubinemia	Δ no conjugada	Δ no conjugada y conjugada	Δ conjugada
Bilirrubina en orina	No (acoloria)	Sí (coloria)	Sí (coloria)
Urobilinógeno en orina	Alto	Variable	Bajo o ausente
Urobilinógeno en heces	Alto	Normal o bajo	Bajo o ausente
Color de las heces	Pleiocrómicas	Normal o hipocólicas	Hipo o acólicas

5. Otras enfermedades hepáticas

5.1. Hemocromatosis

En situaciones de sobrecarga de hierro, la acumulación de este metal en forma de hemosiderina da lugar a la hemosiderosis o a la hepatosiderosis que, hasta cierto límite, puede ser tolerada por el hígado. Cuando este nivel se supera apare-

ce un cuadro clínico de hemocromatosis. La razón es que la capacidad hepática de almacenamiento se desborda y el hierro se acumula en el hepatocito en forma libre. En este estado, el hierro es responsable de la generación de una gran cantidad de formas reactivas de oxígeno que producen toxicidad hepática seguida a medio plazo por cirrosis y posteriormente por hepatoma. La probabilidad de aparición de tumores hepáticos en pacientes con hemocromatosis es 220 veces superior a la normal.

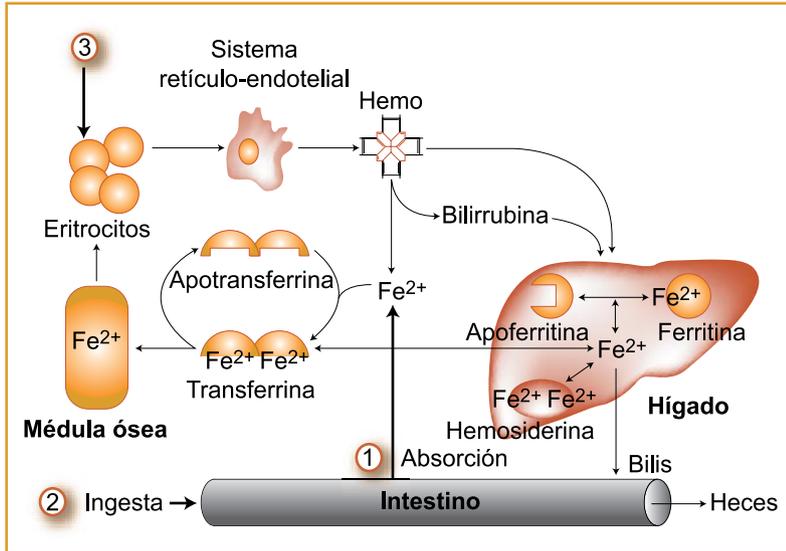


Figura 11. Dinámica del hierro en el organismo y origen de la sobrecarga de hierro. 1: absorción intestinal aumentada; 2: exceso de hierro en la dieta; 3: administración parenteral repetitiva.

La forma más frecuente es la alteración hereditaria de carácter autosómico recesivo, que en algunas poblaciones afecta al 16% de sus miembros en forma heterocigótica, y en la que pueden no aparecer manifestaciones. La frecuencia media de trastorno clínico o bioquímico es de 0,3 a 0,5%. El trastorno consiste en una excesiva absorción intestinal de hierro. En enfermos con hemocromatosis, tanto la captación de hierro en la membrana apical de la mucosa intestinal como la liberación a la sangre portal parecen estar aumentadas. Así pues, aunque el órgano más afectado es el hígado, el origen de la hemocromatosis se localiza en el intestino. En algunas ocasiones la causa puede ser un excesivo aporte de hierro por transfusiones repetitivas o por alimentos ricos en hierro o contaminados con este metal (**Figura 11**).

En la cirrosis alcohólica el trastorno del almacenamiento del hierro es a veces tan grave que puede simular una hemocromatosis. Probablemente, en muchos de los casos se trata de la manifestación de una hemocromatosis hereditaria subclínica. Además de las alteraciones de tipo hepatocitario, hay que considerar otros factores de riesgo en la sobrecarga hepática de hierro de estos pacientes, como es el contenido en hierro de muchas bebidas alcohólicas y la hemólisis aumentada asociada a la cirrosis.

5.2. Enfermedad de Wilson

Es una enfermedad autosómica recesiva que se acompaña de alteración en la excreción biliar de cobre. Este elemento se acumula en diversos tejidos como hígado, cerebro, córnea y riñones. Los niveles bajos de ceruloplasmina en suero y la presencia de anillos de Kayser-Fleischer confirman el diagnóstico, si bien los pacientes con esta enfermedad acudirán a atención clínica antes de desarrollar estos síntomas. Es posible que ocurra hepatitis aguda, fulminante o crónica activa, a consecuencia de la enfermedad de Wilson. Muchas veces los signos neurológicos pueden ser el primer indicio de la enfermedad. Para tratar la enfermedad de Wilson se utilizan agentes

quelantes de cobre y los suplementos de zinc para inhibir la absorción intestinal del cobre y su fijación en el hígado. Se pone en práctica una dieta baja en cobre si otros tratamientos no dan resultado. Cuando no se diagnostica hasta que se instaura la insuficiencia fulminante, es imprescindible el trasplante.

6. Lesiones hepáticas por nutrición inadecuada o anómala

En este apartado se describen aquellas alteraciones hepáticas secundarias a una alimentación inadecuada, a los métodos quirúrgicos utilizados para tratar la obesidad y a las rutas no fisiológicas de administración de nutrientes o suplementos dietéticos.

6.1. Déficit o excesos dietéticos

Aunque durante bastante tiempo se consideró la desnutrición como un factor causante de la cirrosis humana, hoy día se cree que la desnutrición por sí sola no es desencadenante de cirrosis si no

Tabla 8. CARACTERÍSTICAS Y MANIFESTACIONES EN SITUACIONES DE DESNUTRICIÓN PROTEICO-CALÓRICA

Criterio	Kwashiorkor	Marasmo
Deficiencia nutricional	• Proteínas	• Proteínas y energía
Aparición	• 18 meses-3 años	• 6 meses en adelante
Manifestaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Edema • Retraso crecimiento/mental • Hepatomegalia/hígado graso • Despigmentación capilar • Actitud apática • Hipopotasemia leve • Hipoalbuminemia • Xeroftalmia • Anemia • Infecciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Emaciación grasa • Retraso en crecimiento • Hígado normal • Alteraciones de pelo • Actitud alerta • Hipopotasemia grave • Normoalbuminemia • Rara xeroftalmia • Anemia • Infecciones
Recuperación	• Rápida con tratamientos	• Lenta, a veces irreversible

va acompañada de otros factores como virus, parásitos, hepatotóxicos o contaminantes. Por ello el término cirrosis nutricional no es apropiado, aunque sí es verdad que la desnutrición o la hiponutrición pueden provocar otras lesiones hepáticas.

En sus formas más extremas, la desnutrición calórico-proteica se pone de manifiesto como dos síndromes clínicos diferentes: el kwashiorkor y el marasmo. El kwashiorkor, típico de África Central, se presenta cuando el niño al destete inicia otro tipo de alimentación de peor calidad. El kwashiorkor típico se define como una deficiencia crónica y selectiva de proteínas, tanto en cantidad como en calidad. En el kwashiorkor suele existir hepatomegalia, siendo grasa (TG y grasas neutras) el 30-50% de su peso. Cuando es grave y prolongado, puede haber cierto grado de fibrosis hepática y no se desarrolla cirrosis. El marasmo, en cambio, se atribuye a la falta tanto de energía como de proteínas. En el marasmo no suele haber hepatomegalia, ni fibrosis. Cada uno de estos síndromes posee sus propias manifestaciones (**Tabla 8**).

El excesivo aporte calórico, que produce obesidad, es también una causa de lesión hepática. Asimismo, puede desarrollarse enfermedad hepática en los individuos que consumen cantidades excesivas de vitamina A, niacina o hierro. La obesidad se asocia con el desarrollo de lesiones hepáticas parenquimatosas y litiasis biliar. La lesión

histológica más frecuente es la esteatosis hepática, aunque también se detectan inflamación y fibrosis, más intensas cuanto mayor y más duradera sea la obesidad mórbida. Algunos pacientes pueden desarrollar esteatohepatitis histológicamente indistinguible de la que se produce en la hepatitis alcohólica. Esta lesión suele ir precedida de un periodo de adelgazamiento intenso y rápido. Durante ese periodo se suelen encontrar aumentos transitorios de la bilirrubinemia que desaparecen cuando se reanuda la dieta normal. La infiltración grasa del hígado se hace menos intensa después de una pérdida moderada y progresiva de peso, y, tras una disminución apreciable y sostenida, la histología se normaliza. La obesidad aumenta el riesgo de padecer litiasis biliar por colesterol o de tipo mixto, lo que se explica por la mayor saturación de la bilis, las alteraciones motoras de la vesícula biliar y las dietas ricas en grasas o hidratos de carbono.

6.2. Intervenciones quirúrgicas para tratar la obesidad

La derivación quirúrgica del intestino delgado (y, en menor grado, la derivación gástrica) para controlar la obesidad, tiene una complicación habitual que es la producción de un mayor depósi-

to de grasa en el hígado. La esteatosis puede desaparecer al cabo de 1 o 2 años, pero en muchos pacientes persiste durante mucho más tiempo. Un pequeño número de pacientes desarrolla esteatonecrosis, fibrosis y cirrosis franca. La morfología y la evolución anatomopatológica de estas alteraciones son indistinguibles de las que se observan en los alcohólicos crónicos. El desarrollo de la cirrosis suele ser insidioso y no viene precedido por ninguna alteración importante de las pruebas de función hepática; también puede producirse la muerte por insuficiencia hepática. Estas lesiones tienen unos mecanismos de producción comunes con los que se dan en el adelgazamiento rápido, que en este caso se ven agravados por la hepatotoxicidad asociada al mayor crecimiento bacteriano que se produce en el segmento intestinal derivado. La litiasis biliar también aumenta su incidencia, probablemente por las mayores pérdidas fecales de ácidos biliares, lo que contribuye a saturar una bilis ya cargada de colesterol procedente de los depósitos lipídicos movilizados por el rápido adelgazamiento.

6.3. Nutrición parenteral

La nutrición parenteral total (NPT) se asocia con alteraciones hepatobiliares que son causa frecuente de morbilidad e incluso de mortalidad. Se producen trastornos bioquímicos asintomáticos, esteatosis hepática con progresión hacia esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis, colecistitis, colelitiasis y colestasis intrahepática. Sus complicaciones son más graves en los lactantes. La esteatosis es la lesión hepática que aparece con más frecuencia asociada con la NPT en adultos y se apunta al aporte excesivo de calorías como el factor desencadenante más probable. La carnitina es esencial para la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga y su déficit se acompaña del desarrollo de esteatosis hepática. Las soluciones empleadas en NPT no la contienen y sus niveles circulantes y hepáticos bajan. No obstante, la administración de suplementos de carnitina tiene pocos efectos sobre la esteatosis. La colina es esencial para la integridad de las membranas, para el transporte de lípidos y para la función neuronal; el déficit de colina se asocia posiblemente con el desarrollo de esteatosis hepática. Las soluciones empleadas en la NPT no contienen colina, pero si se suplementa con lecitina aumentan

los niveles de colina y se reduce en gran medida la esteatosis.

La alteración más frecuente durante la NPT en lactantes es la colestasis intralobulillar, acompañada en ocasiones de proliferación de vías biliares y de inflamación periportal. La colestasis se debe más a los trastornos en la secreción de bilis, que a una insuficiencia hepatocelular. La falta de estímulos enterales capaces de liberar hormonas que activan la secreción hepática y/o el aumento del crecimiento de bacterias anaerobias intestinales en estas condiciones pueden ser factores etiológicos importantes. Las complicaciones biliares de la NPT pueden paliarse con la administración de colecistoquinina (CCK) o, si es posible, promoviendo su liberación endógena por estimulación intermitentemente por ingesta oral o enteral.

7. Evaluación de la disfunción hepática

Dada la enorme reserva funcional del hígado, para analizar su estado hay que recurrir a una serie de pruebas analíticas que, junto con otras técnicas como la biopsia y la ecografía, completan la exploración. En general, las pruebas se pueden clasificar según permitan distinguir si la lesión afecta a la integridad de los hepatocitos, a sus funciones metabólicas o a su función secretora-excretora.

7.1. Metabolismo de la bilirrubina

Para analizarlo se utiliza la determinación de la bilirrubina y sus fracciones en suero y la determinación de bilirrubina o urobilinógeno en la orina. En la mayoría de los laboratorios la bilirrubina sérica se determina como bilirrubina total y bilirrubina “directa” (equivalente a la conjugada) (**Figura 12**). Hoy día existen técnicas muy sensibles que permiten establecer un diagnóstico diferencial de las hiperbilirrubinemias, aunque no suelen utilizarse en clínica.

La determinación de la bilirrubina en la orina es un test simple, específico y poco costoso que continúa resultando útil. La determinación del urobilinógeno en la orina es también una prueba sencilla, pero presenta el problema de la influencia de un gran número de factores no hepáticos como el

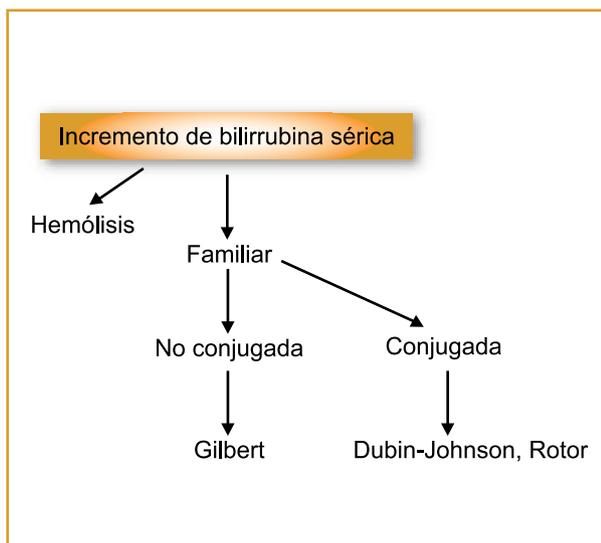


Figura 12. Aumento aislado de la bilirrubina sérica total. Algoritmo de manejo.

pH de la orina, los ritmos circadianos o la interferencia de porfobilinógenos. Además, un aumento de urobilinógeno por encima del valor normal de 3,3 mg/día no indica necesariamente presencia de una enfermedad hepática, puede deberse también a hemólisis, estreñimiento o infecciones bacterianas. Las reducciones pueden estar causadas por anemia o insuficiencia renal.

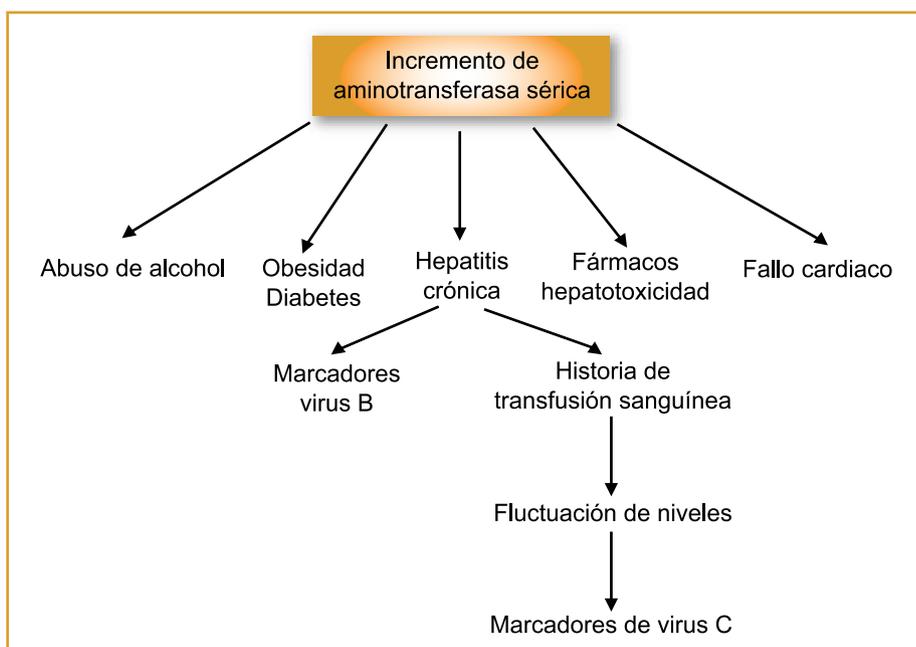


Figura 13. Aumento aislado de las aminotransferasas séricas. Algoritmo de manejo.

7.2. Enzimas séricas

Las transaminasas, aspartato transaminasa (AST, antes GOT) y alanina transaminasa (ALT, antes GPT), son enzimas fáciles de medir y resultan indicadores sensibles de daño hepático (citólisis). A pesar de su alta sensibilidad, hay, no obstante, hepatopatías capaces de escapar a la detección como las hiperbilirrubinemias de tipo congénito o algunos tipos de colestasis o de cirrosis hepática. Las elevaciones de transaminasas no son, por otro lado, específicas de una alteración hepática (**Figura 13**), especialmente en el caso de la AST, y, así, se observan aumentos en casos de pancreatitis, infarto agudo de miocardio y miopatías. En general, el cuadro clínico ayuda a distinguir el origen, aunque puede ser equívoco. Por ejemplo, en el infarto las transaminasas pueden elevarse por daño hepático a consecuencia de trastornos circulatorios, y en la cirrosis puede haber elevaciones de origen muscular.

Las fosfatasas alcalinas (FA) son un grupo de enzimas que se localizan en diversos lugares como el hígado, huesos, células de la mucosa intestinal, túbulo proximal del riñón o placenta. La especificidad es, por tanto, baja y pueden darse elevaciones en trastornos óseos, durante el embarazo, o en niños en edad de crecimiento. La sensibilidad también es baja, y puede permanecer normal en un gran número de hepatopatías. No obstante, su determinación es interesante, pues en general se altera en procesos infiltrativos y colestáticos del hígado, así como en enfermedades hepáticas no fácilmente reconocibles mediante otras pruebas funcionales. La γ -glutamil transpeptidasa (γ -GT) es una glicoproteína unida a algunas membranas cuya actividad es especialmente elevada en el riñón y, en menor grado, en el hígado y páncreas. Sus elevaciones suelen producirse

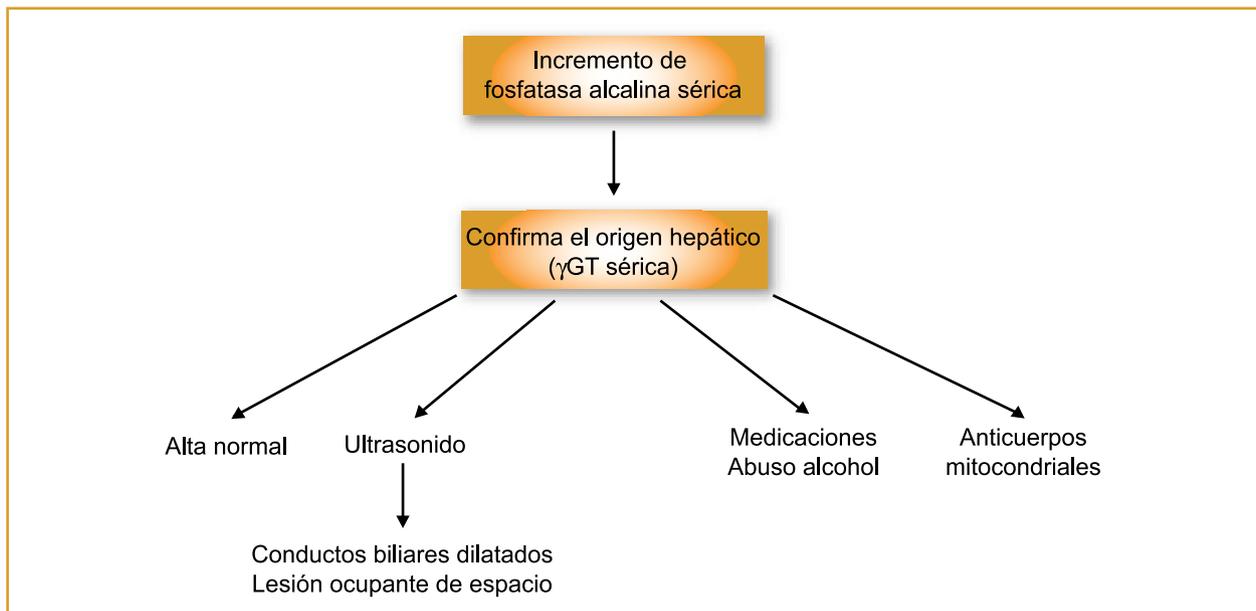


Figura 14. Aumento aislado de la fosfatasa alcalina (FA) o de la γ -glutamiltanspeptidasa (γ GT) sérica total. Algoritmo de manejo.

con frecuencia en enfermedades hepatobiliares y pancreáticas, o cuando aumenta el trabajo detoxificante del hígado. Su mayor valor clínico estriba en conferir especificidad a la elevación de la fosfatasa alcalina, pues no se modifica en enfermedades óseas (Figura 14). Tiene el inconveniente de aumentar en individuos que ingieren alcohol o barbitúricos, incluso cuando otras enzimas ofrecen valores normales.

La 5'-nucleotidasa (5'ND) es una enzima cuyos valores se elevan en enfermedades hepatobiliares, con un espectro de anormalidad similar al encontrado en la fosfatasa alcalina. Su principal ventaja es su alto grado de especificidad, pues sus valores no se incrementan en alteraciones óseas. Es importante indicar que estas dos enzimas no siempre se elevan de forma paralela y es posible que una de ellas esté elevada y la otra normal. La leucina aminopeptidasa, al igual que la anterior, resulta bastante más específica que la fosfatasa alcalina, ya que sólo se eleva en enfermedades hepatobiliares y en el embarazo.

7.3. Proteínas séricas

La síntesis de proteínas por el hígado puede verse afectada en ciertas hepatopatías y producir-

se, en consecuencia, una modificación de los niveles séricos. Su interés es, en general, escaso, ya que dada la gran reserva funcional del hígado, ha de producirse un gran deterioro antes de que se alteren los niveles séricos. La albúmina, por ejemplo, es normal en muchas hepatopatías, aunque es baja en la cirrosis (Figura 15) y en situaciones en que no esté afectado el hígado. No obstante, pueden resultar muy útiles para la determinación de la masa hepática lesionada y, por tanto, tener un valor pronóstico.

7.4. Pruebas de coagulación

La prueba más empleada es el tiempo de protrombina o índice de Quick, que mide la duración de la conversión de protrombina en trombina. Aunque un aumento del tiempo de protrombina no es específico de enfermedades hepáticas, ya que se da en algunas enfermedades congénitas o como consecuencia de la toma de ciertos fármacos, es fácil la exclusión diagnóstica de estas posibilidades, lo que deja dos alternativas: deficiencia de vitamina K o pobre utilización de la vitamina K por enfermedad hepática; el diagnóstico diferencial se puede establecer fácilmente mediante la administración parenteral de esta vitamina.

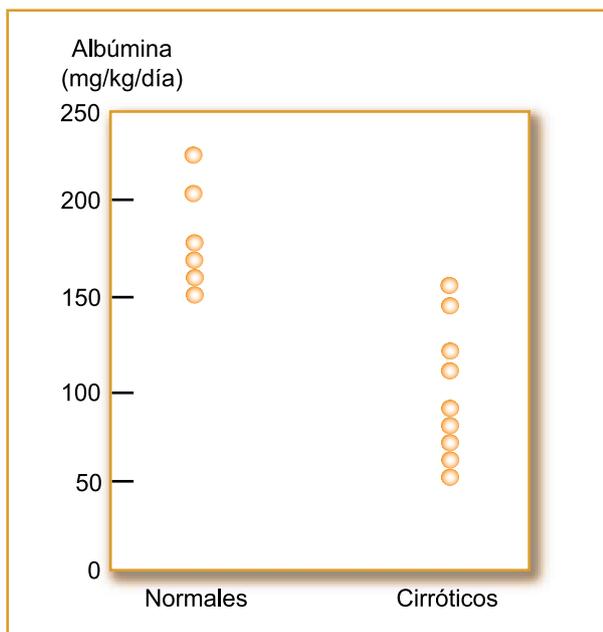


Figura 15. Disminución de la síntesis de albúmina en la cirrosis.

7.5. Otras pruebas poco usuales

- **Ácidos biliares séricos.** Con esta prueba se valora no sólo la capacidad de síntesis de las células hepáticas sino también las funciones de transporte y excreción, perfusión sanguínea y comunicaciones portosistémicas. Es específica de alteraciones hepáticas, aunque carece de poder discriminativo entre diferentes hepatopatías.

- **Test del aliento.** Permite valorar la reserva funcional hepática. Se utilizan sustancias marcadas con C^{14} (aminopirina, fenacetina, galactosa, cafeína). Son pruebas de alta sensibilidad y extraordinariamente específicas de enfermedades hepáticas.

- **Galactosa.** Cuando disminuye la masa hepatocelular su transformación en glucosa es menor, y hay más en la orina o en la sangre. Constituye una prueba de especificidad elevada.

- **Cafeína.** Su aclaramiento en la saliva ofrece una medida cuantitativa de la desmetilación microsomal. Se reduce mucho en la cirrosis.

- **Lignocaína.** Un buen aclaramiento indica una buena función hepatocelular. Se recomienda como método rápido para evaluar la función hepática de donantes potenciales de hígado y en el seguimiento postrasplante.

8. Valoración del estado nutricional en los pacientes con hepatopatías

Los pacientes con enfermedades hepatobiliares requieren consejos dietéticos y soporte nutricional. Para tener una base racional para los consejos dietéticos y el tratamiento oportunos, hay que valorar el estado nutricional antes y durante el mismo.

8.1. Variables objetivas

Muchas de las variables que normalmente se utilizan para valorar el estado nutricional (**Tabla 9**) se alteran por las hepatopatías o por sus complicaciones, lo que dificulta su interpretación (**Tabla 10**). Las variables objetivas que son útiles para la vigilancia temporal son las mediciones antropométricas y la cuantificación de la ingestión de alimentos. La mejor manera de llevar a cabo una valoración nutricional consiste en combinar estas variables con el reconocimiento global subjetivo.

8.2. Valoración global subjetiva

Se ha utilizado la valoración global subjetiva en la hepatopatía y el trasplante y ha mostrado un nivel aceptable de fiabilidad y validez. Este método utiliza algunas variables fácilmente disponibles que obtiene un clínico experimentado. La valoración global subjetiva brinda una perspectiva amplia pero no es sensible a cambios en el estado nutricional. Habrá que revisar el impacto que tienen otras variables disponibles en el estado de salud global del paciente. En la **Tabla 11** se resumen los elementos de la valoración global subjetiva en la valoración del estado nutricional (ver **Capítulo 3.4**).

9. Estado nutricional y enfermedades hepatobiliares

La desnutrición moderada a grave es un dato común en pacientes con hepatopatía avanzada, lo que es muy importante ya que la desnutri-

Tabla 9. PAUTAS Y CARACTERÍSTICAS DE LA EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

Determinación	Evaluación de...	Detección de...
Antropometría	Composición corporal, crecimiento	Obesidad, desnutrición crónica y actual
Hematología y bioquímica	Metabolismo de nutrientes y respuesta inmunológica	Desnutriciones específicas de nutrientes. Alteraciones metabólicas
Historia dietética	Ingestión de nutrientes	Deficiencias y excesivo aporte de nutrientes
Historia clínica y examen físico	Datos clínicos y anamnesis	Deficiencias específicas de nutrientes; interacción enfermedad/fármaco/nutriente
Informe psicosocial	Factores ambientales, sociales, económicos...	Desnutriciones secundarias y asociadas a cultura, educación, hábitos...

Tabla 10. FACTORES QUE ALTERAN LA INTERPRETACIÓN DE LOS ÍNDICES DE VALORACIÓN NUTRICIONAL EN LA HEPATOPATÍA GRAVE

Variable	Factores
Peso corporal	<ul style="list-style-type: none"> • Edema, ascitis • Diuréticos
Antropometría	<ul style="list-style-type: none"> • Edema • Ascitis • Distribución grasa corporal
Índice creatinina/estatura	<ul style="list-style-type: none"> • Desnutrición, envejecimiento, disminución de la masa corporal y del consumo de proteína • Función renal • Alteración de la tasa de producción hepática de creatinina
Balance de nitrógeno	<ul style="list-style-type: none"> • El nitrógeno se retiene como amoniaco • Síndrome hepatorenal
Excreción de 3-metil histidina	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentación, traumatismo, infección y función renal
Proteína visceral	<ul style="list-style-type: none"> • Síntesis de proteínas viscerales • Estado de hidratación • Insuficiencia renal
Estado inmunitario	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia hepática o renal • Desequilibrios electrolíticos • Infecciones

ción juega un papel decisivo en la patogénesis de la lesión hepática y es un factor negativo importante en el pronóstico. Múltiples factores concomitantes intervienen en el desarrollo de la desnutrición en las hepatopatías (**Figura 16**). La ingestión inadecuada, un factor contribuyente importante, se debe a anorexia, disgeusia, saciedad temprana, náusea y vómito, inherentes a la enfermedad hepática y los medicamentos que se utilizan para tratarla, que incluyen diuréticos, se-

cuestradores de ácido biliar, neomicina y lactulosa. Otras causas de consumo inadecuado están relacionadas con restricciones alimentarias y dietas hospitalarias de sabor poco agradable.

La digestión anormal y la absorción deficiente también desempeñan un papel en la desnutrición que se presenta en las hepatopatías. La esteatorrea es común en la cirrosis, sobre todo cuando se relaciona con enfermedades que implican lesión de las vías biliares y obstrucción. Los medi-

Tabla 11. VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA DEL ESTADO DE NUTRICIÓN EN PACIENTES APTOS PARA TRASPLANTE HEPÁTICO**Antecedentes**

- Cambio de peso: atención a las fluctuaciones como resultado de ascitis y edema
- Cambios en el gusto y disgeusia
- Apetito
- Recordatorio de alimentos ingeridos (calorías, proteína, sodio)
- Trastornos persistentes: náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, dificultad en la deglución

Exploración física

- Emaciación muscular
- Reservas de grasa
- Ascitis o edema

Trastornos existentes

- Estado patológico que puede afectar al estado nutricional: encefalopatía hepática, hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal, infección

Estado nutricional según las variables anteriores

- Bien nutrido
- Moderadamente desnutrido
- Gravemente desnutrido

camentos antes mencionados también producen pérdidas específicas por absorción deficiente. Además, la alteración en el metabolismo consecutiva a la disfunción hepática ocasiona desnutrición en diversas formas. La función de los micronutrientes es afectada por las alteraciones en el almacenamiento hepático, disminución del transporte por las proteínas sintetizadas en el hígado y las pérdidas renales que acompañan a la hepatopatía alcohólica y avanzada. El metabolismo anormal de macronutrientes y un aumento en el consumo de energía también contribuyen a la desnutrición. Los pacientes con hepatopatía crónica, moderada o gravemente desnutridos, suelen tener una elevada concentración de bilirrubina y bajas de albúmina y protrombina séricas. Estos pacientes tienen mayor probabilidad de desarrollar ascitis resistente (pueden perder proteína por paracentesis de gran volumen) e infecciones recurrentes, y presentan mayor índice de mortalidad.

En este punto se trata de manera genérica el estado nutricional de los pacientes con enfermedades hepatobiliares, para cada uno de los grandes grupos de componentes de la dieta normal. Si no hay tratamiento nutricional específico para una hepatopatía concreta o si, como en el caso de las vitaminas y los minerales, el tratamiento es común

para grupos de alteraciones hepáticas genéricas, también se incluyen en este apartado las recomendaciones nutricionales y de suplementos dietéticos. Los aspectos específicos del tratamiento nutricional en enfermedades concretas se tratan en el apartado 10 de este Capítulo.

9.1. Balance energético

El hígado es clave para mantener el equilibrio energético, por lo que cabe esperar que las hepatopatías agudas y crónicas produzcan alteraciones en el mismo. En pacientes con hepatitis aguda no se aprecia ningún gasto extra de energía, excepto por un descenso en los índices de oxidación de las proteínas. En la insuficiencia hepática aguda, predominantemente de origen vírico, se observa un aumento del 30% de gasto energético que no puede ser explicado en su totalidad por la pirexia, la administración compensadora de glucosa o la insuficiencia renal. Este estado hipermetabólico probablemente refleja los efectos de la sepsis y la respuesta, mediada por citocinas, en la fase aguda de la necrosis hepática masiva. En los pacientes con cirrosis es menor el cociente respiratorio no proteico, al menos en el estado postabsortivo, ya que se tienden a emplear más las grasas. La mayoría de los



Figura 16. Desnutrición en la enfermedad hepática: algoritmo fisiopatológico. AG: ácidos grasos.

cirróticos compensados suelen tener un metabolismo normal, un 15-20% son hipermetabólicos y un 15-20% hipometabólicos. Los pacientes con ascitis importante o con hepatocarcinoma suelen ser hipermetabólicos.

Tras el ayuno nocturno el glucógeno hepático disminuye y cae la contribución de la glucogenólisis a la producción de glucosa. Dado que la capacidad de almacenar glucógeno es menor en los cirróticos, por las limitaciones de espacio secundarias a la fibrosis y las lesiones parenquimatosas, es esperable que la tasa de producción esplácnica de glucosa y la contribución de la glucogenólisis tras ayuno nocturno, estén reducidas. Además, ya que las concentraciones de precursores gluconeogénicos circulantes y de glucagón están aumentadas, también aumentará la producción de glucosa vía gluconeogénesis. Esta ruta, a diferencia de la glucogenólisis,

requiere energía y, si aumenta su contribución, debería aumentar el consumo de oxígeno en el hígado y el gasto energético en reposo. En cualquier caso, para compensar la menor producción de glucosa, en los cirróticos tienen que activarse otras rutas metabólicas. Así, las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres se duplican por el aumento de la lipólisis y hay un incremento similar en su tasa de oxidación que alcanza a cubrir el 67% de los requerimientos energéticos totales. Todos estos cambios metabólicos explican que en los cirróticos se produzca depleción de las reservas de grasas y proteínas. Los pacientes con hepatopatía crónica deberían ingerir de cuatro a siete comidas poco copiosas durante el día y una pequeña ración de hidratos de carbono complejos a última hora, ya que con este régimen se logra una mejoría en la combustión y en el gasto nitrogenado.

9.2. Hidratos de carbono

El metabolismo de los hidratos de carbono está alterado en los pacientes con enfermedad hepática, aunque las alteraciones no son tan llamativas como cabría esperar. La hipoglucemia es más frecuente en la insuficiencia hepática aguda o fulminante que en la hepatopatía crónica. Esta hipoglucemia como se ha indicado se atribuye a un fallo en la gluconeogénesis y en la síntesis y desdoblamiento del glucógeno. Este hecho se comprueba en los sujetos con depleción de las reservas de glucógeno que consumen bebidas alcohólicas, ya que el etanol bloquea la gluconeogénesis hepática. El tratamiento debería incluir una infusión intravenosa de 1,5-2 l/día de glucosa al 10%, o al 20% vía enteral, si se requiere restricción hídrica. La intolerancia a la glucosa es habitual en los pacientes con hepatitis vírica aguda, en la esteatosis hepática, en las lesiones tóxicas del hígado y en la hepatitis crónica activa de etiología autoinmune. La incidencia de intolerancia es mayor cuando la glucosa se administra por vía oral, que cuando se hace por infusión intravenosa. La mayoría de los pacientes con cirrosis presentan, por el contrario, hiperglucemia en ayunas y casi el 70% intolerancia a la glucosa; entre un 15 y un 40% pueden tener diabetes, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.

9.3. Grasas

En los pacientes con hepatopatías parenquimatosas o con colestasis crónica la secreción de ácidos biliares (AB) suele estar reducida, lo que dificulta la emulsión de las grasas y la hidrólisis de los triglicéridos (TG) por la lipasa pancreática, aunque se siguen absorbiendo cantidades relativamente grandes de ácidos grasos libres (AGL) y monoglicéridos (MG). Por tanto, la esteatorrea no es marcada, siendo su intensidad proporcional al grado de lesión hepatocelular o a la gravedad de la obstrucción biliar. La absorción de vitaminas liposolubles y de ácidos grasos esenciales (AGE) depende más de la formación de micelas, por lo que se altera más cuando llegan menos ácidos biliares al intestino delgado. Estas modificaciones selectivas en la absorción intestinal de grasas podrían explicar que en las hepatopatías sea relativamente frecuente la aparición de eritrocitos

con alteraciones en la forma (p. ej., estomatocitos) y acortamiento de su vida media, probablemente porque se modifica la composición lipídica de su membrana.

En los individuos que sufren simultáneamente hepatopatía parenquimatosas y colestasis crónica, se observan aumentos de las concentraciones circulantes de colesterol, TG y ácidos grasos. En los pacientes con cirrosis biliar primaria y con concentraciones séricas de lípidos muy altas suelen observarse xantelasmas. En la cirrosis, aumentan los AGL en plasma y, durante el ayuno, también suben el glicerol y los cuerpos cetónicos. En la enfermedad hepática crónica, junto con el aumento de las concentraciones plasmáticas totales de ácidos grasos, hay un descenso concomitante de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), probablemente por la alteración del metabolismo hepático de los ácidos grasos esenciales. La reducción en AGPI es proporcional a la gravedad de la afección hepática, al grado de desnutrición y es más evidente si se mantiene el abuso del alcohol. Este déficit puede alterar la síntesis de prostaglandinas y de compuestos afines. Los pacientes cirróticos con deficiencia de ácido araquidónico tienen un índice de mortalidad significativamente mayor que los que no la padecen. Podría estar justificado un suplemento dietético de AGPI en los cirróticos descompensados desnutridos.

9.4. Proteínas

Se producen alteraciones en el metabolismo de las proteínas en pacientes con hepatopatía crónica y aguda. En la hepatitis vírica grave, en la alcohólica aguda y en la insuficiencia hepática fulminante, los requerimientos proteicos están aumentados. Se deben suministrar de 1,2 a 1,5 g/kg/día, para mantener el equilibrio nitrogenado. Algo similar ocurre en los pacientes con cirrosis, aunque la cantidad de proteína requerida depende del grado de descompensación hepática.

En las enfermedades hepáticas crónicas el aumento en las necesidades proteicas se puede deber a la dificultad para almacenar glucógeno hepático y la consiguiente menor contribución de la glucogenólisis al mantenimiento de la glucemia de ayuno. Estas alteraciones aumentan la contribución de la gluco-

neogénesis, con un mayor uso de aminoácidos y un menor almacenamiento de proteínas. El aumento de los requerimientos proteicos observado en estos pacientes se puede producir asimismo por la mayor degradación proteica que ocurre por la reducción de las concentraciones sanguíneas del factor de crecimiento tipo insulina. En cualquier caso, los índices de síntesis y catabolismo proteico están aumentados. El equilibrio nitrogenado en los pacientes con cirrosis alcohólica que siguen bebiendo está agravado por la anorexia, las náuseas, la distensión abdominal, la ascitis o por las restricciones dietéticas necesarias para el manejo de posibles complicaciones de su enfermedad hepática. En consecuencia, se puede desarrollar reducción de la masa corporal, pérdida de grasa y atrofia muscular. Sin embargo, pueden tolerar una ingesta de proteínas de 1,08-2,0 g/kg/día, reteniendo el 80-90% de lo ingerido.

En los pacientes con hepatopatía aguda o crónica puede estar disminuida la síntesis de las proteínas plasmáticas (albúmina y protrombina) y, además, en las patologías más graves pueden producirse cambios cualitativos y funcionales en algunas proteínas (fibrinógeno). También se producen alteraciones de las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos, que están relacionadas con la gravedad de la hepatopatía, con su grado de actividad y su etiología. En los pacientes con insuficiencia hepática fulminante, están elevadas las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos no ramificados por una mayor liberación periférica (hiperinsulinemia e hiperglucagonemia) y una menor captación hepática (necrosis y anastomosis portosistémicas). Las concentraciones de los aminoácidos de cadena ramificada pueden estar disminuidas o no alterarse, ya que su catabolismo se realiza fundamentalmente en el músculo.

Por último, las concentraciones de urea en sangre pueden ser bajas en los pacientes con hepatopatía crónica por su menor tasa de síntesis. Por el contrario, las de amoníaco están elevadas por la disfunción hepática y las anastomosis portosistémicas; el exceso de amoníaco se ha relacionado con la patogenia de la encefalopatía hepática.

9.5. Vitaminas liposolubles

Se han encontrado deficiencias en todos los tipos de insuficiencia hepática, sobre todo en las en-

fermedades colestáticas en las que ocurre absorción inadecuada y esteatorrea.

9.5.1. Vitamina A

El metabolismo de la vitamina A está alterado en la patología hepatobiliar crónica. La absorción de la vitamina se afecta cuando se reduce la secreción biliar, así es frecuente encontrar déficit de vitamina A en la cirrosis biliar primaria, siendo éste proporcional a la gravedad de la colestasis. En los pacientes con ictericia debe administrarse profilácticamente vitamina A (30 mg intramuscular) cada 3 meses. Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa sería aconsejable administrar suplementos orales diarios (7,5 mg).

La síntesis y liberación por el hígado de proteína fijadora de retinol están alteradas en las lesiones del parénquima hepático, lo que dificulta la liberación de la vitamina A desde los depósitos. Las concentraciones plasmáticas de retinol y de carotenoides están disminuidas en la cirrosis, independientemente de su etiología, sobre todo si está descompensada. En los alcohólicos crónicos se induce el sistema del citocromo P-450, lo que aumenta el metabolismo hepático de la vitamina A y disminuye los depósitos de retinoides. Además, el paso de retinol a retinal es menor, ya que el etanol compite con el retinol y dificulta la acción de la deshidrogenasa. El etanol también aumenta la excreción urinaria de zinc, lo que afecta la función de la vitamina A. La manifestación más frecuente en relación con estas alteraciones es el fallo en la adaptación a la oscuridad. El tratamiento comprende la abstinencia alcohólica, una dieta adecuada y la administración de vitamina oral durante unos días (7,5 mg/día). Por último, y en sentido contrario, hay que recordar que la ingestión crónica de dosis elevadas de vitamina A durante un periodo prolongado puede originar lesiones hepáticas.

9.5.2. Vitamina D

La vitamina D (vitamina D₂ o ergocalciferol + vitamina D₃ o colecalciferol) se puede sintetizar en la piel por la acción de los rayos solares. En este sentido se la denomina correctamente vi-

tamina-hormona D. Sólo si la irradiación es escasa se precisa su ingesta como nutriente y, en este caso, sí se debe denominar vitamina. Además, una vez formada debe sufrir una serie de transformaciones que llevan a la formación de la molécula biológicamente activa 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-(OH)₂D), o la molécula inactiva y excretable 24,25-dihidroxicolecalciferol (24,25-(OH)₂D). Estos pasos son complejos, incluyen varias moléculas y necesitan de la integridad funcional del hígado y el riñón (Figura 17). Al medir los niveles en sangre de cada molécula debe tenerse en cuenta el significado de los mismos, y al administrar los diferentes compuestos hay que sopesar su diferente actividad biológica (ver Capítulo 1.24).

Los pacientes con colestasis de larga duración, hepatopatía grave o alcoholismo crónico (con o sin hepatopatía), pueden tener concentraciones séricas de 25-hidroxicolecalciferol bajas, inversamente relacionadas con la gravedad de la patología. Muchos de estos pacientes tienen osteopenia, y un pequeño porcentaje desarrollan osteomalacia, caracterizada por dolores óseos y por fracturas. Este déficit se puede deber a la menor absorción de la vitamina, aunque se podría originar también a partir de fallos hepáticos en la hidroxilación de la vitamina. Dado que en estos pacientes la absorción de calcio en el intestino está disminuida, al estarlo la de las grasas, se desarrolla hipocalcemia, lo que activa el paso de vitamina D a (25-(OH)D), y ésta a (1,25-(OH)₂D), lo que también contribuye a la caída de sus niveles séricos.

La vitamina D o sus metabolitos se han empleado para tratar la osteomalacia en los pacientes con colestasis de larga duración o hepatopatías parenquimatosas graves. Los pacientes con cirrosis biliar primaria u obstrucción biliar de larga duración deben recibir profilácticamente vitamina D (2,5 mg/mes, por vía intramuscular) y suplementos de calcio oral. La ingestión prolongada de suplementos de vitamina D provoca hipercalcemia. Es a

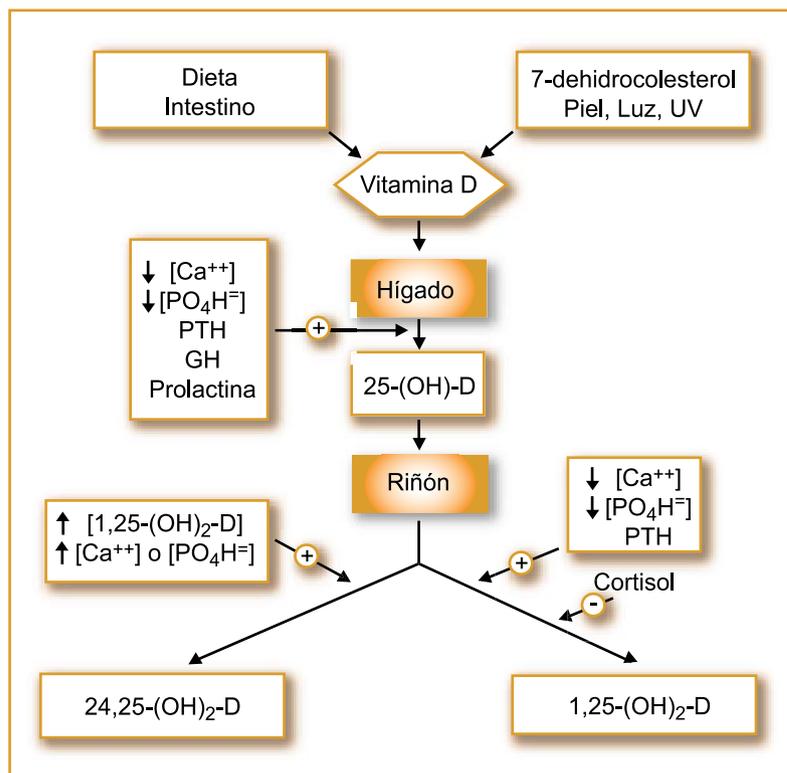


Figura 17. Síntesis y metabolismo de la vitamina D. Factores activadores e inhibidores. PTH: parathormona; GH: hormona de crecimiento.

ésta a la que hay que atribuir las manifestaciones neurológicas, cardiovasculares, renales y de los tejidos blandos asociadas a la ingesta excesiva de vitamina D.

9.5.3. Vitamina E

Se puede encontrar déficit de vitamina E en la enfermedad hepatobiliar crónica, en la hepatitis vírica grave, en la cirrosis y en los alcohólicos crónicos (con o sin hepatopatía) debido a su deficiente absorción o a su metabolismo alterado por derivación portosistémica. En la cirrosis biliar primaria avanzada, con déficit de vitamina E, se pueden encontrar anomalías neurológicas. Los niños con colestasis crónica sufren de degeneración retiniana que se ha atribuido al déficit de vitamina E, vitamina A o ambas. El déficit se trata con acetato de α -tocoferol oral (70-280 mg/día). En los adultos con colestasis crónica o hepatopatía parenquimatosas, el déficit de vitamina E, si existe, tiende a ser leve o subclínico.

9.5.4. Vitamina K

En las hepatopatías, tanto agudas como crónicas, suele detectarse un alargamiento del tiempo de protrombina, que se correlaciona con niveles plasmáticos bajos de las proteínas de la coagulación. Esto puede deberse a un déficit de vitamina K provocado por malabsorción y colestasis, a una disminución de la síntesis hepática de proteínas y al mayor consumo de los factores de coagulación que sigue a los procesos hemorrágicos y fibrinolíticos. Esta etiopatogenia multifactorial explica que en estas patologías, aunque puede producirse una mejoría del tiempo de protrombina después de la administración parenteral de vitamina K, en general, la disfunción de la coagulación se mantiene hasta que mejora la función hepática. En la ictericia obstructiva, los cambios en el tiempo de coagulación pueden corregirse administrando parenteralmente vitamina K. En los pacientes con cirrosis biliar primaria y obstrucción biliar de larga duración hay que administrar vitamina K, profilácticamente (10 mg/mes por vía intramuscular). Puede desarrollarse hipersensibilidad cutánea a la vitamina K.

9.6. Vitaminas hidrosolubles

Las vitaminas hidrosolubles suelen presentar carencias en la hepatopatía alcohólica, siendo más frecuentes los déficit de tiamina, piridoxina, folato, niacina y cianocobalamina.

9.6.1. Tiamina (B₁)

En los alcohólicos crónicos se encuentra déficit de tiamina con una frecuencia muy variable (9-80%), lo que puede atribuirse a la diferente metodología empleada; de hecho, es muy poco frecuente encontrar manifestaciones de hipovitaminosis en este grupo de pacientes. El déficit puede estar relacionado con la ingesta disminuida, su peor absorción y las mayores necesidades metabólicas; en los pacientes con hepatopatía alcohólica, también podrían contribuir los bajos niveles de la apoenzima pirofosfato de tiamina y la menor capacidad de almacenamiento hepático de la vitamina. Algo similar se ha descrito en la insuficiencia hepática fulminante. En ambos casos, el déficit subclíni-

co puede revertirse administrando clorhidrato de tiamina por vía oral (30-100 mg/día).

9.6.2. Riboflavina (B₂)

Los individuos alcohólicos, con o sin hepatopatía acompañante, presentan déficit de riboflavina en un 15-50% de los casos. El déficit puede atribuirse a la ingesta disminuida y a la menor disponibilidad en el intestino por el efecto directo del etanol sobre las enzimas responsables de la hidrólisis del flavín-mononucleótido (FMN) y el flavín-adenín-dinucleótido (FAD). Sin embargo, los síntomas clínicos de hipovitaminosis son raros entre los alcohólicos crónicos. En la hepatopatía no alcohólica la incidencia de déficit de riboflavina es mucho menor.

9.6.3. Niacina (B₃)

Las concentraciones hepáticas de niacina están reducidas en los alcohólicos, de manera proporcional a la gravedad de las alteraciones hepáticas. El déficit puede estar relacionado con la ingesta disminuida, el peor almacenamiento hepático y el aumento de las necesidades. En los pacientes con insuficiencia hepática fulminante o hepatopatía crónica no alcohólica raras veces se observa un déficit bioquímico de niacina. La ingesta crónica de dosis altas de ácido nicotínico puede inducir, por su parte, hepatotoxicidad.

9.6.4. Piridoxina (B₆)

Los niveles de piridoxal-5'-fosfato están bajos en el 30-50% de los alcohólicos sin lesiones hepáticas importantes, y en el 80-100% de los que tienen cirrosis, lo que se atribuye a un aumento de su degradación. Sin embargo, en los cirróticos alcohólicos no es claro que la piridoxina esté disminuida. El déficit, cuando existe, puede ser corregido con clorhidrato de piridoxina oral en dosis fraccionadas (50-150 mg/día). Se pueden encontrar también concentraciones plasmáticas bajas de piridoxal-5'-fosfato en las hepatopatías crónicas no alcohólicas, debido a su mayor degradación y probablemente al

descenso de albúmina, aunque en estas patologías sus niveles tisulares son normales.

9.6.5. Cianocobalamina (B₁₂)

Los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ suelen ser normales en los alcohólicos; sin embargo, es posible que los niveles hepáticos estén reducidos. Se ha observado que el etanol interfiere en la unión del complejo vitamina B₁₂-factor intrínseco (FI), y que puede reducir la captación *in vivo* de la vitamina B₁₂. Los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ son bajos en un pequeño porcentaje de los individuos con afección hepática crónica no alcohólica.

Los niveles circulantes de vitamina B₁₂ pueden ser altos en la hepatitis vírica o alcohólica, abscesos hepáticos, carcinoma metastásico y cirrosis, ya que se libera desde los hepatocitos lesionados. Se conocen remisiones de anemia perniciosa al desarrollarse una hepatitis. En la hepatitis aguda con hiperbilirrubinemia, aumenta la vitamina libre porque disminuye su fijación plasmática. En las hepatopatías crónicas está aumentada la forma ligada a iones y en los carcinomas hepatocelulares la ligada a proteínas (transcobalamina I).

9.6.6. Folato

El déficit de ácido fólico es la carencia vitamínica más frecuente en los alcohólicos, aunque rara vez es sintomática. La incidencia de concentraciones bajas de folato en el suero o en los hematíes es independiente del grado de lesión hepática. Los factores patogénicos más citados son: escasa ingesta, malabsorción intestinal, menor almacenamiento hepático, mayor excreción urinaria y alteraciones del reciclaje enterohepático. El déficit se corrige con abstinencia y administración de suplementos de ácido fólico oral (5-15 mg/día). En la hepatitis vírica aguda y la hepatopatía crónica no alcohólica también se han descrito déficit, aunque la incidencia es menor que en las patologías alcohólicas.

9.6.7. Biotina

Se han observado bajas concentraciones plasmáticas y hepáticas de biotina en alcohólicos cró-

nicos, que no cursan con síntomas clínicos. Se han descrito elevadas concentraciones séricas en pacientes con una variedad de enfermedades hepáticas no alcohólicas, quizá debidas a la liberación por parte de los hepatocitos dañados. Sin embargo, en pacientes con hepatitis fulminante, cirrosis descompensada y carcinoma hepatocelular, se han registrado bajas concentraciones séricas; en este caso, la explicación estaría en un déficit de biotinidasa.

9.6.8. Vitamina C

Los alcohólicos crónicos, los pacientes con hepatitis vírica, cirrosis criptogénica, hepatitis crónica agresiva, enfermedad de Wilson, cirrosis biliar primaria y carcinoma hepatocelular presentan a menudo bajas concentraciones leucocitarias de vitamina C, probablemente por una ingesta inadecuada.

9.7. Minerales

El balance mineral también se altera en las hepatopatías. Así, se encuentran niveles elevados de cobre en suero en las colestáticas (cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante), ya que el cobre y el manganeso se excretan principalmente a través de la bilis.

9.7.1. Hierro

En un 30% de los alcohólicos, independientemente de la gravedad de la hepatopatía asociada, se pueden encontrar concentraciones elevadas de hierro sérico y saturación de la capacidad total de unión del hierro, por lo que estos cambios se atribuyen a un efecto directo del alcohol sobre el metabolismo del hierro. Los mecanismos de este efecto directo podrían residir en la captación duodenal y/o en la liberación tisular del catión. En los pacientes con hepatitis vírica aguda o crónica suelen darse trastornos del metabolismo del hierro. En los primeros suelen aumentar los niveles séricos de hierro y ferritina, aumentos que pueden deberse a liberación de transferrina por las células lesionadas, disminución de la síntesis de hemoglobina y/o menor capacidad pa-

ra almacenar hierro. En los segundos, además, hay saturación de la transferrina y siderosis de leve a moderada. En estos pacientes, es importante la liberación hepatocelular de hierro por la necrosis celular. Por el contrario, hasta en un 25% de los alcohólicos y de los pacientes con cirrosis criptogénica los niveles de hierro están disminuidos. Dado que, en ausencia de malabsorción, de hemorragia digestiva o de diátesis hemorrágicas, el déficit de hierro es infrecuente, estos trastornos son la causa probable de los hallazgos.

9.7.2. Calcio

En los alcohólicos crónicos la densidad ósea puede ser menor y aumenta la incidencia de fracturas. Estos hallazgos se suelen atribuir a su escaso aporte en la dieta, a un efecto directo del alcohol en la absorción, a la malabsorción de las grasas, o bien a las mayores pérdidas urinarias de calcio y magnesio. No obstante, se ha descrito una inhibición de los osteoblastos por etanol.

En las hepatopatías no alcohólicas crónicas y en las colestasis crónicas se suele desarrollar osteoporosis por aumento de reabsorción ósea, que puede deberse a déficit dietético secundario a malabsorción de grasas y a la falta de movilidad. De hecho, a estos pacientes se les suelen administrar TG de cadena media (MCT), no sólo como fuente de grasas, sino también para mejorar la captación de calcio. En estos casos, la osteoporosis no es fácil de tratar, pero la administración de una dieta alta en proteínas junto con suplementos de calcio puede aliviarla. El calcio en la forma de hidroxipatita puede resultar más beneficioso que otras sales de calcio.

En las mujeres posmenopáusicas con cirrosis biliar primaria y osteoporosis, el suministro de estrógenos parece mejorar la densidad mineral ósea de las vértebras. Se observa una mejoría gradual en la densidad mineral ósea en los trasplantados, aunque la curación ósea puede tardar varios años en completarse. Un pequeño número de pacientes con cirrosis biliar primaria presenta intensos dolores óseos aunque reciban cantidades suficientes de calcio y vitamina D, lo que podría deberse a un fallo en la hidroxilación hepática de la vitamina.

9.7.3. Zinc

Las concentraciones de zinc en sangre e hígado son menores y su excreción urinaria mayor en los alcohólicos crónicos independientemente de la presencia de enfermedad hepática y, en su caso, de su gravedad. Algo similar ocurre en los pacientes con cirrosis alcohólica, aunque en este caso los déficit sí son más marcados en los casos de descompensación.

En muchas hepatopatías no alcohólicas también hay concentraciones bajas de zinc en sangre y, en algunos casos en hígado, como en la hepatitis vírica aguda, insuficiencia hepática fulminante, hepatitis crónica persistente y crónica activa, cirrosis biliar primaria, cirrosis y hemocromatosis. La ingesta de zinc puede estar disminuida, especialmente en los pacientes anoréxicos, aunque su absorción suele ser normal o incluso estar aumentada. Las anastomosis portosistémicas y la disminución de la capacidad funcional hepatocitaria podrían explicar las bajas concentraciones hepáticas.

Los pacientes en colestasis o con hepatopatías parenquimatosas pueden tener problemas de adaptación a la oscuridad por déficit combinado de zinc y vitamina A. El zinc es importante para la conversión del retinol en retinal, así como para la secreción hepática de la proteína fijadora de retinol. Sin embargo, los pacientes con hepatopatía crónica y bajas concentraciones leucocitarias de zinc pueden presentar disfunción de los fotorreceptores, independientemente de los niveles de vitamina A.

En los pacientes cirróticos con concentraciones séricas de zinc bajas, los suplementos de zinc mejoran los calambres musculares en las pantorrillas que son habituales en estos pacientes, sobre todo mientras duermen. El déficit de zinc se ha implicado en la patogenia de la encefalopatía hepática, ya que los suplementos de zinc mejoran la eliminación de nitrógeno, como amoniaco, pero los efectos sobre el estado neuropsiquiátrico son variables.

9.7.4. Selenio

Las concentraciones de selenio en el suero, plasma y hematíes están reducidas en los

Tabla 12. DÉFICIT DE VITAMINAS/MINERALES EN LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA GRAVE

Déficit vitamina/mineral	Trastorno que favorece el déficit	Tratamiento que favorece el déficit	Manifestaciones
Vitamina A	• Esteatorrea • Alcoholismo	• Neomicina • Colestiramina	• Dermatitis • Ceguera nocturna
Vitamina D	• Esteatorrea	• Glucocorticoides • Colestiramina	• Osteomalacia
Vitamina E	• Esteatorrea	• Colestiramina	• Edema • Neuropatías
Vitamina K	• Esteatorrea	• Antibióticos • Colestiramina	• Hemorragia
Vitamina B ₆	• Alcoholismo		• Dermatitis
Vitamina B ₁₂	• Alcoholismo	• Colestiramina	• Anemia megaloblástica • Glositis • Disfunción SNC
Folato	• Alcoholismo		• Anemia megaloblástica • Glositis
Niacina	• Alcoholismo		• Dermatitis • Demencia • Inflamación mucosas
Tiamina	• Alcoholismo	• Dieta rica en hidratos de carbono	• Neuropatía • Ascitis • Disfunción SNC
Zinc	• Diarrea • Alcoholismo	• Diuréticos	• Inmunodeficiencia • Mala cicatrización
Magnesio	• Alcoholismo	• Diuréticos	• Irritabilidad neuromuscular
Hierro	• Hemorragias		• Estomatitis • Anemia microcítica
Potasio		• Insulina • Diuréticos	• Debilidad muscular
Fósforo	• Alcoholismo		• Anorexia • Insuficiencia cardíaca • Intolerancia a la glucosa

SNC: sistema nervioso central.

alcohólicos, con o sin hepatopatía acompañante, aunque no se han observado alteraciones en la actividad glutatión peroxidasa. Sin embargo, sí lo están en la cirrosis alcohólica, por lo que el déficit de selenio se ha relacionado con la mayor lipoperoxidación y, por tanto, con la patogenia de la hepatopatía alcohólica. Las concentraciones plasmáticas de selenio también están reducidas en la atresia biliar.

En la **Tabla 12** se recogen los déficit de vitaminas y minerales en la insuficiencia hepática grave, los factores que predisponen y las diferentes manifestaciones.

10. Tratamiento nutricional en las enfermedades hepáticas

Los pacientes con enfermedades hepáticas se encuentran en riesgo de desnutrición, según se desprende de los estudios publicados, y con un grado de recomendación B, se sabe que es fundamental utilizar técnicas de cribaje en desnutrición para identificar a los pacientes que precisen de una evaluación nutricional completa. Los pacientes con afección hepática reciben a menudo consejos dietéticos de dudoso valor, que incluso

pueden ser perjudiciales. Con frecuencia a los pacientes con hepatitis no complicadas se les prescriben dietas ricas en calorías y pobres en proteínas, que pueden ocasionar una desnutrición importante, con pérdida de la masa corporal magra. A los pacientes ictericos se les aconseja frecuentemente que tomen una dieta con escasa o nula cantidad de grasas, incluso aunque las toleren bien; estas dietas son poco apetitosas y, si se mantienen durante largos periodos, pueden provocar un déficit de ácidos grasos esenciales y de vitaminas liposolubles. Los pacientes con hepatopatía reciben con frecuencia el consejo de que se abstengan del alcohol, independientemente de la etiología del proceso. Aunque este consejo es esencial para la afección hepática alcohólica, no existen contraindicaciones para que los pacientes con procesos de otra etiología tomen pequeñas cantidades de alcohol.

En general, los pacientes con hepatopatía deben ingerir una dieta que proporcione cantidades suficientes de calorías, proteínas, vitaminas y minerales. Sin embargo, es probable que las dietas que son suficientes para los individuos sanos no lo sean para los hepatópatas. Por este motivo, hay que controlar cuidadosamente el aporte dietético y ajustarlo para alcanzar un balance nitrogenado positivo y corregir los déficits existentes.

Muchos pacientes con afecciones hepáticas están anoréxicos, nauseosos o tienen distensión abdominal. En estas circunstancias es difícil mantener un aporte oral suficiente. Hay que animar al paciente a que coma y ofrecerle alimentos en poca cantidad, presentados de forma atractiva y con mayor frecuencia, ya que a menudo las comidas copiosas les provocan náuseas. Si se logra un aporte dietético razonable y se mantiene el peso corporal, no es necesario tomar otras medidas. Sin embargo, suele ser difícil mantener aportes orales suficientes en estos pacientes. En tal caso se pueden utilizar suplementos bebibles entre comidas que complementan la ingesta.

La intervención nutricional debe hacerse precozmente, si la ingesta oral es insuficiente, a pesar de los suplementos, se debería administrar nutrición enteral. La posibilidad de administrar nutrición enteral de forma intermitente durante la noche permite al paciente mantener un aporte diario, constante y sin esfuerzo, de nutrien-

tes, y la posibilidad de optimizar su ingesta oral con alimentos naturales durante el día. En caso de presentar distensión abdominal o vómitos, se podría plantear la administración de la nutrición enteral a yeyuno, lo que exige la colocación de la sonda con control radiológico o mediante técnica endoscópica. Por último, y sólo en los casos en los que el acceso digestivo o su funcionalidad no hagan posible la utilización del tubo digestivo, se recurrirá a la administración de una nutrición parenteral completa (aminoácidos, glucosa, grasas, vitaminas y minerales).

Como se ha descrito anteriormente, es frecuente que haya déficit subclínicos de vitaminas en los pacientes con hepatopatías, sobre todo en los alcohólicos. Dado que detectarlos no es fácil y es caro, y puesto que la terapéutica vitamínica es barata y se presume que carece de riesgos en las dosis recomendadas, la práctica habitual de dar estos suplementos tiene una razonable base terapéutica.

Diversos fármacos provocan malabsorción de nutrientes, trastornos de su utilización o aumento de su excreción. El empleo de neomicina o colestiramina puede reducir la absorción de grasas, vitaminas y minerales. La D-penicilamina dificulta la utilización de piridoxina y aumenta la eliminación urinaria de zinc, piridoxina y cobre. Los diuréticos incrementan la excreción urinaria de varios minerales. Todo ello hay que tenerlo en cuenta a la hora de programar el tratamiento nutricional.

La **Tabla 13** muestra los requerimientos de energía y proteínas en varias condiciones clínicas relacionadas con las hepatopatías según el documento de consenso de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN)

10.1. Tratamiento nutricional en las enfermedades hepáticas parenquimatosas

10.1.1. Hepatitis viral

Es importante el estado nutricional previo puesto que los pacientes que se encuentran mal alimentados, con una ración proteica baja, así como los alcohólicos, están predispuestos a sufrir formas más graves y de evolución más prolongada.

Tabla 13. REQUERIMIENTOS NUTRITIVOS EN LAS HEPATOPATÍAS CRÓNICAS (ESPEN CONSENSUS GROUP, PLOUGH ET AL., 1997)

Condición clínica	Energía no proteica (kcal/kg/día)	Proteínas o aminoácidos (g/kg/día)
Cirrosis compensada	25-35	1,0-1,2
Cirrosis descompensada	35-40	1,5
Desnutrición	35-40	1,5

A los enfermos asintomáticos o que tienen pocos síntomas hay que aconsejarles que sigan una alimentación normal. Los que tienen anorexia, náuseas y vómitos deben tomar alimento y suficientes líquidos a fin de evitar la deshidratación, si bien toleran mejor comidas ligeras en mayor número. Durante la fase aguda tienen unas necesidades energéticas y proteicas aumentadas. Así, es aconsejable que ingieran diariamente alrededor de 1,5 g de proteína/kg de peso. El suficiente aporte de proteínas es básico para ayudar a la regeneración de los tejidos lesionados. Salvo que exista ictericia, heces hipoacólicas y algún grado de esteatorrea, no hay que restringir las grasas; las dietas pobres en grasas son voluminosas, y generalmente carecen de atractivo. Así, unos 60-70 gramos diarios se toleran bien, lo que supone alrededor del 25% del total calórico. Los hidratos de carbono, de fácil digestión y absorción, constituyen el alimento básico en los primeros días de la enfermedad. Deben completar el cálculo calórico una vez determinada la ración proteica y el aporte de grasa, lo que generalmente supone unos 300-400 g/día. Se debe dar un aporte vitamínico suplementario mientras la ración alimenticia no sea normal o los pacientes estén desnutridos. Si en los primeros días se administrasen soluciones glucosadas endovenosas, se debe añadir complejo B a las mismas, y si en el curso de la enfermedad aparece un tiempo de protrombina bajo, inyectar vitamina K.

En caso que se mantengan la anorexia y los vómitos, puede ser necesario recurrir a la alimentación enteral o parenteral. Dado que es posible que haya dificultades para eliminar la sobrecarga hídrica, es preciso monitorizar el equilibrio hídrico. Generalmente se aconseja a los pacientes que se abstengan de tomar bebidas alcohólicas durante la fase aguda de la enfermedad y los 6 meses siguientes.

Sin embargo, no se ha demostrado claramente que el alcohol tomado con moderación tenga un efecto perjudicial tanto durante la enfermedad aguda como en la convalecencia. No obstante, las cantidades excesivas de alcohol son hepatotóxicas *per se*, y se han descrito casos de recaídas de la hepatitis tras abusos alcohólicos.

10.1.2. Hepatitis alcohólica

La hepatitis alcohólica aguda suele aparecer en personas que han abusado del alcohol durante mucho tiempo y que habitualmente tienen un grado de desnutrición apreciable. Esto acarrea un riesgo evidente de deterioro al ser ingresados, que se atribuye a la falta de aporte calórico que les proporcionaba el alcohol.

Los requerimientos nutricionales de estos pacientes no están bien determinados. El aporte de 30 g diarios de proteínas no evita un balance nitrogenado negativo, que sí se hace positivo si los aportes diarios alcanzan los 70-100 g. Es también probable que los requerimientos energéticos diarios estén aumentados en los alcohólicos crónicos, por lo que es recomendable administrar un soporte nutricional a estos pacientes. Igualmente hay poca información acerca de los suplementos nutricionales, por vía oral o enteral, adecuados para estos pacientes. En un estudio se concluyó que los pacientes que recibieron un suplemento entérico, enriquecido en aminoácidos de cadena ramificada, que aportaba 2.200 kcal/día adicionales a la dieta hospitalaria de 1.000 kcal/día, durante un mes, mostraron mejorías significativas en 6 de las 9 variables utilizadas para evaluar el estado nutricional, mientras que estas variables no mejoraron o inclu-

so empeoraron en los pacientes que no recibieron suplementos.

De los diferentes trabajos publicados se pueden hacer diversas afirmaciones generales: la ingesta voluntaria de comida es francamente pobre, con el resultado de que estos pacientes no son capaces de conseguir un aporte nutricional óptimo. La provisión de una dieta adecuada en energía y proteínas proporciona una mejoría del estado nutricional y de la función hepática, especialmente en los pacientes gravemente enfermos, pero tiene poco efecto sobre la supervivencia a corto plazo. No se apreciaron efectos adversos asociados con las dietas de elevados aportes energéticos y suplementos vitamínicos.

Además, estos regímenes se toleraron bien incluso por los pacientes gravemente enfermos, no viéndose afectadas la retención hídrica, la uremia y la encefalopatía hepática.

De este modo, es esencial asegurar que todos los pacientes con hepatitis alcohólica estén adecuadamente nutridos. Deberían recibir un mínimo de 1,2 a 1,5 g de proteínas/kg de peso y día, que tendrían que administrarse, cuando fuera posible, por vía oral o enteral; si existen dificultades, los requerimientos dietéticos apropiados pueden administrarse por vía parenteral.

Por último, hay que hacer una consideración importante relacionada con el papel que ciertos suplementos nutricionales, fosfatidilcolina y S-adenosil metionina, tienen en la evolución de la hepatitis a cirrosis en estos pacientes. Su papel se ha relacionado, entre otras cosas, con su capacidad de mejorar los niveles de agentes antioxidantes, glutatión (GSH), favoreciendo así la eliminación de radicales libres de oxígeno (RLO). Los radicales libres de oxígeno se producen en gran cantidad en las reacciones de catabolismo del etanol y ejercen su acción patogénica en la enfermedad hepática alcohólica generando peroxidación lipídica. La influencia de este proceso en la evolución a fibrosis y cirrosis está cada vez más fundada.

En la **Figura 18** se resumen las principales vías del metabolismo de la metionina, el papel de la fosfatidilcolina y la S-adenosil metionina (SAME) y su intervención en la eliminación de radicales libres de oxígeno. Además, en la mayoría de las reacciones implicadas se resalta el papel de diversas vitaminas del grupo B que pueden estar disminuidas en la hepatopatía de etiología alcohólica. Debido a

la posible importancia terapéutica de estos suplementos nutricionales se realiza a continuación una revisión de los principales datos bibliográficos en que se sustenta.

En el tratamiento de las hepatopatías relacionadas con el etanol se ha estudiado el papel del suplemento con metionina, habiéndose encontrado que su exceso tiene efectos adversos. Además, en algunos pacientes con enfermedad hepática alcohólica sus niveles son normales y en otros están elevados, probablemente por la menor depuración plasmática observada en estas condiciones. Dado que al menos la mitad del metabolismo de la metionina sucede en el hígado, no son llamativas estas observaciones cuando el hígado está lesionado. Por otra parte, dado que los efectos favorables de la metionina exigen su transformación previa en SAME y que éste está condicionado por la actividad de la metionina adenosil transferasa (MAT), el descubrimiento de su menor actividad en los pacientes cirróticos aclara mucho los hallazgos relatados. En estas circunstancias, con una menor producción de SAME y una mayor utilización para generar GSH, no es de extrañar que sus niveles en el hígado de los pacientes con enfermedad hepática alcohólica estén disminuidos. La depleción de SAME, y consecuentemente de GSH, podría estar en la base de muchas de las alteraciones observadas, dado su papel en las reacciones de metilación tan importantes para la protección de membranas, proteínas y DNA.

Las consecuencias de la menor actividad de la MAT se podrían evitar suplementando el producto de la reacción que cataliza, es decir, administrando SAME. Así, ensayos clínicos han demostrado los efectos beneficiosos de su administración en procesos colestáticos. La administración de 1.200 mg de SAME/día durante seis meses también es eficaz para aumentar los niveles de GSH hepáticos en enfermedades hepáticas independientemente de que sean de origen alcohólico. En un ensayo clínico, con pacientes con cirrosis alcohólica, bien diseñado, se ha encontrado que la administración de SAME mejoraba la supervivencia o retrasaba el trasplante.

La administración de fosfatidil colina podría tener teóricamente dos efectos beneficiosos. Por un lado, el aporte de colina favorecería las reacciones de metilación que a la larga regenerarían SAME y GSH con los efectos ya descritos y, por otro lado, permitirían la sustitución de fosfolípidos de membrana oxidados (ver *Capítulo 1.15*). Estos efectos

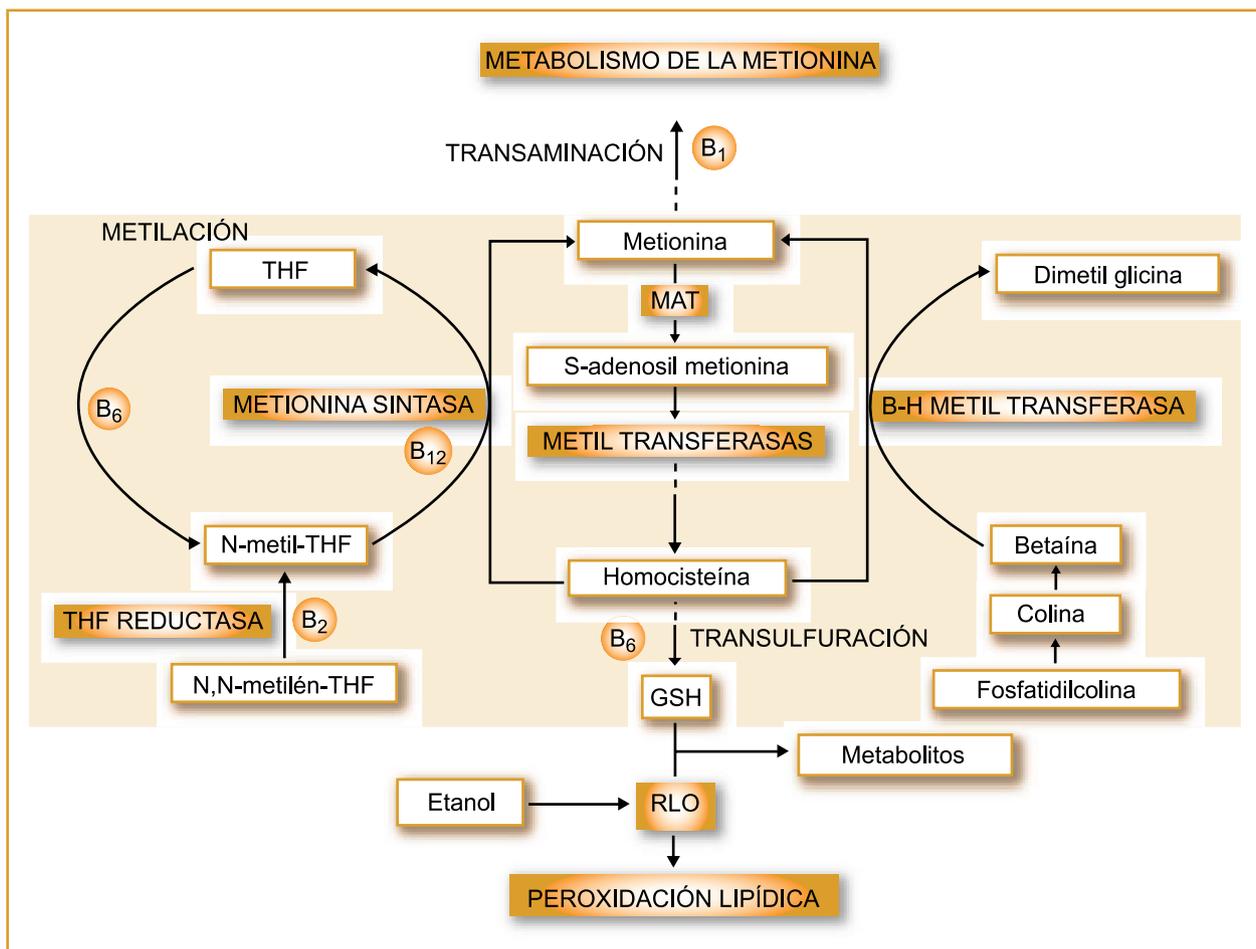


Figura 18. Relación entre el metabolismo de la metionina, la ingestión de alcohol y la producción de radicales libres de oxígeno (RLO). Se indican las dos fuentes de suplementación dietética (S-adenosil metionina y fosfatidilcolina) y los posibles bloqueos metabólicos por defecto en los niveles de vitaminas del grupo B. GSH: glutatión; MAT: metionina adenosil transferasa; RLO: radicales libres de oxígeno; THF: tetrahidrofolato.

justifican la creciente utilización como suplemento dietético de este fosfolípido y otros (dilinoleoil-fosfatidilcolina) en el tratamiento de la fibrosis inducida por alcohol y en la cirrosis. Se podría argumentar que la administración de ácidos grasos poliinsaturados favorecería la oxidación lipídica, pero de hecho se han encontrado efectos opuestos. Así, se ha descrito en monos papiones una mayor resistencia a la oxidación y un aumento de los niveles de GSH hepáticos, y en pacientes con hepatitis C una mejoría de las transaminasas.

Sin embargo, todavía no hay resultados definitivos comparables en el hombre, por lo que la indicación de abstenerse de ingerir alcohol y perseverar en ello sigue siendo la mejor manera de prevenir la evolución de la enfermedad.

10.1.3. Insuficiencia hepática fulminante

En la insuficiencia hepática fulminante es frecuente que se presente hipoglucemia marcada ya que los depósitos de glucógeno están reducidos, declina el aporte por glucogenólisis y la gluconeogénesis puede estar alterada. También pueden desnutrirse rápidamente por las pérdidas de nitrógeno que ocurren durante la respuesta endocrina a la necrosis hepática masiva. La pérdida de nitrógeno puede agravarse si se emplean sistemas artificiales de apoyo del hígado (hemoperfusión o hemodiálisis). Estos pacientes necesitan un soporte continuo de glucosa (suero glucosado al 10-20% por vía intravenosa) en un volumen suficiente pa-

ra proporcionar 150-200 g durante 24 horas. Se ha demostrado que las soluciones de aminoácidos y glucosa administradas por vía intravenosa no sólo son bien toleradas, sino que además disminuyen el catabolismo de las proteínas, mejoran los perfiles plasmáticos de aminoácidos y aumentan las concentraciones de insulina circulantes. Las soluciones de lípidos por vía parenteral se pueden incorporar con toda seguridad en los tratamientos de soporte.

10.1.4. Cirrosis hepática

Ante la carencia de una terapéutica específica, las medidas de orden dietético son de una importancia vital en el manejo de estos enfermos, tanto por proveer al hígado de los necesarios materiales de reparación como por la posibilidad de producir peligrosas sobrecargas metabólicas ante la disminución de la capacidad funcional de esta glándula. Pero como las funciones parciales del hígado pueden alterarse en distinto grado dependiendo de la etiología y el estadio evolutivo de la enfermedad, no existe una dieta estándar, ya que es necesario un conocimiento preciso de cada caso en particular. No obstante, en todos los casos se recomienda, siempre que sea posible, una administración oral o enteral, repetida en frecuentes tomas a lo largo del día (cada 4 horas). Las comidas serán de poco volumen para no sobrecargar la circulación portal.

El cirrótico compensado se puede presentar con un aceptable estado nutricional y con el apetito conservado, mientras que otros presentan anorexia, malestar digestivo y signos de desnutrición en grado variable. En la cirrosis alcohólica, con gastroduodenitis asociada, este último estado es lo común. En el primer caso, los pacientes necesitan una dieta prácticamente normal, con la sola limitación del sodio, que debe ser prudentemente restringido a 2,5 gramos diarios en razón de la tendencia de estos enfermos a encontrarse en un balance positivo de este catión. Los pacientes desnutridos requieren la provisión de un adecuado soporte nutricional que mejora de forma significativa la curva de supervivencia. Toleran las dietas ricas en proteínas (1,2-1,5 g/kg y día) y calorías, sin que se produzca una exacerbación de la encefalopatía hepática, la azoemia o la reten-

ción de líquidos. Los aportes ricos en proteínas se acompañan, en la mayoría de los pacientes con cirrosis, de mejorías del equilibrio nitrogenado y de los índices nutricionales. Si existiese insuficiencia funcional o conexiones portosistémicas de cierto calibre, debe restringirse cuidadosamente este aporte hasta el límite que no ofrezca peligro. La cantidad inicial de proteínas que se puede suministrar a un cirrótico para estudiar su tolerancia puede ser la de 0,7 g/kg de peso y día, cifra que, por lo común, es bien asimilada por el cirrótico asintomático, sobre la que pueden hacerse elevaciones de 10 gramos cada 3-4 días, bajo observación clínica cuidadosa.

Posteriormente a la publicación de consenso del grupo de la ESPEN de 1997, la ASPEN recoge en sus *Guidelines* de 2000, y en una publicación de la propia ASPEN titulada *The science and practice of nutrition support. A case-based core curriculum*, algunas modificaciones sustanciales en relación al tratamiento nutricional en la cirrosis compensada y descompensada que se recogen en la **Tabla 14**.

10.2. Tratamiento nutricional de las complicaciones

10.2.1. Trastornos hidroelectrolíticos

Los pacientes con enfermedad hepática subaguda o crónica pueden desarrollar una retención importante de líquidos cuya patogenia se ha explicado anteriormente (ver apartado 3.5). Esta retención tiene como manifestaciones la ascitis y los edemas periféricos. La aparición de ascitis se asocia con un mal pronóstico, ya que puede desarrollarse una peritonitis bacteriana espontánea que aumenta la mortalidad. La retención de líquidos se desarrolla gradual y espontáneamente o está provocada por otras complicaciones, como son las hemorragias digestivas, que alteran aún más la función hepática. Este grupo de pacientes tienen una alteración hidroelectrolítica común llamativa. Presentan hiponatremia junto con niveles muy altos de sodio corporal no intercambiable. Para tratar esta situación se han empleado diversas aproximaciones que tienen un factor común básico, la restricción de sodio dietético.

La desnutrición agrava el pronóstico, por lo que una dieta con un aporte calórico adecuado es prioritaria. La cantidad de sodio total retenido refleja

Tabla 14. TERAPIA NUTRICIONAL EN LA CIRROSIS**Cirrosis sin encefalopatía**

- No hacer restricción proteica (1-1,2 g/kg/día)
- Hidratos de carbono complejos. Aumento del aporte calórico en la dieta (30-35 kcal/kg/día)
- Comidas pequeñas y frecuentes; no olvidar toma previa antes del descanso nocturno
- Restringir la ingesta de agua sólo si existe hiponatremia
- Restricción de sodio en caso de existir ascitis o edemas
- Suplementar multivitamínicos, calcio, zinc y magnesio en caso necesario

Cirrosis con encefalopatía aguda

- Restricción temporal (0,6-0,8 g/kg/día) hasta que la causa de la encefalopatía sea diagnosticada y eliminada. Se administrarán aminoácidos ramificados si el balance nitrogenado es negativo o el paciente presenta una encefalopatía refractaria al tratamiento
- Volver a intentar una ingesta proteica entre 1-1,2 g/kg/día tan pronto como sea posible
- Si se necesitase administrar fórmulas de nutrición enteral o parenteral, deben aportarse 35 kcal/kg/día
- Restringir el agua si coexiste hiponatremia
- Restringir el sodio en casos de edemas y ascitis

Cirrosis con encefalopatía crónica

- Restricción proteica (0,6-0,8 g/kg/día) de fórmulas estándar de proteínas
- Insistir en la toma de dietas vegetarianas o con alto contenido en fibra y bajos aportes de proteínas de origen animal
- Ofrecer comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono y también antes del descanso nocturno
- Restringir la toma de sodio si hay ascitis o edemas
- Restringir el agua si existe severa hiponatremia
- Suplementar vitaminas y minerales según necesidades

el balance entre la ingesta de sodio de la dieta y las pérdidas de sodio. La restricción de sodio constituye el tratamiento primario de la ascitis, pero también se administran diuréticos. Éstos suelen alterar el equilibrio electrolítico, lo cual se tendrá en cuenta al proporcionar nutrición. Si el sodio de la dieta se restringe por debajo de las pérdidas de sodio total se producirá pérdida de líquido. En general, una retención grave (ascitis recurrente) requiere un aporte sódico diario de 250 mg, una retención acusada (edema) unos 500 mg, y una ligera, alrededor de 1 gramo. Al mejorar los respectivos cuadros de retención, se aumentará progresivamente, vigilando el peso y la diuresis, la cantidad de sodio dietético hasta ver su tolerancia, que por lo común es muy limitada.

Probablemente es innecesario imponer una restricción hídrica en la mayoría de los pacientes con cirrosis y ascitis, pero se tendría que considerar (< 1 l/día), al menos como medida a corto plazo, en los pacientes con hiponatremia grave. La natremia baja < 135 mEq/l indicará la necesidad de restringir los líquidos para combatir la hemodilución,

que será grave e inclusive requerirá aporte cuidadoso de sodio si fuese inferior a 120-125 mEq/l y no respondiera prontamente a la restricción hídrica. Por otro lado, la excesiva depleción hídrica es igualmente perniciosa para otros enfermos, toda vez que va a producir hipovolemia e hipotensión arterial, con lo que puede provocar un fallo renal secundario.

Otro factor que se debe tener en cuenta es el potasio, cuyas reservas orgánicas suelen ser escasas en los cirróticos, a causa de su restringido ingreso por la anorexia o por la dieta hipoproteica, si la hubiera, y, sobre todo, por los efectos de la medicación diurética de tipo tiacídico. También el potasio sérico puede sufrir dilución en el caso de libre ingreso de líquidos. Todas estas circunstancias deben valorarse debidamente para propiciar el ingreso suficiente de este catión con la alimentación o con suplementos en un caso dado, esto último siempre que la diuresis sea superior a un litro por día. Sin embargo, el uso de sustitutos de sal que contengan potasio está contraindicado en el manejo de la ascitis en los cirróticos.

La paracentesis de gran volumen para aliviar la ascitis altera la presión oncótica intravascular ante la importante pérdida de albúmina, por lo que debe combinarse con la infusión de albúmina humana (8 g/l).

10.2.2. Hipertensión portal y encefalopatía hepática

El hígado cirrótico ofrece un aumento progresivo de la resistencia al flujo portal, lo que produce un incremento de su presión por encima de los valores normales. Esto, a su vez, origina el desarrollo de anastomosis portosistémicas de drenaje. La llegada de sangre no filtrada a la circulación general puede producir una perturbación de los procesos metabólicos cerebrales y originar encefalopatía hepática. Se han asociado tres factores desencadenantes a este cuadro: insuficiencia hepatocelular, circulación colateral y contenido proteico intestinal, siendo este último el que interesa desde el punto de vista dietético. La descomposición bacteriana de los materiales proteicos origina toda una serie de sustancias no bien identificadas que producen interferencia de la función cerebral (bloqueo metabólico, antagonismo neurotransmisor o simple toxicidad), la principal de las cuales parece ser el amoniaco. Otras sustancias presuntamente incriminadas son las biaminas, la metionina y los ácidos grasos de cadena corta. En condiciones normales, el amoniaco es captado por el hígado y transformado en urea a través del ciclo ornitina-citrulina-arginina.

Las recomendaciones dietéticas para la encefalopatía son parecidas a las de la HTP y se tratan a continuación. En la alimentación del enfermo con hipertensión portal es especialmente importante tener en cuenta la presencia de varices esofágicas. Estas tumoraciones vasculares submucosas entrañan el grave riesgo de ruptura, por lo que se han de adoptar precauciones. No se deben administrar alimentos ricos en semillas o fibras, que pueden erosionar mecánicamente la mucosa esofágica, así como también aquellos alimentos irritantes o muy calientes. Si existiese reflujo gastroesofágico, con pirosis y ardor posprandial, conviene adoptar de inmediato las medidas dietéticas oportunas para evitar los peligrosos efectos de la posible eso-

fagitis péptica sobre las varices. Asimismo, dada la mayor incidencia de úlcus péptico en estos pacientes, así como las dificultades digestivas que sufren en razón de la congestión vascular del área esplácnica, las comidas deberán ser sencillas, digestibles, de poco volumen y frecuentes.

Es evidente que la desnutrición agrava el pronóstico de los pacientes hepatópatas, y que las dietas con restricción de proteínas utilizadas de forma indiscriminada contribuyen a extender la desnutrición entre pacientes de riesgo, que no la desarrollarían si tuvieran ingestas alimentarias correctas; por todo ello se hace necesario discriminar rigurosamente las indicaciones de la restricción proteica.

Como ya se ha anticipado, la restricción proteica sólo debe ser establecida en aquella población de pacientes con enfermedad hepática tipo cirrosis con encefalopatía aguda hasta poder resolver la situación responsable de la encefalopatía, y en los casos de encefalopatía crónica. Estas aseveraciones son recogidas en las *Guidelines* de la ASPEN 2002, con un grado de recomendación A para la encefalopatía hepática aguda. De igual forma, en este documento se insiste en el abandono de la idea generalizada de la restricción proteica indiscriminada para todo paciente con enfermedad hepática.

Pocas veces se ha encontrado algún paciente con intolerancia auténtica a las proteínas, siendo necesario en estos casos una restricción transitoria y que no baje de 0,5 g/kg/día, en cuyo caso es conveniente añadir nitrógeno en forma de aminoácidos. La tolerancia a las proteínas depende en parte de su origen; así, es más alta en las proteínas de origen lácteo, media en las vegetales y menor en las cárnicas. El grado de aceptación de las dietas con proteínas vegetales varía según sean los hábitos alimentarios. En las zonas desarrolladas se pueden alcanzar ingestas de hasta 40 g/día sin producir saciedad precoz, flatulencia, distensión o diarrea, siempre que no tengan restricción de sal, que las haría poco apetitosas. Es importante ingerir la mayor cantidad de dieta con proteína de origen vegetal, ya que por su alto contenido en fibra mejora la función colónica, disminuye el tiempo de tránsito y aumenta el pH luminal y la excreción de amonio. Además, las concentraciones plasmáticas de arginina y citrulina aumentan, favoreciendo la renovación del amonio.

El uso de suplementos enriquecidos con aminoácidos de cadena ramificada por vía oral, enteral o intravenosa, para el tratamiento de la encefalopatía, continúa siendo controvertido. En los pacientes con hepatopatía crónica, las concentraciones plasmáticas de aminoácidos aromáticos suelen ser altas, mientras que los aminoácidos de cadena ramificada están reducidos. Los aminoácidos aromáticos sirven como precursores de los neurotransmisores fisiológicos y compiten por los canales a través de la barrera hematoencefálica con otros aminoácidos neutros, incluyendo los aminoácidos de cadena ramificada. Un aumento en las concentraciones de aminoácidos aromáticos libres en el cerebro puede provocar un desequilibrio de neurotransmisores. Por tanto, corrigiendo el perfil aminoacídico del plasma puede restablecerse el equilibrio normal.

En el tratamiento de la encefalopatía hepática, se obtuvieron inicialmente resultados esperanzadores en diversos estudios en los que se usaron soluciones ricas en aminoácidos de cadena ramificada. No obstante, estos estudios se realizaron con pocos pacientes, de diferente etiología y en distintos estadios, con soluciones de aminoácidos variables y, además, no hubo acuerdo sobre la necesidad de utilizar suplementos de lactulosa y/o neomicina. A pesar de todas estas limitaciones, estos estudios sugieren que el uso de suplementos de aminoácidos de cadena ramificada por vía intravenosa podría ser eficaz para tratar la encefalopatía hepática persistente y para prevenir los episodios recidivantes de encefalopatía en los pacientes con hepatopatía crónica. En la última década, se han efectuado estudios clínicos aleatorizados y controlados sobre este tipo de tratamiento por vía oral. Muchas de las críticas efectuadas a los estudios intravenosos son aplicables también a estos últimos. Así, con pocas excepciones, el número de pacientes tratados en los diversos estudios es pequeño y los periodos de tratamiento son cortos. Además, se mantienen amplias variaciones en cuanto al grado de la encefalopatía en el momento de la inclusión en el estudio y también en cuanto a las dietas de ensayo y control empleadas. No se pueden sacar conclusiones definitivas de estos estudios, pero hasta que no se disponga de datos más concluyentes, los aminoácidos de cadena ramificada administrados por vía

oral o parenteral deben utilizarse en todos los pacientes, principalmente en los cirróticos descompensados y desnutridos, en pacientes con encefalopatía hepática y en aquéllos con intolerancia a las dietas proteicas.

10.3. Tratamiento nutricional de las enfermedades que afectan a la formación y secreción de la bilis

10.3.1. Colestasis

La intensidad de la colestasis y su duración determinan la gravedad de las alteraciones de la nutrición. El intestino puede absorber cantidades importantes de grasa incluso cuando la concentración de ácidos biliares es baja y la fase micelar disminuye. Por tanto, en la colestasis de corta duración, de haber esteatorrea, ésta no es intensa, pero sí se afecta la absorción de vitaminas liposolubles. Si la colestasis es fácil de corregir, no hay necesidad de tomar medidas dietéticas especiales, pero sí se deben administrar 10 mg/día de vitamina K durante los tres días anteriores a la operación.

Distinta es la situación en las colestasis prolongadas, secundarias a cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante o atresia biliar. Dependiendo de la tolerancia de los pacientes a la grasa se debe combinar ésta con hidratos de carbono para mantener la ingesta de calorías, pero siempre teniendo en cuenta que la palatabilidad de los alimentos no los haga poco atractivos. Dado que la absorción de calcio está favorecida por algunas grasas (MCT), se puede plantear la necesidad de administrar suplementos de calcio. Si las concentraciones plasmáticas de vitamina A, D y E y la tasa de protrombina se alteran o hay signos de avitaminosis, hay que dar suplementos orales o intramusculares, en el caso de que la absorción grasa esté claramente disminuida, cuya dosificación dependerá de la gravedad del déficit y de la respuesta del paciente al tratamiento. Las dosis orales diarias recomendadas para las vitaminas A, D, E y K son 7,5 mg, 10-100 µg, 70-280 mg/kg y 10 mg, respectivamente. Alternativamente, si la absorción grasa está muy reducida, se darán intramuscularmente 30 mg tres veces al mes, 2,5 mg al mes, 2 mg/kg/día y 10 mg mensualmente, respectivamente. La administración se modificará o se suprimirá dependiendo de la respuesta.

Tabla 15. DISEÑO DE ASISTENCIA NUTRICIONAL PARA EL TRASPLANTE HEPÁTICO

	Pretrasplante	Dos primeros meses postrasplante	Primer año postrasplante
Energía	Alta cantidad de calorías (> del 20% del gasto energético basal)	Calorías moderadas (basal + 15-30%)	Mantenimiento del peso (basal + 10-20%)
Proteínas	Proteína moderada (1-1,5 g/kg/día)	Alto contenido de proteína (1,2-1,75 g/kg/día)	Proteína moderada
Grasas	Según se requieran	20-30% de calorías, no de proteínas	Baja grasa (≤ 30% de calorías)
Hidratos de carbono	Alto contenido	70% de calorías, no de proteínas	Reducción de hidratos de carbono simples
Sodio	2-4 g/día (según indicación)	2-4 g/día (según indicación)	2-4 g/día (según indicación)
Líquidos	Restringir a 1,0-1,5 l/día	Según se requiera	Según se requiera
Calcio	800-1.200 mg/día	800-1.200 mg/día	1.200-1.500 mg/día
Vitaminas Minerales	<ul style="list-style-type: none"> • Suplemento diario para cumplir recomendaciones • Vitaminas hidrosolubles y liposolubles adicionales según indicación 	<ul style="list-style-type: none"> • Suplemento diario para cumplir recomendaciones • Vitaminas hidrosolubles y liposolubles adicionales según indicación 	<ul style="list-style-type: none"> • Suplemento diario para cumplir recomendaciones

10.3.2. Enfermedades de las vías biliares y la vesícula

Desde el punto de vista dietético, existen dos actitudes polares ante la existencia de estos trastornos: el administrar alimentos que estimulen la contracción y vaciamiento de la vesícula o colocar a este órgano en reposo con dietas poco estimulantes. Estas últimas se usan en todos aquellos casos de dispepsia hipertónica, en las inflamaciones agudas y subagudas, en las litiasis con dolor, así como en el bloqueo del flujo biliar. La dieta estimulante se indicará más bien en el caso de la llamada dispepsia hipotónica, tratando de lograr un buen flujo biliar tras un vaciamiento vesicular.

No hay un tratamiento alimentario específico para prevenir la coledocistitis en individuos susceptibles. Los factores relacionados con la nutrición son obesidad y ayuno estricto, y éstos se corregirán cuando sea posible.

En la colecistitis aguda, se suspenden los alimentos por vía oral. La nutrición parenteral está indicada cuando hay desnutrición y se prevé que el paciente no ingiera nada por vía oral durante un periodo prolongado. Cuando se reanuda la alimentación, se recomienda una dieta baja en grasas para disminuir la estimulación de la vesícula biliar. Se podrá dar una fórmula hidrolizada baja en grasas o una dieta oral que consiste en 30-45 g de grasa por día. Los estudios no han logrado demostrar una re-

lación entre el colesterol de los alimentos y la formación de cálculos biliares.

Los trastornos crónicos requieren de una dieta baja en grasas de forma que ésta aporte del 25 al 30% del total de la energía. No es conveniente una limitación más estricta, porque la grasa en el intestino es importante para proporcionar cierta estimulación y drenaje del sistema biliar. El grado de intolerancia a los alimentos es muy variable en los individuos con trastornos de la vesícula biliar, pero muchos se quejan de alimentos que producen flatulencia y meteorismo, que deberán ser eliminados. Después de la resección quirúrgica de la vesícula biliar los alimentos por vía oral suelen reanudarse una vez que se restablecen los ruidos intestinales y el paciente tolera la eliminación de la sonda nasogástrica.

10.4. Tratamiento nutricional en la resección hepática y el trasplante

La resección hepática es en la actualidad relativamente común gracias a que se pueden localizar con precisión las áreas afectadas. Las necesidades de proteína y energía aumentan tras la resección hepática y además son necesarios aportes adicionales para promover la regeneración de los hepatocitos. En este sentido, la nutrición enteral tiene la ventaja de favorecer la llegada de factores hepatotróficos vía porta.

El trasplante hepático se ha convertido en un tratamiento habitual para la hepatopatía en etapa terminal. La desnutrición no es común en los trasplantados por insuficiencia hepática fulminante, aunque la administración de un soporte nutricional previo mejora la cicatrización, previene la infección, proporciona energía para la recuperación y restituye las reservas orgánicas depauperadas.

Para evitar la hipoglucemia se necesita un soporte continuo de glucosa (suero glucosado al 10-20% intravenoso) en un volumen suficiente para proporcionar 150-200 g durante 24 horas. Además, deberían administrarse unas 30 kcal/kg/día de energía no proteica, preferiblemente por vía enteral, junto con 1,2 g/kg/día de proteínas. La desnutrición es frecuente en la enfermedad hepática crónica y, aunque no es una contraindicación para el trasplante, sí puede actuar negativamente. Se recomienda una ingesta de energía no proteica de unas 40 kcal/kg/día y una ingesta proteica de 1,5 g/kg/día. Los nutrientes deberían administrarse por vía oral o enteral, preferiblemente en forma de cuatro a siete pequeñas comidas repartidas a lo largo del día. Además, se deben controlar la glucemia y los niveles de vitaminas y minerales. Los pacientes que están adecuadamente nutridos toleran el postoperatorio mejor. Tanto la nutrición enteral como la parenteral son eficaces y seguras, aunque la vía enteral prepara antes para la ingesta oral y tiene una menor incidencia de íleo postoperatorio. Se puede colocar una sonda nasoyeyunal peroperatoria y la comida puede administrarse en unas 12 horas.

Durante la fase postrasplante, se ajustan los requerimientos de nutrientes para evitar o paliar los problemas de obesidad, hiperlipidemia, hipertensión, diabetes mellitus y osteopenia. Las anomalías metabólicas previas a la intervención suelen corregirse en un plazo de semanas o meses tras el trasplante. No obstante, la normalidad proteica puede tardar un año en alcanzarse, y para que mejore la descalcificación ósea puede incluso transcurrir más tiempo. Una dieta rica en proteínas, suplementos de calcio, el uso de estrógenos sustitutivos en las mujeres posmenopáusicas, el ejercicio y el abandono de los esteroides pueden acelerar la recuperación (**Tabla 15**).

II. Resumen

- ❑ El hígado está situado morfológicamente entre el digestivo y el resto del cuerpo, por lo que puede cumplir su función de órgano de regulación y distribución de las sustancias que se absorben en el proceso digestivo. Sus múltiples funciones son fundamentalmente de dos tipos: metabólicas y excretoras. Por tanto, las situaciones que lo afectan pueden generar cuadros de desnutrición o modificaciones en los niveles de sustancias potencialmente tóxicas.
- ❑ Hay una gran variedad de trastornos hepáticos de etiología muy diversa: virus, tóxicos, enfermedades inmunes, trastornos metabólicos o isquémicos. Las enfermedades hepáticas pueden ser agudas o crónicas, hereditarias o adquiridas, y de manera esquemática se dividen en dos grandes bloques: las que afectan hepático y las que alteran la formación de la bilis.
- ❑ En este Capítulo se revisan brevemente las más características de ambos bloques.
- ❑ Por último se describen las alteraciones hepáticas secundarias en una alimentación inadecuada, los métodos quirúrgicos utilizados para tratar la obesidad y las rutas no fisiológicas de administración de nutrientes o suplementos dietéticos.
- ❑ Dada la enorme reserva funcional del hígado, para analizar su estado hay que recurrir a una serie de pruebas analíticas que junto con otras técnicas completan la exploración y ayudan a establecer un diagnóstico.
- ❑ Los pacientes con enfermedades hepatobiliares requieren consejos dietéticos y soporte nutricional. Para establecer el tratamiento nutricional adecuado hay que valorar el estado nutricional de manera previa al tratamiento y seguir evaluando el mismo durante su aplicación.
- ❑ La desnutrición moderada o grave es frecuente en los pacientes con hepatopatía avanzada, lo que es muy importante ya que este estado es decisivo en la patogenia de la lesión hepática y ensombrece el pronóstico.
- ❑ Hay muchos factores que se combinan en el desarrollo de la desnutrición como una inges-

tión inadecuada, una digestión anormal, una absorción deficiente y la alteración de la función metabólica del órgano dañado.

- ❑ En el Capítulo se revisa de manera genérica el estado nutricional de los hepatópatas para cada uno de los grandes grupos de componentes de la dieta normal: energía, hidratos de carbono, proteínas, grasas, vitaminas y minerales. Por último, se exponen los aspectos específicos de tratamiento nutricional en las diferentes enfermedades en las que se han establecido.



12. Bibliografía

Angelico M, Della Guardia P. Review article: hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (2): 54-7.

Excelente revisión de las complicaciones que tiene la nutrición parenteral en las enfermedades hepatobiliares.

Arroyo V, Bosch J, Bruix J, Ginés P, Navasa M, Rodés J. *Therapy in hepatology*. Medicina STM Editores SL, 2001.

Monografía especializada en la que se exponen las estrategias terapéuticas más recientes en el tratamiento de las enfermedades hepáticas. Los mecanismos etiopatogénicos y fisiopatológicos de la encefalopatía, la hipertensión portal y la ascitis están revisados con profundidad.

ASPEN Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. *Liver disease. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients*. *JPEN* 2002, 26 (Suppl 1): 65SA-7SA.

Documento de consenso de la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) en el que se establecen las guías para el uso de nutrición parenteral y enteral en las enfermedades hepáticas.

Esteller A, Cordero M. *Fundamentos de fisiopatología*, 2ª reimp. McGraw-Hill Interamericana, 2000.

Libro en el que se revisan los conceptos básicos de la patología general, con especial énfasis en los mecanismos etiopatogénicos y fisiopatológicos. Se han utilizado especialmente los capítulos 20, 21, 22 y 23.

Garrow JS, James WPT, Ralph A. *Human nutrition and dietetics*, 10th ed. Churchill Livingstone.

Tratado completo y clásico de nutrición y dietoterapia, y muy recomendable como libro de consulta para los especialistas de este campo. Los capítulos 36 y 49 se han utilizado para la elaboración de este Capítulo.

Lieber CS. Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 395-430.

Una excelente revisión de las implicaciones del catabolismo del etanol en diferentes rutas metabólicas y en la etiopatogenia de diversas patologías digestivas y metabólicas.

Mahan LK, Escott-Stump S. *Nutrición y dietoterapia de KRAUSE*, 10ª ed. McGraw-Hill, 2000.



Tratado completo de nutrición y dietoterapia, y muy recomendable como libro de consulta para los especialistas de este campo. El capítulo 32 se ha utilizado para la elaboración de este Capítulo.

Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto, M. *Tratado de hepatología clínica*, 2ª ed. Masson, 2001.

Tratado exhaustivo y actualizado de hepatología. El capítulo 29.2 es la revisión más completa y profunda de tratamiento nutricional de las enfermedades hepatobiliares. Del mismo se ha tomado la estructura básica para el presente Capítulo.

Rolandelli RH. *Clinical nutrition: parenteral nutrition*, 3rd ed. WB Saunders Company, 2001.

Tratado imprescindible para comprender la evolución y aplicaciones de la nutrición parenteral.

Sherlock S, Dooley J. *Enfermedades del hígado y de las vías biliares*, 9ª ed. Marban, 1996.

Libro clásico e imprescindible para el estudio de las enfermedades hepatobiliares. El capítulo 2, "Evaluación de la función hepática", completa y amplía lo desarrollado en este Capítulo.

Teran JC, McCullough AJ. Nutrition in liver disease. En: Gottschlinch MM (ed.). *The Science and Practice of Nutrition Support. A Case-Based Core Curriculum*. ASPEN. Kendall/Hunt Publishing Company. Iowa, 2001: 537-47.

Excelente capítulo en el que se revisan todos los aspectos de la nutrición en las enfermedades hepáticas. En concreto, describe modificaciones sustanciales en el tratamiento de la cirrosis respecto a otras publicaciones de consenso anteriores, como, por ejemplo, las de la ESPEN de 1997.

13. Enlaces web

❑ www.liver.org

❑ www.niaa.nih.gov

❑ www.pnas.org

❑ www.research.unimelb.edu

❑ www.utmem.edu

❑ www.sim.org.tw

❑ info.med.yale.edu/intmed/digdis

❑ calder.med.miami.edu

