

Nutrición en Pacientes con Enfermedades Hepáticas. (Primera de dos partes)

Dr. Gustavo Arturo Rodríguez-Leal *, Dr. Eduardo Marín-López **†, Dra. Yolanda Méndez*, Lic. Claudia Hoyos de Takahashi *, Lic. Pilar Milke García *, Dr. Mauricio Lisker Melman *, Dr. Segundo Morán Villota *, Dr. Misael Uribe Esquivel *

* Departamento de Gastroenterología y Clínica de Hígado del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". Correspondencia: Dr. Gustavo Arturo Rodríguez-Leal, Galeana Sur 346. Aguascalientes, Ags. CP 20230.

Recibido para publicación: 24-XI-94. Aceptado para publicación: 30-XII-94

RESUMEN La dieta al poder ser manipulable puede de una u otra forma comprometer la función del hígado o contribuir para mantener la misma a niveles óptimos. El objetivo del presente trabajo fue revisar los recientes avances del efecto de la nutrición sobre los aspectos clínicos en enfermedades hepáticas crónicas y el uso adecuado de medidas dietéticas haciendo énfasis en los estudios que al respecto se han realizado en México. Se incluyeron informes originales en inglés y español a través de información computada (Medline) hasta 1994, además de los informes publicados en revistas nacionales sobre el aspecto nutricional en enfermedades hepáticas.

Palabras clave: nutrición clínica, cirrosis hepática, dieta.

INTRODUCCION

Desde los inicios del presente siglo, ha existido un interés creciente sobre la función del aspecto nutricional en las enfermedades hepáticas. La mayoría de los estudios experimentales en animales y humanos se han basado en modificar nutrimentos que integran la dieta con la finalidad de proteger al órgano afectado, y de proporcionarle los nutrimentos necesarios para el aporte de energía. Desafortunadamente, los beneficios potenciales de terapias nutricionales agresivas continúan siendo una área de debate en la hepatología clínica. Las controversias que existen en la actualidad se basan principalmente a la falta de estudios controlados, la heterogeneidad del estado nutricional de los pacientes, la falta de medidas óptimas para evaluar el estado nutricional y para cuantificar la eficacia de dichas medidas, así como una comprensión parcial de la fisiopatología responsable de la desnutrición en estos pacientes. El objetivo de esta revisión

SUMMARY Diet may be modified and can alter the hepatic function or contributes to maintain it on excellent state. The objective of this paper was to review the recently advances on the clinical aspects of nutrition in chronic liver diseases and the underlying rationale for specific nutritional therapies focusing in the works in Mexico. Original papers in english and spanish informed on Medline until 1994 were included. We also review the national literature about nutrition aspects on liver diseases.

Key words: clinical nutrition, liver cirrhosis, diet.

es resaltar la importancia de la nutrición en el paciente con enfermedad hepática, haciendo énfasis en los estudios que se han efectuado en México, así como abrir nuevos campos de investigación en esta área.

ESTUDIOS NUTRICIOS EN ENFERMEDADES HEPATICAS EN MEXICO

La mayoría de los trabajos que vinculan el aspecto nutricional con la fisiopatología hepática, están enfocados principalmente a la encefalopatía hepática y a su manejo con dietas vegetales o disacáridos. De hecho, el estado nutricional de los enfermos con problemas hepáticos y, más concretamente, con cirrosis hepática es un tema poco estudiado, y del que se tienen pocos conocimientos. En nuestro medio Sepúlveda y cols¹, encontraron en enfermos desnutridos hospitalizados alteraciones hepáticas tanto en pruebas bioquímicas como en biopsia hepática. Chávez² en una población socioeconómicamente pobre no encontró alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático. Más recientemente destacan dos estudios en los

**† Hospital General de Puebla, Departamento de Gastroenterología, Antiguo Camino a Guadalupe Hidalgo 11350, Puebla, Pue.

cuales se evaluó el estado nutricional de enfermos cirróticos^{3,4}, observándose que los pacientes en estado funcional de Child A y B presentaban desnutrición de leve a moderada en el 12%, estado nutricional normal en el 38% y paradójicamente obesidad en el 50% de los pacientes estudiados. Las pruebas antropométricas utilizadas (peso, talla, pliegue cutáneo del tríceps y circunferencia del brazo) no aportaron datos de desnutrición en los casos menos graves y solamente la concentración sérica de albúmina y la cuenta total de linfocitos mostraron alteraciones estadísticamente significativas. Las intradermorreacciones y otros parámetros bioquímicos no aportaron ningún dato relevante. Otro estudio evaluó el efecto de la nutrición en el daño hepático y pancreático, y sólo pudo demostrar que existen diferentes patrones de consumo entre estos dos grupos de pacientes de tal forma que el paciente con enfermedad pancreática ingiere una mayor cantidad de energía, proteínas y lípidos que el cirrótico, pero ambos con consumos similares de alcohol⁵. Herrera y cols⁶, evaluaron el efecto de la desnutrición preoperatoria sobre la morbilidad infecciosa en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de la hipertensión portal, encontrando que en los pacientes bien nutridos, sólo el 25% desarrollaron un evento infeccioso comparado con los desnutridos en quienes en el 62% se desarrolló dicho evento.

Los estudios metabólicos en pacientes con problemas hepáticos en nuestro país son escasos. Bustamente y cols⁷, estudiaron las alteraciones metabólicas en pacientes con cirrosis, encontrando que la intolerancia a hidratos de carbono es un evento frecuente que se presenta en el 73% de los casos, no encontrando correlación entre el grado de insuficiencia hepática y la presencia de intolerancia a hidratos de carbono. López y cols⁸, encontraron en pacientes cirróticos valores de insulina más elevados en sangre arterial que en venas suprahepáticas, sugiriendo que esto se debe a mayor circulación hepatofuga en los cirróticos. En otro estudio⁹, se encontró que los enemas con lactosa pueden empeorar la glicemia en sujetos cirróticos que cursan con diabetes mellitus.

Pese a estos antecedentes no existen estudios prospectivos en nuestro país que valoren adecuadamente el estado nutricional de los pacientes con enfermedad hepática crónica, ni el efecto que la desnutrición puede ejercer en el curso de estas enfermedades.

EVALUACION NUTRICIA DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA

En la actualidad existen varias técnicas para medir la composición corporal, cada una con ventajas y des-

ventajas, y algunas sólo aplicables a nivel experimental. Una evaluación integral siempre debe incluir una historia clínica y nutrición completas, evaluación de las reservas grasas y proteicas y la medición de indicadores de los compartimientos somático y visceral. La historia clínica es una ayuda insustituible para la valoración nutricional, debe registrarse el peso previo y actual del enfermo, su ingestión dietética habitual y los fármacos utilizados, ya que éstos pueden modificar el estado nutricional. En el examen físico deben consignarse signos de deficiencia nutricional y la valoración del peso y talla.

En el Cuadro 1 se señalan las diferentes técnicas que existen para calcular la composición del organismo y los objetivos que se esperan de cada una de ellas.

CUADRO 1
TECNICA DE ESTUDIO DE LA COMPOSICION CORPORAL

Técnica	Objetivo
Antropometría	Medición directa de la grasa corporal y del músculo regional
Balance metabólico	Medición de cambios leves (< 1%) de la composición del organismo
Excreción de creatinina urinaria	Determinación de la masa muscular
Densidad ósea	Calcula la masa corporal magra y reserva grasa
Recuento de K-40	Mide la masa corporal magra
Tomografía computada	Delimita el tamaño visceral, distribución de grasa y tamaño óseo
Resonancia magnética	Delimita el tamaño de órganos, músculo, distribución grasa y agua corporal total
Densitometría ósea	Calcula el contenido mineral de hueso total y en forma regional, las reservas grasas y tejidos blandos magros
Métodos de dilución	Calcula el volumen de líquido corporal
Conductividad eléctrica	Mide la masa corporal magra
Impedancia bioeléctrica	Medición de la masa corporal magra
Activación de neutrones	Se determina el contenido total de calcio, fósforo, nitrógeno, sodio, cloro y carbono

Antropometría : La técnica clásica para valorar los distintos compartimientos corporales es la antropometría, que fue propuesta por Blackburn en 1977. La más utilizada es la plicometría, la cual valora los depósitos de grasa y proteínas somáticas en la que se determina el grosor del pliegue cutáneo en varios sitios corporales como son los miembros superiores, abdomen, extremidades inferiores y glúteos. Esto permite estimar la duración e intensidad de la inges-

tión dietética referente a los nutrimentos valorados con esta técnica¹⁰. Aunque se adapta mejor al trabajo de campo, y a la valoración de gran número de individuos, tiene el inconveniente de ser poco precisa; ya que actualmente por tomografía computada¹¹ y densitometría se ha comprobado que la mayor parte de la grasa se encuentra en el tronco y región superior de las extremidades inferiores, lejos de las zonas del tríceps y subescapular, que son las habitualmente valoradas¹².

Parámetros bioquímicos: La medición de albúmina sérica, transferrina, proteína transportadora de retinol, entre otras, se han utilizado como indicadores de la reserva proteica visceral y aunque la albúmina sérica se ha utilizado como indicador de la disminución de las reservas proteicas viscerales, suele ser un mal indicador de desnutrición proteica temprana, ya que en enfermos hepáticos crónicos la alteración de la albúmina sérica suele ser secundaria a una disminución de su síntesis y no a una disminución real de la reserva visceral. Su medición en enfermedades hepáticas crónicas puede no correlacionar con el grado de desnutrición, obtenido por mediciones antropométricas, pero sí con la extensión del daño hepático¹³.

Índice creatinina/talla: La medición del índice creatinina/talla es un buen indicador para medir la masa corporal magra y es útil en enfermos con enfermedad hepática crónica siempre y cuando no coexista con daño renal¹⁴. El índice creatinina/talla (ICT) se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{ICT} = \frac{\text{mg de creatinina (en orina de 24 horas)}}{\text{mg de creatinina ideal para la talla}} \times 100$$

Balance nitrogenado: La determinación del balance nitrogenado, nitrógeno ureico, alfa amino-nitrógeno sérico y aminoácidos plasmáticos; sin embargo, el costo y complejidad de estas técnicas las hacen inaccesibles para los estudios de rutina¹⁵.

Estado inmunológico: La evaluación de la inmunocompetencia mediante cuenta total de linfocitos, pruebas cutáneas con antígenos, concentración de inmunoglobulinas, etc., se han utilizado para determinar el estado nutricional del enfermo, sin embargo, estas mediciones pueden ser afectadas por otros factores no relacionados a la nutrición, reduciendo su valor diagnóstico. Se conoce que los pacientes con cirrosis tienen alteraciones en su inmunocompetencia¹⁶⁻¹⁸, el 68% de los pacientes con niveles de albúmina inferiores a 2.8 g/dl son anérgicos, el 60% de los pacientes con disminución en los pliegues cutá-

neos no responden a las pruebas de hipersensibilidad tardía, aún cuando el resto de las pruebas de inmunocompetencia sean normales.

Neuroconducción: Existen pruebas funcionales que evalúan el estado nutricional utilizando la estimulación eléctrica de grupos musculares o pruebas con dinamómetro¹⁹, las cuales han sido evaluadas en nuestro medio^{20,21} y cuyo objetivo ha sido detectar en forma precoz las alteraciones nutricias del paciente con cirrosis, ya que los parámetros antropométricos y bioquímicos sólo se ven afectados en etapas avanzadas de su enfermedad.

Índices de nutrición: El correlacionar el estado nutricional con la morbi-mortalidad ha hecho que se elaboren índices pronósticos, siendo el más conocido el índice pronóstico nutricional (IPN), el cual estima el riesgo de complicaciones postoperatorias, sin embargo, en la práctica no se ha demostrado que el mejorar el IPN disminuya la morbi-mortalidad tanto en pacientes sanos como en aquellos con enfermedad hepática crónica²².

DETERMINACION DEL GASTO ENERGETICO

Para evaluar el gasto energético individual deben considerarse varios factores como son: el gasto energético en reposo, el efecto térmico del ejercicio y los alimentos y la termogénesis facultativa. Se considera que el gasto energético en reposo (GER), representa entre el 60 y 75% del gasto energético total, por lo que su evaluación es necesaria en cualquier estudio de metabolismo energético. El GER se define como el gasto energético después de 12 hrs de sueño, con el paciente en ayuno, en posición supina y en un ambiente termoneuro. Los alimentos constituyen la principal fuente energética y se considera que dependiendo del tipo de alimento ingerido la producción de calor se eleva entre un 15 a 20% sobre los niveles basales. Por ello, es deseable conocer el tipo de alimentación consumida los días previos al estudio metabólico²³, aunque también se ha informado que el tipo de alimento y la hora en la cual se realiza el estudio metabólico no afectan en forma importante el GER²⁴.

Tres son los procesos indispensables para determinar el gasto energético individual: 1) la preparación del sujeto, 2) la técnica de medición empleada, y 3) la apreciación de la composición corporal.

DESNUTRICION ENERGETICO-PROTEICA EN CIRROTICOS

Las deficiencias nutricias son una de las principales causas de morbi-mortalidad mundial y se calcula que

Nutrición en Pacientes con Enfermedades Hepáticas

más de 400 millones de personas en todo el mundo están desnutridas²⁵. La prevalencia de desnutrición proteica en hepatopatías crónicas ha oscilado entre el 10-100% en pacientes ambulatorios^{26,27} y del 30-40% en pacientes hospitalizados²³. Se conoce que la desnutrición es un factor de riesgo independiente para el pronóstico de los pacientes con cirrosis²⁹, pero incluso la clasificación de Child-Turcotte, que toma en cuenta este parámetro, no define como evaluar adecuadamente la nutrición de estos enfermos. Referente al tipo de desnutrición en los enfermos con hepatopatía crónica, la mayoría de los datos a la fecha se basan en el estado nutricional de pacientes con enfermedad hepática alcohólica; por lo tanto, deben de ser tomados con reserva si se desean extrapolar a otras enfermedades hepáticas²⁷. Las causas potenciales de desnutrición en cirróticos se muestran en los Cuadros 2 y 3.

Metabolismo y requerimiento energético-proteico en pacientes con hepatopatía crónica

Los requerimientos energéticos en pacientes con enfermedad hepática crónica en condiciones basales es de 30 a 35 kcal/kg de peso corporal/día y pueden llegar hasta 55 kcal/kg/día en los pacientes con desnutrición grave.

Las alteraciones en el consumo de energía en el paciente cirrótico no se comprenden adecuadamente; sin embargo, utilizando el método de calorimetría indirecta no han existido diferencias significativas entre pacientes con cirrosis y pacientes sanos, aunque sí ha existido un mayor uso de hidratos de carbono y grasa como fuentes de energía al medir la tasa metabólica en reposo en cirrosis. El gasto energético basal medido por calorimetría indirecta ha

CUADRO 2
CAUSAS DE DESNUTRICION EN ENFERMEDAD
HEPATICA CRONICA

1. Disminución en la cantidad y calidad de alimento
 - a) Relacionados con la enfermedad Anorexia, náusea, vómito
 - b) Iatrogénicos
 - Hospitalización
 - Dietas no apetecibles
 - Interacción fármacos-nutrientos
2. Alteraciones en la digestión y absorción de nutrientes
 - a) Deficiencias pancreáticas o de sales biliares
 - b) Enteropatía
3. Aumento en las necesidades de energía
 - a) Consumo de alcohol
 - b) Estados agudos o exacerbación de la enfermedad
4. Destrucción proteica acelerada
5. Oxidación proteica
6. Síntesis inadecuada de proteínas

CUADRO 3
ETIOLOGIA DE LA DESNUTRICION EN HEPATOPATIAS

Factor	Mecanismo	Causa
Anorexia Ascitis náusea, vómito dietas deficientes Mala absorción	Disminución de apetito y de la ingestión	Agravados por ascitis, hemorragia gastrointestinal, sepsis
Paracentesis	Colestasis Daño a mucosas Pérdida de nutrientes	Idiopática Relacionada a hepatopatía Uso de lactulosa y neomicina
Ingestión energética inadecuada	Aumento en la pérdida de proteína	50-100 gramos de pérdida proteica por procedimiento
Ingestión de proteínas inadecuada	Aumento de energía	Mayor si existe ascitis
Enfermedad hepática	Mayor degradación de proteínas Metabolismo anormal de aminoácidos, lípidos e hidratos de carbono	Catabolismo muscular aumentado Multifactorial

sido mayor que el esperado hasta en un 26%²³⁻²⁸. También se ha informado que la producción de energía medida por calorimetría indirecta y la esperada por la fórmula de Harris-Benedict es similar en cirróticos y en pacientes sanos, siempre y cuando se controle la ascitis y la retención de líquido^{31,32}.

Tradicionalmente se considera a la cirrosis como una enfermedad hipermetabólica con un aumento en la destrucción de proteínas y con un balance nitrogenado negativo, sin embargo, la degradación proteica no es diferente a la de pacientes sanos¹⁴, siempre y cuando la hepatopatía se encuentre estable, ya que en situaciones agudas o en ayuno prolongado, la destrucción de proteínas aumenta¹⁵. Se cree que el hipermetabolismo no tiene una asociación directa con la etiología de la cirrosis, su duración, función hepática, colestasis, daño celular, estadio clínico, hemoglobina sanguínea, niveles de hormonas tiroideas plasmáticas o con los antígenos leucocitarios humanos. De hecho en estudios recientes se observa que tan sólo el 18% de los pacientes con cirrosis son hipermetabólicos³³, teniendo una mayor tasa metabólica en reposo en función del peso corporal, y siendo la mayoría (51%) normometabólicos.

Se ha demostrado que el gasto energético correlaciona directamente con la masa corporal magra²⁸, e inversamente con la intensidad de la hepatopatía³⁴. En pacientes cirróticos alimentados con nutrición parenteral total (NPT) el gasto energético se eleva en la misma proporción que en los sujetos sanos, no existiendo correlación entre el grado de insuficiencia

hepática determinado con la clasificación de Child-Pugh y el gasto energético basal obtenido durante NPT.

Gasto energético en cirróticos ¿cómo informarlo?

Recientemente se propusieron 3 estrategias para ajustar el gasto energético en reposo en cirróticos²³ y poder unificar criterios para la medición de energía en este grupo de pacientes. Estas consisten en 1) dividir el gasto energético basal entre el peso corporal e informar los resultados en kilojoules/kg/min; 2) informar la termogénesis en función de la superficie corporal en kcal/min/1.73 m², y 3) estimar la masa corporal libre de grasa por la excreción de creatinina urinaria en 24 hr. Sin embargo, aún con estas mediciones cabe la posibilidad de no estimar adecuadamente el gasto energético, si no son tomadas en cuenta el tipo de dieta consumida, la calidad de la recolección urinaria y la presencia de ascitis³². Ante la presencia de ascitis e hipoalbuminemia se recomienda la medición de la composición corporal con técnicas que utilizan radioisótopos (NaH²⁰⁺, Br H²⁰⁺ y K⁴⁰)²³.

Oxidación de nutrientes y consumo de oxígeno

Siempre que se calcule el gasto energético en pacientes con cirrosis debe considerarse que el 75% de las kilocalorías utilizadas durante la noche provienen del consumo de grasa, en comparación al 25% que utilizan los pacientes sanos. Se ha informado además, que la oxidación de lípidos en pacientes con cirrosis alcohólica que permanecen en ayuno por un día es similar a los valores obtenidos por sujetos sanos que permanecen en ayuno hasta 72 hr, es decir, parece ser que el estado catabólico de pacientes con hepatopatía de etiología alcohólica se encuentra aumentado³². El aumento de la oxidación de lípidos puede deberse a un aumento de la lipólisis controlada por insulina y a un aumento en el recambio de ácidos grasos libres³³.

En lo referente a metabolismo proteico, el músculo sólo contribuye con el 20% del gasto metabólico en reposo³⁴, y en episodios agudos como sería hepatitis alcohólica, el daño tisular y el requerimiento proteico llega a ser hasta de 2 gr/kg, existiendo además un aumento de la degradación de proteína miofibrilar³³. Se cree que estos requerimientos pueden reflejar más bien una falla de adaptación metabólica a situaciones agudas que una necesidad mayor de nutrientes. La disminución de la oxidación de proteínas se logra aumentando la oxidación de ácidos grasos plasmáticos y de cuerpos cetónicos.

La oxidación de glucosa y su disponibilidad postprandial disminuyen. De hecho, ante la presencia de flujo gluconeogénico la oxidación de glucosa calcu-

lada infraestima la oxidación real de este sustrato por existir síntesis de glucosa de novo por aminoácidos. Debe de recordarse que la administración de glucosa aumenta la termogénesis y si se administran hidratos de carbono y grasa en forma aguda el consumo mayor es a partir de glucosa, almacenándose la grasa que tiene un mayor valor energético por unidad. La oxidación de nutrimentos de pacientes normales, comparada con enfermos con hepatitis aguda es similar, no así en los pacientes con hepatopatía crónica en quienes la mayor proporción del GER se deriva de la oxidación de grasa y de una menor oxidación de hidratos de carbono.

REQUERIMIENTOS NUTRICIOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA

A pesar de que el hígado tiene un papel clave en la regulación de energía, ha sido sólo en los últimos 25 años objeto de estudios para determinar su participación en el control de la ingestión de alimento. Se sabe que envía señales al cerebro a través de vías autonómicas, que interactúan además con quimiorreceptores gastrointestinales, y esta información es procesada a nivel central para determinar la ingestión de nutrimentos. Es obvio que las manipulaciones en la dieta, pueden afectar el tipo y calidad de esta información y contribuir al estado nutricional de los pacientes³⁵. Son bien conocidas las alteraciones en el gusto y apetito en las enfermedades hepáticas tanto agudas como crónicas que indudablemente influyen en el consumo de alimentos³⁶. El beneficio nutricional a corto y largo plazo con diversos esquemas de tratamiento se observa en el Cuadro 4. En éste se aprecia que las dietas vegetales con fibra controlan la encefalopatía portosistémica y la glicemia en cirróticos con intolerancia a la glucosa. De igual forma, se muestra como los nutrimentos o el uso de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) en forma oral o enteral pueden ser usados en el tratamiento de encefalopatía hepática, para mejorar no sólo el estado del enfermo sino para disminuir la morbi-mortalidad y estancia hospitalaria.

a) Administración de proteínas en el paciente con enfermedad hepática

La proteína de la dieta en enfermos cirróticos se obtiene de fuentes animales en un 30% y de origen vegetal en un 70%. Las proteínas de origen animal son las que proporcionan un mayor valor biológico. Una dieta que proporcione menos del 10% de su energía como proteína es poco apetecible y es deficiente en algunos nutrimentos. El ingerir entre 0.65g/kg/día a 1.3 g/kg/día de proteína se considera lo más idóneo en personas sanas, y entre 250 a 1 100 mg de

CUADRO 4
EFFECTO DE LA ADMINISTRACION DE SUPLEMENTOS ORALES Y PARENTERALES EN PACIENTES
CON HEPATOPATIA CRONICA

	Núm.	Estado de paciente	Tratamiento	Resultado
Tratamiento a corto plazo				
Uribe (1985)	8	Cirróticos con EPS y diabetes	Proteína animal vs vegetal	Menor EPS y mayor control glucémico con dieta vegetal
Uribe (1987)	37	Cirróticos con EPS aguda	Enemas de lactosa o lactitol vs agua	Menor EPS con enemas
Cabre (1990)	35	Cirróticos con desnutrición grave	Alimentación enteral	Mejoría en Child
Reilly (1990)	28	Albúmina disminuida	Alimentación endovenosa	Menor mortalidad Menor estancia en terapia int. Menor costo
Tratamiento a largo plazo				
Uribe (1982)	10	Cirróticos con EPS crónica	Dieta vegetal y dieta animal	Mejoría de EPS con dieta vegetal
García-Compeán (1987)	20	EPS crónica	Fibra vs dieta animal	Mejoría de EPS
Yoshida (1989)	40	AACR/AAA < 1.0	AACR	Mayor sobrevida a 2-4 años
Marchesini (1990)	64	EPS crónica	AACR vs	Menor EPS y bilirrubinemia Mejor balance de nitrógeno

AACR= Aminoácidos de cadena ramificada; AAA = aminoácidos aromáticos; EPS= encefalopatía portosistémica

aminoácidos esenciales y cerca de 30 gramos de aminoácidos no indispensables.

La captación de aminoácidos por el hepatocito está determinada por mecanismos de transporte específicos, saturables para ciertos aminoácidos y que muestran inhibición cruzada. En consecuencia, existe selección en la captación y metabolismo de aminoácidos. En sujetos normales existen variaciones en las concentraciones plasmáticas de aminoácidos de acuerdo al sexo, edad, ingestión dietética y ejercicio. Después de una noche de ayuno, las mujeres tienen concentraciones plasmáticas menores que los hombres, pero esto desaparece en el periodo postprandial. Durante el día no se observan variaciones en las concentraciones plasmáticas de aminoácidos, si el consumo de proteína es de 1 g/kg/día, pero sí aparecen diferencias si la ingestión proteica es de 1.5 g/kg/día, encontrándose principalmente elevaciones plasmáticas de prolina, cisteína, metionina, valina, isoleucina y leucina³⁷.

Respecto a las dietas que intentan manejar las reservas proteicas, se considera que los cirróticos bien compensados sin encefalopatía, requieren entre 0.8-1.2 g/kg/día de proteína. Se han intentado manejos que incluyen fórmulas de aminoácidos (AA), uso de AACR, dietas con cetanoálogos de aminoácidos de cadena ramificada (CAACR), dietas con caseína, dietas vegetales, etc., con el único objetivo de aportar proteínas y sin causar o exacerbar la encefalopatía.

Sin embargo, frecuentemente se comete el error de dar dietas restringidas en proteínas a pacientes cirróticos cuando nunca han cursado con encefalopatía, o cuando no existe el antecedente de intolerancia a proteínas. Desafortunadamente son pocos los estudios que mencionan las consecuencias nutricias de dichos métodos alimentarios y sólo se basan en informar el efecto de las mismas sobre el balance nitrogenado¹⁴. Hamberg y cols³⁸, han mostrado que al incrementar la ingestión de proteína aumenta la eficacia en la síntesis de urea y que este mecanismo está intacto en el paciente con cirrosis, de tal forma que la función hepática se adapta a cargas elevadas de proteína, pero aún no se conoce el beneficio real de este aumento en la síntesis de urea en el cirrótico, aunque se ha postulado su utilidad en la prevención de encefalopatía, aunque desde el punto de vista nutricional esto puede ser perjudicial, ya que aumenta el catabolismo.

Debido a que la absorción, digestión y metabolismo de AA se encuentra bien preservada en cirróticos estables, se recomienda el uso de proteínas de origen mixto. El uso de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) se ha sugerido para el manejo de la encefalopatía portosistémica, señalándose que la leucina puede ser de utilidad en promover la síntesis de proteína e inhibir la destrucción proteica. El Cuadro 5 muestra el contenido de AACR en algunos alimentos comunes en la dieta mexicana.

Sin embargo, los resultados han sido contradictorios en cuanto a la eficacia y el costo de este tipo de aminoácidos³⁹⁻⁴⁸.

Se han utilizado los cetanoálogos de AACR, para disminuir el catabolismo proteico, estimular la síntesis de proteína, estimular la producción de insulina, inhibir la liberación de glucagon, disminuir los requerimientos nitrogenados para el crecimiento, estimular la producción de cuerpos cetónicos y reducir los niveles de glucocorticoides¹⁴. Estos han sido usados con resultados satisfactorios en falla hepática aguda, aunque su costo y la falta de información sobre su efecto a largo plazo hace que su uso rutinario en la actualidad sea incierto^{14,49,50}.

Dietas con caseína y con proteínas de origen vegetal

El uso de dietas con caseína se ha basado en su efecto antiamonio. Se ha comparado el uso de caseína

contra aminoácidos de cadena ramificada, solos o combinados, observándose mejoría de la encefalopatía con ambos esquemas⁴⁶. Las dietas que contienen proteína de origen vegetal son útiles en los pacientes con encefalopatía hepática. Sus ventajas radican en un menor contenido de metionina (Cuadro 5) y mayores concentraciones plasmáticas de ornitina y arginina e inducir un tránsito intestinal más acelerado, así como el de aumentar, hasta en un 70%, la excreción fecal de nitrógeno^{47-51,54}. El consumo de dietas vegetales pueden alterar la flora bacteriana intestinal y tener un efecto benéfico al modificar el pH intraluminal del colon. La aceptabilidad del paciente a este tipo de dieta es variable en cada población, siendo adecuada en nuestro medio. Sin embargo, algunos investigadores han señalado que más de 50 g/día de dieta vegetal es voluminosa, poco apetecible y de difícil apego, al producir saciedad temprana, distensión abdominal, flatulencia y diarrea⁵²⁻⁵⁷.

CUADRO 5
CONTENIDO DE AMINOACIDOS DE CADENA RAMIFICADA Y METIONINA EN ALIMENTOS MEXICANOS

Gramos del aminoácido por 100 gramos de proteína

Alimento	Isoleucina	Valina	Leucina	Metionina
Arroz	4.47	6.41	8.73	2.79
Maíz (harina)	4.43	5.06	12.89	1.87
Corn flakes	4.00	5.00	13.30	0.80
Tortilla	5.95	5.25	16.16	1.90
Frijol	5.43	5.82	8.43	1.02
Aguacate	3.41	4.61	5.50	2.10
Cebolla	1.49	2.21	2.70	1.18
Coliflor	4.33	5.98	6.73	1.96
Chile (promedio)	4.10	2.80	3.70	0.40
Elote	3.70	6.24	11.00	1.94
Jitomate	3.30	4.40	7.60	0.20
Zanahoria	4.40	5.70	5.60	1.00
Papa	3.77	4.67	6.03	1.30
Fresa	2.24	2.88	5.12	0.18
Durazno	1.60	4.96	3.52	3.84
Guayaba	—	—	—	0.96
Manzana	5.30	3.70	5.20	1.70
Naranja	2.88	3.84	2.72	1.50
Plátano	2.89	4.00	4.70	2.00
Toronja	—	—	—	0.00
Cerdo	5.30	5.70	8.60	2.50
Carnero	4.98	5.06	7.70	2.45
Chorizo	4.85	5.03	7.16	2.11
Res	5.23	5.55	8.19	2.48
Pollo	5.34	5.09	7.36	2.51
Atún	5.40	6.11	5.60	2.70
Pescado	4.78	6.11	8.10	3.18
Leche fresca	5.54	6.32	9.68	2.48
Huevo	6.64	7.42	8.80	3.13

b) Metabolismo de hidratos de carbono y lípidos

El metabolismo de estos nutrimentos se encuentra alterado, y la imposibilidad del hígado para almacenar glucógeno puede contribuir a una desnutrición acelerada y forzar a los lípidos como fuente primaria de energía. El hígado capta del 25-50% de la glucosa ingerida, aunque menos del 10% es tomada en un "primer paso", y el resto es tomada por los tejidos periféricos para ser oxidada o metabolizada a glucógeno. Se ha observado que la forma de administrar estos nutrimentos puede ser útil al limitar la destrucción de proteínas⁵⁸, ya que si se administran en comidas frecuentes e incluyendo una colación nocturna se mejora el metabolismo nitrogenado⁵⁹, ya que durante el ayuno nocturno el 75% de la glucosa es liberada a partir de la glucogénesis. La administración oral de glucosa por la noche ha demostrado disminuir la gluconeogénesis y disminuir la pérdida proteica secundaria a la disminución de glucógeno hepático.

Además, se ha observado que la destrucción proteica muscular, medida mediante 3-metilhistidina se encuentra aumentada durante la noche, cuando la secreción de glucagon se encuentra abolida y la proporción insulina/glucagon se encuentra aumentada, de tal forma que el aumento de la destrucción proteica en los cirróticos puede deberse a hiperglucagonemia o a disminución de la proporción insuli-

na/glucagon durante el día⁶⁰. Los pacientes cirróticos tiene intolerancia a la glucosa y aunque la producción de glucosa hepática es sensible en forma normal a la insulina, en la actualidad se desconoce la alteración en la captación de la glucosa en estos pacientes.

En el Cuadro 6 se señalan algunas alteraciones metabólicas en pacientes con enfermedad hepática crónica⁶¹⁻⁶⁴. Aunque los hidratos de carbono son aún la "piedra angular" del tratamiento, se deben valorar observaciones recientes en las cuales los pacientes con cirrosis tienen un aumento posprandial del flujo venoso portal, posterior a la administración oral de glucosa, lo que puede ser un riesgo en pacientes con hipertensión portal⁶⁵.

Respecto a los lípidos, éstos son bien tolerados por los pacientes con hepatopatía y parecen tener un efecto protector para las proteínas. Las mezclas parenterales de lípidos parecen mejorar la encefalopatía⁶⁶, y en la actualidad parece innecesario restringir "rutinariamente" la ingestión de lípidos, especialmente si existen deficiencias de ácidos grasos⁶⁷, aunque con infusiones continuas de lípidos se ha observado un aumento de triptófano libre, y éste se ha postulado como un factor para el desarrollo de encefalopatía hepática⁶⁸. Entre las alteraciones en el metabolismo de grasa en el cirrótico y sus efectos en el organismo se mencionan las siguientes: a) aumen-

CUADRO 6
ALTERACIONES METABOLICAS PRESENTES EN ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA

Alteración	Mecanismo
Incremento de glucagon	Cortocircuito portosistémico Alteración de la degradación hepática Hiperamonemia
Hiperinsulinemia	Incremento de los aminoácidos aromáticos Incremento de resistencia de insulina periférica Decremento de la tasa insulina/glucagon Alteración de degradación hepática
Incremento de adrenalina y del cortisol plasmático	Alteración de la degradación hepática
Disminución de la reserva de hidratos de carbono muscular y hepático	Glucogenólisis acelerada
Gluconeogénesis acelerada	Glucogénesis alterada
Hiperglucemia	Hiperglucagonemia Corto circuito portosistémico Producción de glucosa aumentada
Hiperamonemia	Disminución del uso de glucosa dependiente de insulina Disminución de glucólisis hepática
Aumento de los aminoácidos aromáticos	Desaminación y gluconeogénesis acelerada Degradación bacteriana en colon de proteínas Disminución de la depuración hepática. Incremento en la circulación Hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia. Pobre incorporación de aminoácidos aromáticos a las proteínas. Incremento de metionina, glutamina, asparagina histidina Disminución de aminoácidos de cadena ramificada

to en la proporción colesterol/fosfolípido, lo cual ocasiona disminución en la vida media de los eritrocitos, agregación anormal de las plaquetas y alteraciones en la fagocitosis por parte de los macrófagos; b) disminución de la permeabilidad de la membrana celular lo cual condiciona un transporte anormal de iones y nutrimentos, así como la presencia de eritrocitos en blanco de tiro y anemia de células en forma de espuela; c) elevación de los ácidos grasos libres y del glicerol, lo que produce una disminución del cociente respiratorio y un aumento en la oxidación de grasa, del recambio de lípidos y una mayor producción de cuerpos cetónicos, y d) una deficiencia de ácidos grasos que origina una síntesis anormal de prostaglandinas y leucotrienos. Asimismo, se ha observado que en pacientes con cirrosis compensada, existen defectos para metabolizar los triglicéridos exógenos⁶⁹. En los periodos de ayuno menores de 24 horas, tanto los cirróticos como los sujetos sanos muestran aumento sérico de ácidos grasos libres que se comienza a apreciar después de 16 horas de ayuno. Se ha comprobado además, que los ácidos grasos no esterificados se encuentran disminuidos en el plasma en pacientes cirróticos que se han alimentado con dietas ricas en hidratos de carbono. Esto ha originado suponer que el aumento en la utilización de ácidos grasos no esterificados no se presenta durante todo el día, de tal forma que después de una comida rica en hidratos de carbono, la energía se obtiene de los azúcares ingeridos, reduciendo por ende el uso postprandial de los ácidos grasos no esterificados³¹. La oxidación de lípidos es mayor en cirróticos y la de glucosa está disminuida en el periodo postabsortivo, mientras que en periodos de ayuno menores a 24 horas la hipoglicemia parece ser prevenida, al menos en parte por una disminución en el uso de glucosa³². Cuando se realiza ejercicio físico se ha visto que los pacientes con cirrosis utilizan tanto glucosa como ácidos grasos libres como fuentes de energía, mientras que en los pacientes sanos el mayor consumo se realiza a partir de ácidos grasos libres, como se aprecia en la Figura 1.

Referente a los pacientes que son llevados a derivaciones portosistémicas no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al aporte y consumo de glucosa, lactato, piruvato, glicerol, aminoácidos, cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres y triglicéridos antes y después de la operación^{72,73}.

c) Función de los oligoelementos y minerales en enfermedades hepáticas

Debido a que el hígado es el primer órgano perfundido por la sangre portal, recibe todos los nutrimentos, entre ellos oligoelementos que son unidos a protei-

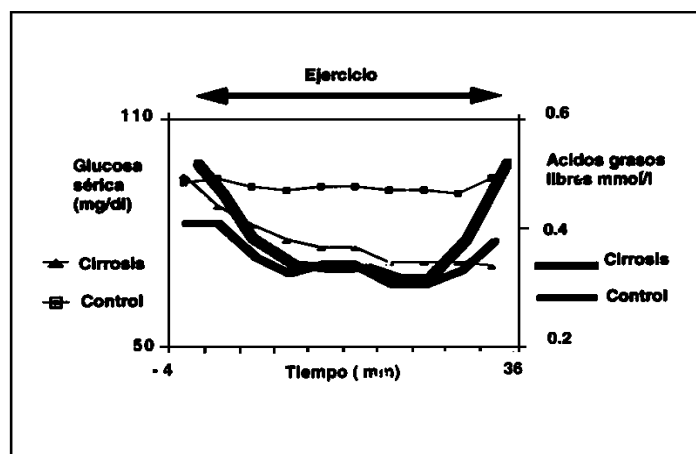


Figura 1. Efectos del ejercicio en pacientes cirróticos sobre las concentraciones de glucosa y ácidos grasos libres. Los cirróticos utilizan mayor cantidad de glucosa que los pacientes sanos, siendo el uso de ácidos grasos libres similar en ambos grupos (Modificado de referencia 71).

nas plasmáticas para su transporte, lo cual altera la biodisponibilidad, distribución corporal y toxicidad de los mismos ante la hipoproteïnemia que ocurre en los cirróticos.

Zinc: Es esencial para el metabolismo proteico y se requiere en 200 metaloenzimas, siendo útil en mantener la integridad de la membrana celular, función inmune, funciones neurosensoriales, cicatrización de heridas y sexualidad entre otras. El requerimiento diario es de 12 mg para mujeres y 15 mg para varones, por vía oral, y de 3 mg en forma intravenosa para ambos sexos. En alcohólicos, por la presencia de citoquinas, su metabolismo se altera aún más, y durante la ingestión de etanol, su absorción disminuye^{74,75}. En México se ha informado que los niveles séricos y plasmáticos se encuentran disminuidos en cirróticos y en pacientes sanos⁷⁶, esto debido a que el consumo de zinc en ambos grupos se considera inferior a lo habitualmente recomendado. El aporte proteico en este estudio fue menor en los cirróticos 56 g/día vs 73 g/día en sujetos normales, de tal forma que existe correlación directa entre el aporte de proteína y el consumo de zinc. Además no se encontró diferencia entre el consumo de fibra y la zincemia, lo cual contrasta con lo reportado en la literatura^{77,78}. En estudios preliminares se señaló que la administración de zinc mejoraba la encefalopatía portosistémica medida ésta con la prueba de conexión numérica⁷⁹, y se ha observado hiperamonemia, especulándose que este puede ser otro tactor en la génesis de la encefalopatía hepática⁸⁰, aunque estudios recientes no han comprobado que la sustitución del mineral en periodos de 15 días de tratamiento mejore la encefalopatía, a pesar de que si se observó que los niveles de zinc alcanzaban sus

niveles normales⁸¹. En estudios recientes en ratas con cirrosis, inducida por tetracloruro de carbono, se encontró que los niveles plasmáticos de amonio se encontraban elevados en aquellas ratas que no recibieron zinc, y en las cuales los niveles de zinc en plasma y tejido hepático estaban disminuidos al igual que mostraban un descenso en la actividad de la enzima ornitina-transcarbamilasa, corrigiendo estas alteraciones al aportar zinc a la dieta de estas ratas⁸². Además parece proteger o atenuar el daño por hepatotoxinas estabilizando membranas celulares e inhibiendo la peroxidación de lípidos.

Su deficiencia ocasiona alteraciones en la conducta y aprendizaje, neuropatía periférica, apatía, irritabilidad, degeneración macular y del epitelio pigmentario de la retina, ceguera nocturna, hiporexia, agusia, hiposmia, acrodermatitis enteropática, alopecia, hipogonadismo, alteración de la función inmune celular y del metabolismo proteico⁸³.

Selenio: Su mayor función ha sido como antioxidante y aunque los niveles se encuentran disminuidos en varias hepatopatías, no existen datos convincentes de que su carencia predisponga a la enfermedad⁸⁴. Sin embargo, se conoce que los suplementos de selenio parecen disminuir la frecuencia de daño químico inducido por tumores hepáticos y estudios epidemiológicos han mostrado una correlación negativa entre el selenio sérico y cáncer, siendo posible que el déficit de selenio pudiese desarrollar un papel en la patogénesis de hepatocarcinoma⁸⁵.

Cromo: El déficit de cromo causa alteración en el metabolismo de la glucosa y produce un balance nitrogenado negativo. Es importante en promover la acción de la insulina sobre los tejidos periféricos y aumenta la oxidación de glucosa mediada por insulina, así como en la lipogénesis⁸⁶. No existe una dosis diaria establecida pero la ingestión diaria habitual suele ser entre 50-200 mcg/día. En pacientes con hepatopatía es común encontrar alteraciones en el metabolismo de la glucosa, postulándose a la deficiencia de cromo como otro factor en la génesis de la misma. Sin embargo, a la fecha no existen estudios que evalúen la función del cromo en la resistencia periférica a la insulina y la intolerancia a la glucosa que estos pacientes presentan⁸⁷.

Cobre: Las necesidades normales se calculan entre 1.5-3 mg/día. El cobre se deposita en el hígado y puede ser tóxico, como en la enfermedad de Wilson al estimular la peroxidación de lípidos mitocondriales, interactuar con las proteínas de los grupos sulfhidrilo que promueven la polimerización o disminuir la síntesis proteica a nivel de la transcripción de RNA, o actuando a nivel lisosomal. Su exceso se ha relacionado además con fibrogénesis^{88,89}.

Magnesio: La dieta proporciona 250-500 mg de este

mineral, siendo los requerimientos diarios entre 300-400 mg/día. Su deficiencia en hepatopatía se le ha relacionado con la respuesta fibrótica con roedores y a cambios neurológicos por amonio en cirróticos, pero poco es lo que en realidad se conoce al respecto. Sus valores séricos disminuyen con la ingestión de alcohol y aunque el mecanismo de la deficiencia en hepatopatías se desconoce existe un aumento en su excreción urinaria, en el hiperaldossteronismo secundario y en sujetos que reciben diuréticos⁹⁰.

Calcio: Los requerimientos diarios oscilan entre 800-1200 mg/día. Los fosfatos, fitatos y oxalatos forman complejos insolubles, disminuyendo la absorción de calcio. El alcohol disminuye, al menos en forma experimental, la absorción duodenal de calcio. Es esencial para el sistema nervioso, función muscular, función cardíaca, mantenimiento de membranas celulares y en la coagulación, así como en la excitabilidad y liberación de neurotransmisores.

En alcohólicos la densidad ósea está disminuida, principalmente por su efecto en la fase mineral, y también por efecto directo sobre la función osteoblástica⁹¹. En hepatopatías crónicas no relacionadas al alcohol con obstrucción biliar prolongada existe osteoporosis, aunque la información que existe es poco adecuada sobre el uso de bifosfonatos, estrógenos, fluoruro o calcitonina en la osteoporosis asociada a hepatopatía.

Hierro: Su requerimiento diario varía de 0.5 a 2 mg/día, pero sólo el 10% se absorbe. Los individuos con abuso de alcohol pueden tener concentraciones elevadas de hierro sérico y un aumento en la captación total de hierro.

Causa lesión de los ácidos grasos polinsaturados de las membranas celulares y de los organelos intracelulares^{92,93}, así como también una inhibición irreversible en el transporte de electrones a nivel mitocondrial. La sobrecarga de hierro puede ocasionar fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se ha propuesto que los productos derivados de la peroxidación de lípidos pueden estimular la formación de colágena o de las células de Kupffer, con la subsecuente liberación de citoquinas, que a su vez estimulan la síntesis de colágena⁹⁴. Las concentraciones hepáticas de hierro se encuentran moderadamente elevadas en un tercio de los pacientes que abusan del alcohol, independientemente del daño hepático⁹⁵ y es posible que la siderosis hepática pueda ser consecuencia de un defecto en la liberación de hierro unido o no a transferrina⁹⁶. En hepatitis viral aguda, tanto el hierro sérico como la ferritina sérica se encuentran aumentados, y aunque el mecanismo no es claro, se ha propuesto que se debe a una liberación del hierro unido a transferrina

en las células dañadas, a una disminución en la síntesis de hemoglobina o a alteraciones en el almacenamiento de hierro⁹⁷.

Vitaminas en enfermedades hepáticas

Vitamina K: Los requerimientos diarios recomendables son de 45 a 80 mcg/día o de 1 mcg/kg/día. Es esencial para la síntesis de factores procoagulantes II, VII, IX y X. Su deficiencia en padecimientos hepáticos se debe a pobre ingestión, disminución de su síntesis hepática, colestasis y a mala absorción de lípidos, secundaria a una falla para la formación de micelas, aunque la absorción de la forma K-2 ocurre aun en la ausencia de sales biliares, debido a su característica de ser hidrosoluble. El tiempo de protrombina mejora cuando se administra vitamina K-1, principalmente en pacientes con obstrucción biliar de larga evolución, pero en general la coagulación permanece alterada y existen disminuciones paradójicas de la concentración de protrombina después de la administración de grandes dosis de vitamina K-1 u otras fitonadinas, desconociéndose el mecanismo de este proceso.

Vitamina A: En hepatopatías crónicas su absorción se encuentra alterada, así como la síntesis y liberación de la proteína que une al retinol. En los sujetos que abusan del alcohol en forma crónica existe inducción del sistema citocromo p-450 aumentando el metabolismo de la vitamina A y disminuyen las reservas de retinoides, además el alcohol actúa como inhibidor competitivo de la enzima deshidrogenasa encargada de transformar el retinol a retinal en los tejidos⁹⁸. El alcohol altera la función y reservas hepáticas de la vitamina A en hepatopatías no relacionadas al alcoholismo⁹⁹. En alcohólicos puede presentarse hipogonadismo asociado a deficiencia de vitamina A, aunque no existen evidencias de que la sustitución revierta el proceso. En cirrosis biliar primaria y en otras colestasis crónicas se recomienda la administración intramuscular de 10000 UI (3 mg) de vitamina A mensualmente, e incluso la administración oral de 25000 UI (7.5 mg) si la colestasis progresa¹⁰⁰, aunque la ingestión crónica de vitamina A puede producir daño hepático¹⁰¹.

Vitamina D: Los requerimientos diarios en adultos no se han establecido adecuadamente. En la colestasis crónica y en el daño parenquimatoso los niveles séricos de 25 OH-D se encuentran disminuidos, y un porcentaje presenta osteomalacia¹⁰², por lo que se recomienda la administración mensual intramuscular de 10000 UI de Vitamina D en cirrosis biliar primaria y procesos colestásicos crónicos. En alcohólicos la osteopenia responde a vitamina D o a sus metabolitos, una vez que el paciente ha dejado de ingerir alcohol¹⁰³.

Vitamina E: Se recomienda entre 8-10 mg de tocoferol al día. En colestasis crónica y en daño hepático su deficiencia es leve y habitualmente subclínica¹⁰⁴. Su deficiencia se asocia a fragilidad de eritrocitos y a síndromes neurológicos^{104,105} y se cree que puede participar en la patogénesis de la enfermedad de Wilson o hemocromatosis¹⁰⁶.

Tiamina: Se recomiendan entre 1-1.5 mg/día, pero esto aumenta conforme al metabolismo y si los hidratos de carbono son la mayor aporte de energía. Su deficiencia origina alteraciones cardiovasculares y neurológicas y entre el 9-80% de los alcohólicos la presentan independientemente del daño hepático¹⁰⁷. Se ha señalado deficiencia subclínica en pacientes con insuficiencia hepática fulminante cuyas alteraciones bioquímicas se corrigieron al administrarse esta vitamina y en enfermedad hepática no alcohólica, aunque en esta última los resultados han sido contradictorios^{108,109}.

Riboflavina: Los requerimientos están en relación a la tasa metabólica en reposo, y varían entre 1.4-1.6 mg/día. Entre el 15-50% de los pacientes alcohólicos presentan deficiencia de esta vitamina, incluso en aquellos sin enfermedad crónica hepática¹¹⁰, aunque los síntomas de hipovitaminosis son poco frecuentes. Es poco lo que se conoce sobre su presencia en enfermedades hepáticas no relacionadas al alcohol, y se ha informado que su deficiencia en estos sujetos es del 4-6%¹⁰⁸.

Niacina: La recomendación oscila entre 15 a 18 mg/día. El ácido nicotínico disminuye los lípidos sanguíneos y previene la elevación de triglicéridos, fosfolípidos y ácidos grasos libres en el plasma, después del consumo de alcohol, aunque en ratas alimentadas con alcohol en forma crónica, se ha observado un aumento en la esteatosis hepática¹¹¹. La deficiencia de niacina en alcohólicos no ha sido constante en todos los estudios^{112,113}. En pacientes con insuficiencia hepática fulminante los niveles de niacina son variables y en hepatopatías no alcohólicas la deficiencia rara vez se encuentra^{108,113}.

Vitamina B-6: La cantidad recomendada varía de 1.6-2 mg/día, pero aumenta si el ingreso proteico es elevado. Se han informado niveles disminuidos entre el 30-50% de los sujetos que abusan del alcohol y que tienen daño hepático leve, pero hasta en el 100% de aquellos que ya presentan cirrosis siendo la respuesta al tratamiento poco satisfactoria, pues los niveles elevados de fosfatasa alcalina hidrolisan el fosfato de piridoxal¹¹⁴. En pacientes con hepatitis viral aguda las concentraciones plasmáticas son normales¹¹⁵, y en insuficiencia hepática fulminante, los valores son variables¹¹³. En hepatopatías no alcohólicas, los valores séricos se encuentran disminuidos¹¹⁶, pero sus valores en tejidos permanecen normales¹¹⁴.

Acido fólico: Se recomiendan 200 mcg diarios en adultos. Es la deficiencia vitamínica más común en alcohólicos, aunque raramente están sintomáticos, y su incidencia ocurre entre el 6-87% de los pacientes¹¹⁷, siendo su deficiencia independiente del daño hepático. En hepatitis viral aguda la excreción urinaria de folato se encuentra aumentada, probablemente por liberación del folato almacenado¹¹⁸. En hepatopatías crónicas no relacionadas al alcohol los valores de folato sérico y en eritrocitos se encuentran disminuidos a menos de una quinta parte del valor normal¹⁰⁸.

Vitamina B-12 : El hígado contiene del 50-90% de las reservas corporales de esta vitamina, y se almacena como 5-deoxiadenosilcobalamina. Sus concentraciones plasmáticas son normales en alcohólicos¹¹⁷, aunque su concentración a nivel del hepatocito se encuentra disminuida¹¹⁹. El alcohol interfiere en la unión de la vitamina B-12 con el factor intrínseco, y puede disminuir la captación *in vivo* de la vitamina. En padecimientos hepáticos no relacionados al alcohol sus concentraciones pueden estar disminuidas¹¹⁸, informándose niveles séricos elevados en pacientes con hepatitis viral y alcohólica, esteatosis hepática, colangitis, absceso hepático, carcinoma metastásico y cirrosis¹²⁰.

Vitamina C: Se sugiere una ingestión entre 30-60 mg diarios. Las concentraciones leucocitarias se encuentran disminuidas en pacientes que abusan del alcohol¹²¹, así como en hepatitis viral aguda, cirrosis biliar primaria, cirrosis criptogénica y carcinoma hepatocelular, sugiriéndose que su deficiencia puede afectar la oxidación microsomal de medicamentos¹²².

Acido pantoténico: Su deficiencia no se ha reconocido en humanos que consumen dietas normales, aunque experimentalmente ocasiona parestesias, cefalea, fatiga, dolor abdominal y vómitos. Sus valores más bajos, se observan en enfermedades hepáticas descompensadas en forma aguda y en alcohólicos¹²³. No existe información en sujetos con alteración hepática no alcohólica.

Biotina: No hay evidencia de deficiencia espontánea en humanos, excepto en aquellos que consumen grandes cantidades de huevo crudo, el cual contiene avidina, que es una glucoproteína que impide la absorción de biotina. Los síntomas incluyen dermatitis, glositis atrófica, hiperestésias, mialgias, anorexia, anemia y alteraciones electrocardiográficas inespecíficas. En alcohólicos los valores plasmáticos están disminuidos, pero no muestran síntomas, y no se dispone de información en sujetos no alcohólicos¹²⁴.

REFERENCIAS

1. Sepúlveda B, Hernández de la Portilla K, Rojas E, Macías JJ. Malnutrition and liver disease in Mexico. *Gastroenterology* 1957;33:249.
2. Chávez A. Estadios del funcionamiento hepático en un grupo de población mal alimentado. *Rev Invest Clin* 1963;15:359-66.
3. Yáñez MA, Palacios M, García D, Uribe M. Estado nutricional de la muestra de la población de pacientes con cirrosis hepática de la clínica de hígado del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". *Rev Gastroenterol Mex* 1986;51:308.
4. Faruk E, Perches A, López F, et al. Valoración de estado nutricional de enfermos con cirrosis hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 1989;54:305
5. Mapes E, García-Tsao G, Robles-Díaz G, et al. Influencia de la nutrición en el daño hepático y pancreático asociado al consumo crónico de alcohol. *Rev Gastroenterol Mex* 1989;54:333.
6. Herrera MF, Hoyos C, Prado E, Orozco H. Efecto de la desnutrición sobre la morbilidad infecciosa en el tratamiento quirúrgico de la hipertensión portal (evaluación prospectiva). *Rev Invest Clin* 1990;43:9-24.
7. Bustamante F, Rodríguez J, Jaimes V, et al. Alteraciones metabólicas en pacientes con cirrosis. *Rev Gastroenterol Mex* 48:305.
8. López Fuerte F, Díaz E, Urrutia R, et al. Hiperinsulinemia en el paciente con cirrosis hepática. *Rev Gastroenterol Mex* 1986;51:308.
9. Zapata L, Campollo O, Mundo F. Hiperglucemia asociada a la aplicación de enemas de lactosa en pacientes con cirrosis y diabetes mellitus. *Rev Gastroenterol Mex* 1984; 49: 305.
10. Hall JC, O'Quigley J, Giles GR, et al. Upper limb anthropometry: the value of measurement variance studies. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2101-2105.
11. Borkan GA, Gerzof G, Robbins AH, et al. Assessment of abdominal fat by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1982;46:537-556.
12. Forbes GB. Conocimientos actuales sobre nutrición. Composición del organismo. 6a edición. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud, 1991.
13. Merli M, Romiti A, Riggio, Capocaccia L. Optimal nutritional indexes in chronic liver disease. *JPEN* 1987;11:130S-134S.
14. Muñoz S. Nutritional therapies in liver disease. *Semin Liver Dis* 1991;11:278-91.
15. Mueller KF, Crosby LO, Oberlander JL, et al. Estimation of fecal nitrogen in patients with liver disease. *JPEN* 1983;7:266-269.
16. Rimola A, Soto R, Bory E, et al. Reticuloendotelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984;4:53-58.
17. O'Keefe SJ, El-Zayadi AR, Carraher TE, et al. Malnutrition and immunocompetence in patients with liver disease. *Lancet* 1980 ;2:615-617.
18. Anonymus. Malnutrition and anergy in liver disorders. *Nutr Rev* 1982;40:105-106.
19. Jeejeebhoy KN, Detsky AS, Baker JP. Assessment of nutritional status *J Parent Enteral Nutr* 1990 (suppl);14:193-196.
20. Ramtred de la M LM, Ize LL, Tapia JJ. Evaluación de la fuerza medida por dinamómetro como prueba diagnóstica de desnutrición. *Rev Gastroenterol Mex* 1984;49:343.
21. Rangel DB, Ize LL. Evaluación de la función muscular por medio de estimulación eléctrica como prueba diagnóstica del paciente desnutrido. *Rev Gastroenterol Mex* 1984;49:333.
22. DiCecco SR, Wieners E, Wiesner RH, et al. Assessment of nutritional status of patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1989;65:95-102.
23. Heymsfield SB, Waki M, Reinus J. Are patients with chronic liver disease hypermetabolic? *Hepatology* 1990;11:502-504.
24. Vermeij CG, Feenstra BWA, Oomen AM, et al. Assessment of energy expenditure by indirect calorimetry in healthy subjects and patients with liver cirrhosis. *J Parent Enteral Nutr* 1991;15:421-425.
25. Devlin JT, Horton ES. Necesidades energéticas. En: Conocimientos actuales sobre nutrición. 6a edición. Washington DC: OPS p-17-24.
26. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, et al. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med* 1984;76:211-212.
27. Simko V, Connell AM, Banks B. Nutritional status in alcoholics with and without liver disease. *Am J Clin Nutr* 1982;35:197-203.
28. Bollet AJ, Owens S. Evaluation of nutritional status of selected hospitalized patients. *Am J Clin Nutr* 1973;26:931-938.
29. Conn HO. A peak at the Child-Turcotte classification. *Hepatology* 1981;1:673-676.

30. Merli M, Riggio O, Romiti A, *et al.* Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology* 1990;12:106-112.
31. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA, *et al.* Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983;72:1821-1832.
32. Dolz C, Raurich JM, Ibáñez J, *et al.* Ascites increase the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991;100:738-44.
33. Müller MJ, Lautz HU, Plagmann B, *et al.* Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: The impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology* 1992;15:782-94.
34. Schneeweiss B, Graninger W, Ferenci P, *et al.* Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. *Hepatology* 1990;11:387-393.
35. Novin D, Robinson K, Culbreth LA, Tordoff MG. Is there a role for the liver in the control of food intake? *Am J Clin Nutr* 1985;42:1050-1062.
36. Smith FR, Henkin RL, Dell RB. Disordered gustatory acuity in liver disease. *Gastroenterology* 1976;70:568-571.
37. Milsom JP, Morgan MY, Sherlock S. Factors affecting plasma amino acid concentrations in control subjects. *Metabolism* 1979;28:313.
38. Hamberg O, Nielsen K, Vilstrup H. Effects of an increase in protein intake on hepatic efficacy for urea synthesis in healthy subjects and in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1992;14:237-243.
39. Calvey H, Davis M, Williams R. Controlled trial of nutritional supplementation, with and without branched amino acid enrichment, in treatment of acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1985;1:141-151.
40. Rocchi M, Cassanelli M, Gibertini P, *et al.* Standard or branched-chain amino acid infusions as short-term nutritional support in liver cirrhosis. *J Parent Enteral Nutr* 1985;9:447-451.
41. Eriksson LS, Conn HO. Branched-chain amino acid in the management of hepatic encephalopathy: Analysis of variants. *Hepatology* 1989;10:228-246.
42. Naylor D, O'Rourke K, Detsky A, Baker J. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A Meta analysis. *Gastroenterology* 1989;97:1033-1044.
43. Fisher J. Branched-chain-enriched amino acid solutions in patients with liver failure: An early example of nutritional pharmacology. *J Parent Enteral Nutr* 1990 (suppl);14:249-256.
44. Weber FL, Bagby BS, Licate L, Kelsen S. Effects of branched-chain amino acids on nitrogen metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990;11:942-950.
45. Muñoz S, Walser M. Utilization of alpha-ketoisocaproate for synthesis of hepatic export proteins and peripheral proteins in normal and cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1986;90:1834-1846.
46. Christie ML, Sack DM, Pomposelli J, Horst D. Enriched branched-chain amino acid formula versus a casein-based supplement in the treatment of cirrhosis. *J Parent Enteral Nutr* 1985;9:671-678.
47. Weber FL, Minco D, Fresard KM, Banwell JG. Effects of vegetable diets on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1985;89:538-544.
48. Uribe M, Márquez MA, García-Ramos G, *et al.* Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with vegetable and animal protein diets. A Controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 1982;27:119-126.
49. Iber FL, Rosen H, Stanley MA, Levenson SM, Chalmers TC. The plasma amino acids in patients with liver failure. *Nutrition* 1993;9:570-578.
50. Schneeweiss B, Pamer J, Ratheiser K, *et al.* Energy metabolism in acute liver failure. *Gastroenterology* 1993; 105:1515-1521.
51. Uribe M, Dibildox M, Malpica S, *et al.* Beneficial effect of vegetable protein diet supplemented with psyllium plantago in patients with hepatic encephalopathy and diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1985;88:901-907.
52. García-Compeán D, Uribe M. Fiber rather than protein determines tolerance to nitrogen load in chronic portal systemic encephalopathy. *Hepatology* 1987;7:1034-1038.
53. Uribe M. Dietary managements of portal systemic encephalopathy. En: *Hepatic Encephalopathy*. HO Conn and Bircher. Eds. Michigan P.Ed. Med Press East Lansing, 1988.
54. Uribe M. Nutrition, diet and hepatic encephalopathy. En: *Hepatic Encephalopathy*. Butterworth R and Layrargues GP. Clifton NJ: The Humana Press, INC, 1989:529-547.
55. Marín E, Uribe M. Treatment of portal systemic encephalopathy standar and new treatments. *Rev Invest Clin* 1990;42(Suppl):141-148.
56. García Compeán D, Rico N, Gil S, *et al.* Las dietas con proteínas derivadas de amaranto son mejor toleradas por el paciente cirrótico con encefalopatía hepática. Estudio prospectivo randomizado a ciegas. *Rev Gastroenterol Mex* 1986;51:307.
57. Uribe M, Conn HO. Dietary management of portal-systemic encephalopathy. En: *Hepatic encephalopathy. Syndromes and therapies*. Conn Harold, Bircher Johannes. Bloomington Illinois: Medi-Ed Press, 1994:331-350.
58. Jenkins DJA, Thorne MJ, Taylor RH, *et al.* Effect of modifying the rate of digestion of a food on the blood glucose, amino acid and endocrine responses in patients with cirrhosis. *Am J Med* 1987;82:223-230.
59. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ* 1989;299:1202-1203.
60. Marchenasi G, Zoli M, Angiolini A, *et al.* Muscle protein breakdown in liver cirrhosis and the role of altered carbohydrate metabolism. *Hepatology* 1981;1:294-299.
61. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepatol* 1989;8:107-114.
62. Taylor R, Heine RJ, Collins J, *et al.* Insulin action in cirrhosis. *Hepatology* 1985;5:65-71.
63. Sherwin RS, Fisher M, Bessoff RS, *et al.* Hyperglucagonemia in cirrhosis: Altered secretion and sensitivity to glucagon. *Gastroenterology* 1978;74:1224-1228.
64. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:616-627.
65. Tsunoda T, Ohnishi K, Tanaka H. Portal hemodynamic responses after oral intake of glucose in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1988;83:398-403.
66. Glynn MJ, Powell-Tuck, Reaveley DA, *et al.* High parenteral nutrition improves portal systemic encephalopathy. *J Parent Enteral Nutr* 1988;12:457-461.
67. Cabré E, Perriago JL, Abad-Lacruz A, *et al.* Polyunsaturated fatty acid deficiency in liver cirrhosis: Its relation to associated protein-energy malnutrition. *Am J Gastroenterol* 1988;83:712-717
68. Muscaritoli M, Cangiano C, Cascino A, *et al.* Exogenous lipid clearance in compensated liver cirrhosis. *J Parent Enteral Nutr* 1986;10:599-603.
69. Ceci F, Muscaritoli M, Cangiano C, *et al.* Effect of exogenous triglyceride infusion on the plasma amino-acid profile in liver cirrhosis. *Clin Nutr* 1988;7:151-156.
70. Augerinos A, Harry D, Bousboulas S, *et al.* The effect of an eucaloric high carbohydrate diet on circulating levels of glucose, fructose and nonesterified fatty acids in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1992;14:78-87.
71. Romijn JA, Endert E, Sauerwein P. Glucose and fat metabolism during short-term starvation in cirrhosis. *Gastroenterology* 1991;100:731-737.
72. Owen E, Mozzoli MA, Reichle FA, *et al.* Hepatic and renal metabolism before and after portasystemic shunts in patients with cirrhosis. *J Clin Invest* 1985;76:1209-1217.
73. Trevisani F, Bernardi M, Arienti V, *et al.* Early and late changes in fasting and absolute plasma amino acids and ammonia after distal splenorenal shunt in cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:329-338.
74. Bode JC, Hanisch P, Henning, *et al.* Hepatic zinc content in patients with various stages of alcoholic liver disease and in patients with chronic active and chronic persistent hepatitis. *Hepatology* 1988;8:1605-1609.
75. Labadie M, Arnaud J, Enkaoua W. Effect of zinc supplementation in alcoholic cirrhosis. Trace elements and electrolytes 1994;11:23-28.
76. Rodríguez F, Poo JL, Filencio JL, *et al.* Zinc dietario, zincuria y zincuria en pacientes cirróticos y sujetos sanos. *Rev Gastroenterol Mex* 1992;57(3):284.
77. Poo JL, Rosas Romero R, Filencio JL, Muñoz-Fuentes R, Zenteno E, Uribe M. Zinc sérico en pacientes cirróticos y en adultos mexicanos

- normales. *Rev Gastroenterol Mex* 1991;56:337.
78. Rodríguez FL, Martín Santana H, Gutiérrez FJZM. Alteraciones en la inmunidad celular, estado de nutrición y déficit de zinc en la cirrosis hepática etílica. *Rev Clin Esp* 1987;180:496-501.
 79. Reding P, Duchateau J, Bataille C, et al. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial. *Lancet* 1984;2: 493-495.
 80. Van der Rijt CCD, Schalm SW, Schat H, et al. Over hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology* 1991;100:1114-1118.
 81. Riggio O, Ariosto F, Merli M, et al. Oral zinc supplementation does not improve, chronic hepatic encephalopathy. Results from a double blind crossover trial. *Dig Dis Sci* 1991;36:1204-1208.
 82. Riggio O, Merli M, Capocaccia L, et al. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:785-789.
 83. McClain CJ, Marsano L, Burk R, Bacon B. Trace elements in liver disease. *Semin Liver Dis* 1991;11:321-339.
 84. Dworkin B, Rosenthal WS, Jankowski RH, et al. Low blood selenium levels in alcoholics with and without advanced liver disease. *Dig Dis Sci* 1985;30:838-844.
 85. Thuluvath PJ, Triger DR. Selenium in chronic liver disease. *J Hepatol* 1992;14:176-182.
 86. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marlis EB. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1977;30:531-538.
 87. Anderson RA, Kozlovsky A. Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr* 1985;41:1177-1183.
 88. Vierling JM: Copper metabolism. In *Current hepatology: An update in science and practice*. AASLD-Postgraduate course. Chicago, 1988:132-143.
 89. Bacon BR. Mechanisms of hepatotoxicity in metal storage diseases. In: *Current Hepatology- An Update on science and practice*. AASLD postgraduate course. Chicago, 1988.
 90. Rude RK, Singer FR. Magnesium deficiency and excess. *Ann Rev Med* 1981;32:245-259.
 91. Haynes RC: Agents affecting calcification: calcium, parathyroid hormone, calcitonin, vitamin D, and other compounds. En: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P eds. *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990:1497-1522.
 92. Nichols GM, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis: Pathogenesis and clinical features of a common disease. *Am J Gastroenterol* 1989;84:851-862.
 93. Bacon BR, Britton RS. The pathology of hepatic iron overload: A free radical-mediated process? *Hepatology* 1990;11:127-137.
 94. Houghlum K, Brenner DA, Chojkier M. α -1 (I) gene expression in cultured human fibroblasts. Modulation of constitutive collagen gene expression by lipid peroxidation. *J Clin Invest* 1991;87:2230-235.
 95. Chapman RW, Morgan MY, Laulicht M, Hofflorand AV, Sherlock S. Hepatic iron stores and markers on iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 1982;27:909-916.
 96. Chapman RW, Morgan MY, Boss AM, Sherlock S. Acute and chronic effects of alcohol on iron absorption. *Dig Dis Sci* 1983;28:321-327.
 97. Pietro J, Barry M, Sherlock S. Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver disease. *Gastroenterology* 1975;68:525-533.
 98. Leo MA, Lieber CS. Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury. *N Eng J Med* 1982;307:597-600.
 99. Bell H, Nilsson A, Norum KR, Pedersen RB, Rakneurd N, Rasmussen M. Retinol and retinyl esters in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1989 8:26-31.
 100. Walt RP, Kemp CM, Lyness L, Bird AD, Sherlock S. Vitamin A treatment for night blindness in primary biliary cirrhosis. *BMJ* 1984;288:1030-1031.
 101. Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL. Evaluation of vitamin E toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990;52:183-202.
 102. Muñoz S, Heubi JE, Balistreri WF, Maddrey WC. Vitamin E deficiency in primary biliary cirrhosis: gastrointestinal malabsorption, frequency and relationship to other lipid soluble vitamins. *Hepatology* 1989;9:525-531.
 103. Mobarhan SA, Russell RM, Recker R, Posner DB, Iber FL, Miller P. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: a comparison of the effect of vitamin D-2 25-hydroxvitamin D, or supportive treatment. *Hepatology* 1984;4:266-273.
 104. Drake Jr, Fitch CD. Status of vitamin E as an erythropoietic factor. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2386-2390.
 105. Sokol RJ: Vitamin E deficiency and neurologic disease. *Ann Rev Nutr* 1988;8:351-373.
 106. von Herbay A, de Groot H, Hegi U, et al. Low vitamin E content in plasma of patients with alcoholic liver disease, hemochromatosis and Wilson's disease. *J Hepatol* 1994;20:41-46.
 107. Graudal N, Torp-Pedersen K, Bonde J, et al. The influence of hepatic insufficiency due to alcoholic cirrhosis on the erythrocyte transketolase activity (EKTA). *Liver* 1987;7:91-95.
 108. Morgan AG, Kelleher J, Walker BE, Losowsky MS. Nutrition in cryptogenic cirrhosis and chronic aggressive hepatitis. *Gut* 1976;17:113-118.
 109. Rossouw JE, Labadarios D, Krasner N, Davis M, Williams R. Red blood cell transketolase activity and the effect of thiamine supplementation in patients with chronic liver disease. *Scan J Gastro* 1978;13:133.
 110. Rosenthal WS, Adham NF, Lopez R, Cooperman JM. Riboflavin deficiency in complicated chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr* 1973;26:858-860.
 111. Sorrell MF, Baker H, Tuma DJ, Frank O, Barak AJ. Potentiation of ethanol fatty liver in rats by chronic administration of nicotinic acid. *Biochim Biophys Acta* 1976;450:231-238.
 112. Fennelly J, Frank O, Baker H, Leevy CM. Peripheral neuropathy of the alcoholic. *BMJ* 1964;2:1290-1292.
 113. Rossouw JE, Labadarios D, Davis M, Williams R. Water soluble vitamins in severe liver disease. *S Afr Med J* 1978;54:183.
 114. Henderson JM, Codner MA, Hollins B, Kutner MH, Merrill AH. The fasting B6 vitamin profile and response to a pyridoxine load in normal and cirrhotic subjects. *Hepatology* 1986;6:464-471.
 115. Mitchell D, Wagner C, Store WJ, Wilkinson GR, Schencker S. Abnormal regulation of plasma pyridoxal 5' phosphate in patients with liver disease. *Gastroenterology* 1976;70(abstr):988.
 116. Zaman SN, Tredger JM, Johnson DJ, Williams R. Vitamin B-6 concentrations in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *BMJ* 1986;293:175.
 117. Gimsing P, Melgaard B, Andersen K, Vilstrup H, Hippe E. Vitamin B-12 and folate function in chronic alcoholic men with peripheral neuropathy and encephalopathy. *J Nutr* 1989;119:416-424.
 118. Tamura T, Stokstad ELR. Increased folate excretion in acute hepatitis. *Am J Clin Nutr* 1977;30:1378-1379.
 119. Baker H, Frank O, Ziffer H, Goldberg S, Leevy CM, Sobotka H. Effect of hepatic disease in liver B complex vitamin titers. *Am J Clin Nutr* 1964;14:1-6.
 120. Baker H, Frank O, DeAngelis B. Plasma vitamin B-12 titres as indicators of disease severity and mortality of patients with alcoholic hepatitis. *Alcohol Alcohol* 1987;22:1-5.
 121. Mills PR, Shenkin A, Anthony RS, et al. Assessment of nutritional status and in vivo immune responses in alcoholic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1983;38:849-859.
 122. Beattie AR, Sherlock S. Ascorbic acid deficiency in liver disease. *Gut* 1976;17:571-575.
 123. Leevy CM, Thompson A, Baker H. Vitamins and liver injury. *Am J Clin Nutr* 1970;23:493-498.
 124. Gillis J, Murphy FR, Boxal LBH, Pencharz PB. Biotin deficiency in a child long term NPT. *J Parent Enteral Nutr* 1982;6:308-310.