



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina

**RELACIÓN ENTRE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA,
CALIDAD DE VIDA Y PROTEÍNAS DE LA DIETA EN
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA**

Memoria presentada por

Iñigo Les Bujanda

para la obtención del título de Doctor en Medicina

Trabajo realizado bajo la dirección del **Dr. Joan Córdoba Cardona**

“Sorprenderse, extrañarse, es comenzar a entender”

José Ortega y Gasset

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido especialmente complicado por las circunstancias y por las distancias. Desde el día en que inauguramos oficialmente el proyecto (fue un sábado a las 8h00 a.m.), nuestras vidas pasarían a ser un poco diferentes. Como en cualquier cambio, la adaptación depende de varios factores, entre ellos las circunstancias y las distancias mencionadas.

Por eso, reconozco que mi forma de sacar adelante *todo esto* no pasará a la historia como un modelo de entereza. Sí que ha habido una buena dosis de obstinación, en ocasiones cercana al descalabro, pero la obstinación nada tiene que ver con la entereza.

No me queda otra opción, en consecuencia, que agradecer a las personas que se han visto envueltas en este proceso, que ha llevado a que estas líneas sean escritas y, tal vez, leídas.

En primer lugar, me acuerdo de los pacientes que han confiado en nosotros. Todos ellos son irrepetibles, cada uno a su manera, y algunos entrañables. Cuando digo pacientes, quiero decir también familiares, quienes a menudo facilitan el entendimiento entre médicos y pacientes.

No son muchos pero sí muy influyentes los médicos que se cruzan en nuestro camino y que nos sirven de referencia. Querría dar las gracias al jefe de Medicina Interna, Dr. Jaime Guardia, por haber creado la escuela en la que muchos nos reconocemos. También al jefe de Hepatología, Dr. Rafael Esteban, por transmitirnos su actitud apasionada por la Medicina. Recuerdo esa pequeña gran familia de internistas, a todas luces memorable: Joan Córdoba, Lluís Viladomiu, Víctor Vargas, María Buti, Juan Ignacio Esteban, Antonio González, Joan Genescà, Lluís Castells, Beatriz Mínguez. Y después, otros grandes médicos a los que procuré descaradamente robar buenas ideas: Óscar Len, Ferrán Martínez Valle, Segundo Buján, Albert Selva, Manel Crespo, Pep Fernández Cortijo, Carmen Alemán, Luis Sánchez.

Gracias también al personal de Enfermería del Servicio de Medicina Interna-Hepatología. En especial, a la supervisora, María Vila, y a Pilar Tena, por su excepcional visión de su profesión y por su trabajo en equipo.

Mis compañeros de residencia y posteriormente de los primeros años de adjunto también me han marcado. Me han enseñado muchas lecciones y no solamente médicas. En especial, Rita García y Salvador Augustin, a los que agradezco el “buen rollo” que ha habido en todo momento en el servicio. Gracias también a otros compañeros espectaculares: Gisela Funalleras, Ramón Rey, David Lacasta, Raquel Delgado, Xavi Gimeno, Sunil Lakhwani, Nuria Fernández de Hidalgo, Oriol Mitjà... A todos nosotros y a nuestros antepasados médicos nos une el honor de haber formado parte de la peor guardia de la historia de la medicina, según algunos expertos.

Qué decir de las personas que han participado directamente en los estudios. Guillermo Cárdenas (Guille) es sencillamente alguien que no nos merecemos. Su predecesora Pilar Gómez ya había puesto el listón muy alto. En cuanto a Montse Flavià, su entrega y su sentido del humor han hecho posible que esto termine bien. Esa mirada diferente del mundo por Eduardo Doval nos ha permitido abrir puertas desconocidas para los médicos. Por su carácter contestatario, ha valido la pena tener en el equipo a Judith, aún asumiendo los riesgos. Otras personas que han colaborado en este proyecto trabajaban en nuestro propio hospital, como Mercè Planas o Carlos Jacas, o en otros centros, como Mercedes Vergara, Germán Soriano y Carmen Vila. Sin ellos esta historia no habría sido posible.

El director de todo este proyecto ha sido Joan Córdoba, por lo que si hay alguna pega podéis hablar con él. Como nos ha llevado un cierto tiempo terminarlo, también nos hemos hecho buenos amigos, lo cual siempre ayuda. Han surgido dificultades, claro está, pero Joan tiene una gran capacidad para dirigir a mucha gente, muy dispersa y hacerlo con alta efectividad. Su visión lúdica de la vida, la profesión y la ciencia es el mejor estímulo para los que venimos por detrás.

Mientras estábamos ocupados en asuntos importantes, la vida iba transcurriendo. La ilusión de mis abuelas por verme convertido en su doctor (no se me ocurre un estímulo mejor para superarme) se ha cumplido, aunque me he hecho esperar. Mis padres, Pedro Mari y Mari Carmen, no dudaron de que *lo iba a conseguir*. Seguro que mis hermanos Javier y Pedro también habrían apostado por mí, lo cual es muy meritorio por su parte. Imanol y Raquel mostraron una hospitalidad inusual en nuestros tiempos, sin la que esta tesis se habría retrasado todavía más. Mi regreso a Pamplona, cargado de montones de datos, estuvo atemperado por Sebas y con el paso de los días por Delia. Mientras tanto, Nagore ponía tierra de por medio, pero seguíamos compartiendo la ilusión por aprender. Luego vinieron Bilbao y la carretera, pero esa es otra historia.

Está claro que todo esto no habría ocurrido sin ti, Virginia, o al menos no del mismo modo. El sol no habría dejado de salir ni de ponerse, pero habría sido demasiado diferente. Ha resultado tan divertido hasta este punto que lo que más deseamos es seguir estando juntos. Muchas gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	<u>Página</u>
1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	11
1.1. LA CIRROSIS HEPÁTICA	13
Concepto	15
Importancia epidemiológica de la cirrosis	15
Historia natural y estadíos de la cirrosis	16
1.2. LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	19
Concepto	21
Fisiopatología	21
Clasificación y manifestaciones clínicas	24
Encefalopatía hepática episódica o aguda	24
Encefalopatía hepática persistente o crónica	26
Encefalopatía hepática mínima o subclínica	27
1.3. LA CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE CON CIRROSIS	29
Concepto	31
Importancia de la calidad de vida en la cirrosis	31
Instrumentos de medición de la calidad de vida: los cuestionarios	32
Factores relacionados con la calidad de vida en la cirrosis	33
1.4. LA NUTRICIÓN EN EL PACIENTE CON CIRROSIS	35
Importancia de la nutrición en la cirrosis y la encefalopatía hepática	37
Requerimientos proteicos en la cirrosis	37
Requerimientos proteicos en la encefalopatía hepática	38
El papel de los aminoácidos ramificados en la cirrosis	40

2. <u>ESTUDIO 1: LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA AFECTA LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CIRROSIS</u>	43
Hipótesis	45
Objetivos	45
Métodos	46
Análisis estadístico	50
Resultados	51
3. <u>ESTUDIO 2: EFECTO DE LOS AMINOÁCIDOS RAMIFICADOS EN PACIENTES CON CIRROSIS Y ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA PREVIA</u>	59
Hipótesis	61
Objetivos	61
Métodos	62
Análisis estadístico y cálculo de la muestra	67
Resultados	69
4. <u>DISCUSIÓN</u>	79
5. <u>CONCLUSIONES</u>	91
6. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	95
7. <u>ANEXOS</u>	105
Versión española del <i>Medical Outcomes Study Form (SF-36)</i>	107
Versión española del <i>Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)</i>	113
“ <i>Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors</i> ”	119
“ <i>Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy. A randomized study</i> ”	127

1. INTRODUCCIÓN

1.1 LA CIRROSIS HEPÁTICA

Concepto

La cirrosis hepática se define como el estadio final de un proceso de fibrosis progresiva secundaria a un daño hepático crónico, que se caracteriza por la distorsión de la arquitectura del hígado y la formación de nódulos de regeneración, lo que puede resultar en el desarrollo de hipertensión portal e insuficiencia hepatocelular.

En la práctica, el diagnóstico de cirrosis se establece sobre la base de una biopsia hepática compatible, con el hallazgo de nódulos de regeneración, o bien por la combinación de datos clínicos (estigmas de cirrosis), analíticos (coagulopatía, hiperbilirrubinemia...) y radiológicos (morfología heterogénea o nodular, circulación colateral...) que sean compatibles con esta enfermedad.

Importancia epidemiológica de la cirrosis

Aunque se desconoce con exactitud, se ha estimado que la prevalencia de la cirrosis hepática es de 0,15% en la población general¹. En países occidentales, esta enfermedad es la causa de más de 25000 defunciones y de 373000 ingresos hospitalarios al año². En el 2006, la cirrosis fue la 12ª causa de muerte en Estados Unidos³.

Sin embargo, existen varios factores que inducen a pensar que la prevalencia de la cirrosis sea mayor de lo que se conoce⁴. Por un lado, hay causas de enfermedad hepática, como la esteatohepatitis o las infecciones crónicas por virus B y C, que pueden estar infradiagnosticadas, especialmente en determinadas áreas geográficas. Por otro lado, hay que considerar que la cirrosis en su fase compensada permanece indetectable durante largos periodos de tiempo, por lo que su prevalencia puede estar infraestimada.

Historia natural y estadios de la cirrosis

La evolución de la cirrosis se caracteriza por una fase asintomática, denominada “cirrosis compensada”, seguida de una fase rápidamente progresiva definida por el desarrollo de complicaciones derivadas de la hipertensión portal y de la insuficiencia hepática, conocida como “cirrosis descompensada” (Figura 1). En la fase de cirrosis compensada, la presión portal suele ser inferior al umbral de desarrollo de varices gastro-esofágicas y ascitis. Este umbral es conocido como hipertensión portal clínicamente significativa. Conforme la enfermedad hepática avanza, la hipertensión portal aumenta y la función hepática disminuye, lo que da lugar al desarrollo de ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática e ictericia. La aparición de cualquiera de estas manifestaciones marca la transición entre la fase compensada y la fase descompensada de la cirrosis.

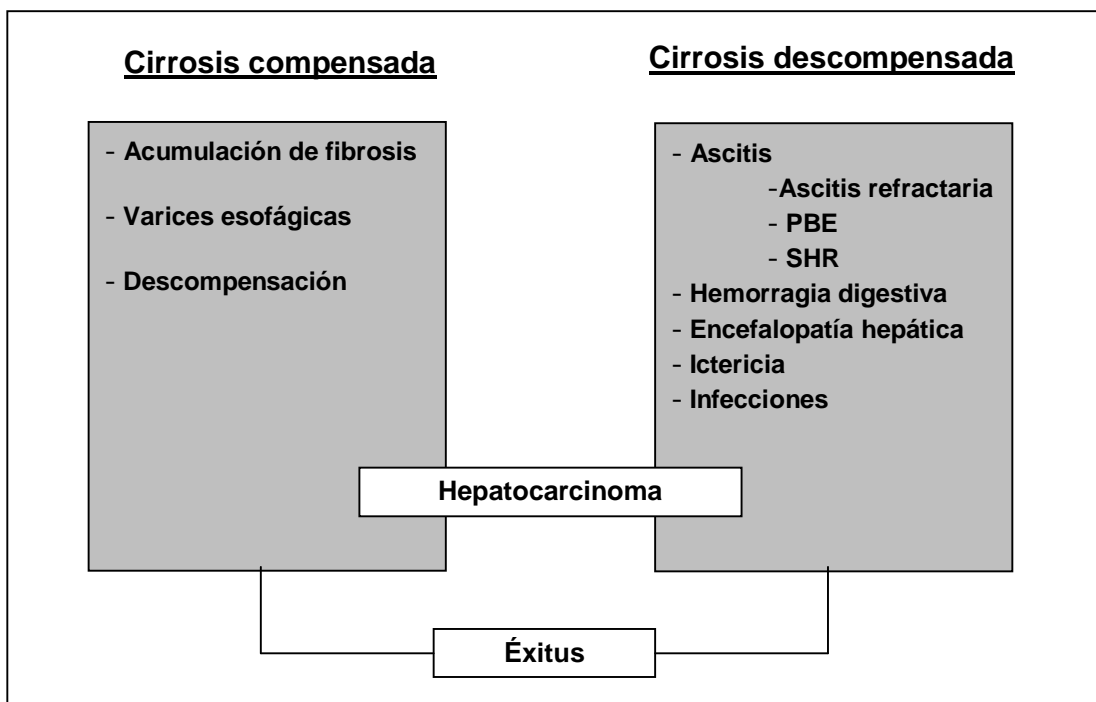


Figura 1: Historia natural de la cirrosis hepática.

Abreviaturas: PBE, peritonitis bacteriana espontánea; SHR, síndrome hepatorenal.

En la práctica, el estadio de la cirrosis se clasifica según las escalas de función hepática. La escala más utilizada es la clasificación de Child-Pugh⁵ (Tabla 1), que permite establecer una estratificación de la gravedad, el riesgo quirúrgico y el pronóstico global. Asimismo, la escala MELD⁶ (Tabla 1) es un índice pronóstico de la cirrosis en su fase avanzada, que se ha aplicado principalmente en la priorización de pacientes candidatos a trasplante hepático.

La encefalopatía hepática, que está incluida dentro de la clasificación de Child-Pugh, es una de las complicaciones mayores de la cirrosis. En pacientes con cirrosis compensada, la incidencia de encefalopatía hepática es de 2-3% al año⁷. El desarrollo de encefalopatía hepática indica una enfermedad hepática avanzada, y se asocia a un peor pronóstico⁸.

Clasificación de Child-Pugh			
	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina	< 2 mg/dL	2-3 mg/dL	> 3 mg/dL
Albúmina	> 3,5 mg/dL	2,8-3,5 mg/dL	< 2,8 mg/dL
Protrombina	> 50% INR < 1,7	30-50% 1,7-2,3	< 30% > 2,3
Ascitis	No	Leve	Moderada-grave o con diuréticos
Encefalopatía hepática	No	Grados I-II	Grados III-IV

Índice MELD
MELD = 9,6 x [Ln creatinina (mg/dL)] + 3,8 [Ln bilirrubina (mg/dL)] + 11,2 [Ln INR] + 6,4

Tabla 1: Clasificación de Child-Pugh e índice MELD.
 Abreviaturas: INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-stage Liver Disease; Ln, logaritmo neperiano.
 Nota: Child A: ≤ 6 puntos; Child B: 7-9 puntos; Child C: ≥ 10 puntos.

1.2. LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Concepto

La encefalopatía hepática es un síndrome clínico caracterizado por un amplio espectro de alteraciones neuropsiquiátricas y neuromusculares secundarias a la disminución en la capacidad de detoxificación hepática por insuficiencia hepatocelular y/o al paso de sustancias neurotóxicas a la circulación sistémica a través de colaterales porto-sistémicas⁹. Clásicamente, se ha considerado que una característica fundamental de este cuadro es su carácter reversible mediante tratamiento, que se basa en la mejoría de la función hepática, la corrección de los factores desencadenantes, la reducción de la absorción del amonio, la oclusión de las comunicaciones porto-sistémicas de gran calibre y la aplicación de medidas nutricionales¹⁰. Sin embargo, cada vez existen más datos que apoyan que este síndrome se asocia a secuelas neuropsicológicas persistentes en pacientes con cirrosis.

Fisiopatología

El principal mecanismo fisiopatológico de la encefalopatía hepática es la exposición del sistema nervioso central a sustancias neurotóxicas que no pueden ser eliminadas por el hígado¹¹. El efecto último de estas neurotoxinas es la alteración de los procesos de neurotransmisión y la producción de edema cerebral. En pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática, este mecanismo se acompaña habitualmente de factores desencadenantes, que dan lugar a un incremento de la concentración de estas toxinas o bien potencian sus efectos negativos en el sistema nervioso central.

El amonio sigue siendo considerado el protagonista principal en la fisiopatología de la encefalopatía hepática. Esta molécula se produce en su mayor parte por la flora bacteriana del colon a partir de sustancias nitrogenadas¹². Existen varios datos que apoyan el papel patogénico del amonio:

1. La concentración de amonio en sangre portal es elevada y se ha comprobado un alto grado de extracción hepática (90%)¹³.

2. La concentración de amonio está elevada en la circulación sistémica y en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con encefalopatía hepática¹⁴.
3. Los tratamientos que disminuyen el amonio plasmático mejoran también la encefalopatía hepática¹¹.
4. El mecanismo de acción de diversos factores precipitantes se explica por un incremento de los niveles de amonio plasmático, a la vez que se puede comprobar su reducción a medida que estos factores se corrigen¹⁵.

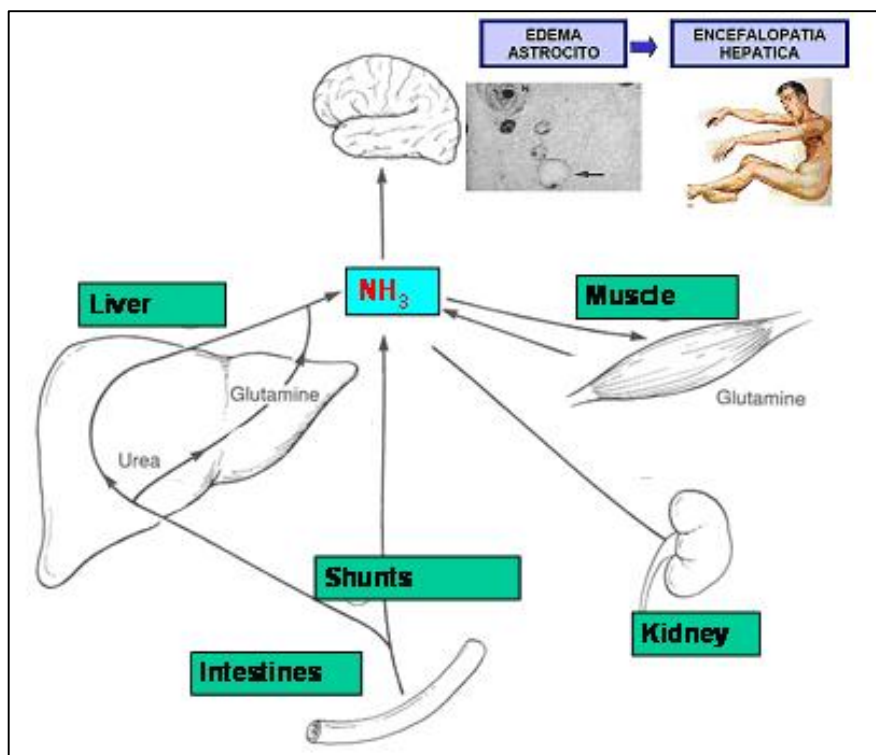


Figura 2: Papel del amonio en la fisiopatología de la encefalopatía hepática. Participación de diversos órganos en la producción y eliminación del amonio.

Sin embargo, no existe una buena correlación entre los niveles plasmáticos de amonio y el grado de encefalopatía hepática. Este hecho puede explicarse por diferencias en la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica al amonio. Otra explicación alternativa es la participación de diversos sistemas, como el riñón y el músculo, en la producción y eliminación de esta sustancia (Figura 2). Se ha observado que el músculo es un órgano que elimina gran cantidad del amonio generado en el lecho portal, incluso más que el hígado

afecto de cirrosis¹⁶. Por tanto, es importante evitar el catabolismo proteico y la pérdida de masa muscular en pacientes con encefalopatía hepática. Asimismo, como se explicará más adelante, la intervención nutricional en estos pacientes tiene que asegurar un balance nitrogenado estable.

En los últimos años, diversos estudios experimentales han permitido conocer mejor las alteraciones de la función cerebral inducidas por el amonio y otras sustancias neurotóxicas. Un aspecto novedoso ha sido la hipótesis de que la encefalopatía hepática es la consecuencia de un incremento de agua en los astrocitos (edema astrocitario)^{17, 18}. Dicha hipótesis estaría apoyada por el hallazgo reciente de alteraciones compatibles con edema cerebral en pacientes con cirrosis mediante pruebas de neuroimagen (Figura 3). Se considera que el edema cerebral puede ser secundario a un incremento de los niveles de glutamina, que es el producto derivado del metabolismo del amonio en los astrocitos^{19, 20}. Algunas situaciones frecuentes en la cirrosis, como la hiponatremia, pueden incrementar el edema cerebral al disminuir la capacidad de compensación osmótica en caso de una sobrecarga de amonio²¹.

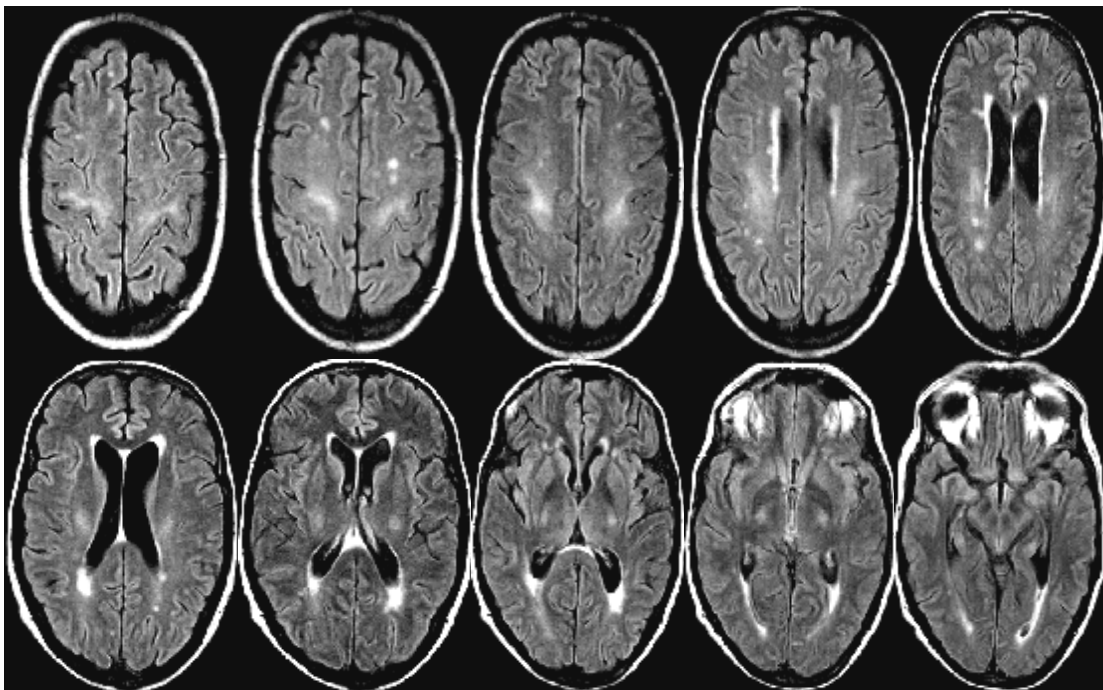


Figura 3: Resonancia magnética cerebral con secuencia T2-FLAIR.

Resonancia magnética cerebral obtenida con secuencia T2-FLAIR que muestra un incremento de la señal a lo largo de la vía córtico-espinal, que corresponde a la primera motoneurona de la vía motora voluntaria. La hiperintensidad en la vía córtico-espinal supone un aumento del edema cerebral. Córdoba J et al. *Hepatology* 2003;38:1026-1033.

Clasificación y manifestaciones clínicas

La encefalopatía hepática se clasifica en función de la enfermedad que la produce⁹:

1. Insuficiencia hepática aguda grave (encefalopatía hepática tipo A).
2. By-pass porto-sistémicos congénitos o adquiridos, en ausencia de enfermedad hepática intrínseca (encefalopatía tipo B).
3. Cirrosis hepática (encefalopatía tipo C).

Las manifestaciones clínicas de la encefalopatía hepática son diversas y consisten en alteraciones de la conciencia, conducta, carácter y función neuromuscular. El grado y el tipo de las manifestaciones neurológicas son característicamente fluctuantes, en especial en el episodio agudo. Dentro de la encefalopatía hepática asociada a cirrosis (encefalopatía tipo C), existen tres formas clínicas claramente diferenciadas: a) encefalopatía episódica o aguda, b) encefalopatía persistente o crónica y c) encefalopatía mínima o subclínica. Estas formas clínicas no son excluyentes, sino que pueden aparecer en momentos distintos del curso de la cirrosis en un mismo paciente.

Encefalopatía hepática episódica o aguda

La encefalopatía hepática episódica es la forma más frecuente de presentación. Se suele observar en pacientes con cirrosis hepática en el contexto de un proceso intercurrente que desencadena la encefalopatía. Sus manifestaciones clínicas, característicamente fluctuantes en el tiempo, corresponden a las de un síndrome confusional agudo. El cuadro clínico abarca un amplio abanico de síntomas y signos relacionados con el nivel de conciencia, las funciones intelectual y neuromuscular, el comportamiento y el ciclo del sueño. La desorientación témporo-espacial es frecuente, y puede acompañarse de trastornos del comportamiento. En ocasiones, predomina la ideación delirante con síntomas paranoicos, hipomaníacos, alucinatorios o megalomaníacos²².

Entre los cambios neuromusculares, el *flapping tremor* o asterixis es el más frecuente y característico. Para su exploración, se indica al paciente que coloque las manos en hiperflexión dorsal, con los dedos extendidos y separados, posición en la que se observan movimientos irregulares y desordenados de flexión y extensión en las articulaciones de la muñeca y metacarpo-falángicas. Estos movimientos responden a pérdidas momentáneas del tono postural, que indican incapacidad de mantener la actitud. La asterixis puede también observarse en los pies, en la lengua y, en casos extremos, en cualquier otro músculo sometido a tensión. Este signo, aunque muy característico, no es patognomónico de la encefalopatía hepática, ya que puede observarse también en otras encefalopatías metabólicas (hipercapnia, uremia) o tóxicas (intoxicación por opiáceos). Otras manifestaciones neuromusculares frecuentes son la presencia de hiperreflexia, temblor intencional, disartria o ataxia. Es frecuente también la presencia de signo de Babinski.

Estadío	Criterios de West Haven
0	No se detecta ninguna alteración
1	Alteración leve del nivel de conciencia Euforia o ansiedad Alteración leve de la atención Alteración en la capacidad de sumar
2	Letargia o apatía Mínima desorientación en tiempo o espacio Cambios en la personalidad Comportamiento inapropiado Alteración en la capacidad de restar
3	Desde somnolencia a estupor, pero con respuesta a estímulos Confusión Gran desorientación
4	Coma (ausencia de respuesta a estímulos verbales o dolorosos)

Tabla 2: Escala de West-Haven para la valoración clínica del estado mental en la encefalopatía hepática.

En los casos de encefalopatía más graves, los reflejos osteo-tendinosos, exaltados en fases iniciales, pueden estar hipoactivos o abolidos. Asimismo, conforme aumenta el grado de encefalopatía, la asterixis desaparece o no es valorable, y pueden observarse midriasis y movimientos oculares erráticos. En ocasiones, pueden aparecer también crisis comiciales. El coma hepático es el grado extremo de la encefalopatía hepática (Tabla 2).

Encefalopatía hepática persistente o crónica

Este tipo de encefalopatía es propia de pacientes con extensas comunicaciones porto-sistémicas espontáneas o quirúrgicas. En pacientes con cirrosis, se produce como consecuencia de la permeabilización de colaterales de gran calibre por efecto de la hipertensión portal. Es importante sospechar esta forma clínica en el caso de pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de encefalopatía hepática, pero que conservan una función hepatocelular relativamente correcta o que no tienen ascitis. Su principal mecanismo fisiopatológico es el paso directo de amonio a la circulación sistémica (hiperamoniemia) a través de estas comunicaciones, por lo que se ha llamado también “encefalopatía porto-sistémica”. Se ha comprobado que la oclusión de estos shunts porto-sistémicos produce una mejoría significativa de la encefalopatía hepática²⁰.

En esta forma de encefalopatía, los síntomas predominantes son la disminución de la atención, la apraxia, la desorientación y la pérdida de capacidad intelectual. También puede aparecer un síndrome parkinsoniano caracterizado por bradicinesia y rigidez, mientras que el temblor es raro. Estas manifestaciones se instauran de manera lenta y progresiva, con posibles exacerbaciones, a menudo sin factores precipitantes. Su curso es crónico y rebelde al tratamiento farmacológico, ya sea en forma de episodios muy frecuentes de encefalopatía separados por otros de normalidad neurológica (encefalopatía crónica recurrente) o de un estado de encefalopatía permanente (encefalopatía crónica persistente). En algunos casos, puede desarrollarse parálisis espástica sin alteración sensitiva ni esfinteriana, por desmielinización

de los cordones laterales de la médula (mielopatía hepática o porto-sistémica)²³.

Encefalopatía hepática mínima o subclínica

La encefalopatía hepática mínima se define como un trastorno neuropsiquiátrico subclínico que aparece en pacientes con cirrosis por insuficiencia hepática o presencia de colaterales porto-sistémicas, y que se caracteriza por la normalidad en la exploración física convencional, pero con detección de alteraciones neuropsicológicas mediante exploraciones complementarias (pruebas neuropsicológicas o neurofisiológicas). Por definición, la encefalopatía hepática mínima no es percibida por el médico, sino que requiere la aplicación de estas exploraciones para su diagnóstico (Tabla 3).

Encefalopatía Hepática Mínima
<ol style="list-style-type: none">1. Demostración de una enfermedad que cause EH mínima:<ul style="list-style-type: none">○ Cirrosis○ Otras: colaterales portosistémicas, trombosis portal2. Estado mental normal en la exploración física3. Ausencia de signos de encefalopatía hepática clínica: disartria, ataxia, asterixis, desorientación, claro enlentecimiento en el procesamiento mental4. Documentación de una alteración neurológica mediante:<ul style="list-style-type: none">○ Valoración neuropsicológica formal○ Batería corta de tests neuropsicológicos○ Pruebas neurofisiológicas (EEG, PE)5. Exclusión de otras enfermedades que pueden causar dicho trastorno neuropsicológico<ul style="list-style-type: none">○ Trabajos de investigación: exclusión de participantes con factores de confusión (alcoholismo activo, alteración visual, comorbilidades...)○ Práctica clínica: valoración de los factores de confusión

Tabla 3: Criterios diagnósticos de la encefalopatía hepática mínima
Abreviaturas: EH, encefalopatía hepática; EEG, electroencefalograma; PE, potenciales evocados.

Se ha observado que la prevalencia de encefalopatía hepática mínima varía según el grado de disfunción hepática. Mientras que en pacientes con función hepatocelular conservada (Child-Pugh A) la prevalencia es baja (<15%), hasta el 50% de pacientes con insuficiencia hepática avanzada

pueden presentar esta complicación²⁴. Además del deterioro de la función hepática, otros factores que aumentan el riesgo de encefalopatía hepática mínima son la edad²⁵, el consumo crónico de alcohol²⁴, las derivaciones porto-sistémicas transyugulares o quirúrgicas²⁶, el antecedente previo de encefalopatía hepática clínica y la existencia de varices esofágicas²⁴.

Desde el punto de vista neuropsicológico, la encefalopatía hepática mínima corresponde a un patrón de disfunción cognitiva de tipo subcortical²⁷. Clínicamente, se caracteriza por una alteración predominante de la capacidad de atención, un enlentecimiento en la velocidad de procesar información y un deterioro de la actividad motora fina²⁸. Como se explicará, las pruebas neuropsicológicas y neurofisiológicas dirigidas al diagnóstico de encefalopatía hepática mínima son eficaces para detectar estos déficits.

El diagnóstico de esta forma de encefalopatía hepática tiene un valor clínico, puesto que el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática episódica (por tanto, manifiesta) es mayor en pacientes con encefalopatía hepática mínima (56% vs. 8% en 3 años)²⁹. Además, este diagnóstico tiene un valor pronóstico, ya que los pacientes con encefalopatía hepática mínima y alteración del test de sobrecarga oral de glutamina presentan una supervivencia menor^{30, 31}. Estos datos han llevado a algunos autores a proponer la encefalopatía hepática mínima como criterio de indicación de trasplante hepático.

Además, la interferencia de la encefalopatía hepática mínima en las actividades cotidianas del paciente provoca una disminución de su calidad de vida^{32, 33}. No obstante, son escasos los estudios que han evaluado el efecto de la encefalopatía hepática mínima sobre la calidad de vida de los pacientes con cirrosis³⁴. Recientemente se ha demostrado que los pacientes con encefalopatía hepática mínima que son tratados con lactulosa mejoran sus resultados en las pruebas neuropsicológicas y en los cuestionarios de calidad de vida³⁵.

1.3. LA CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE CON CIRROSIS

Concepto

La calidad de vida relacionada con la salud es la forma en que un paciente está afectado en el aspecto físico, emocional y social por una enfermedad o por su tratamiento. Se trata de un concepto subjetivo, ya que la calidad de vida es algo que percibe el paciente, y multidimensional, ya que se refiere también a aspectos no exclusivos de la enfermedad, como por ejemplo el ámbito social y familiar.

Importancia de la calidad de vida en la cirrosis

La calidad de vida es un objetivo de importancia creciente en el manejo de los pacientes con cirrosis. Es un hecho bien documentado que los pacientes con cirrosis tienen una calidad de vida peor que la población general^{36, 37}. Además, existe una correlación entre el deterioro de la calidad de vida y los índices de función hepática (Child-Pugh, MELD). Es decir, la calidad de vida empeora a medida que la enfermedad hepática progresa^{36, 38-40}. Sin embargo, una cuestión práctica es si la calidad de vida depende sólo del grado de insuficiencia hepática o si alguno de los componentes de los índices de función hepática influye de forma directa sobre la misma.

Con la incorporación de nuevos tratamientos eficaces para las complicaciones mayores de la cirrosis, se ha producido una mejoría evidente en la supervivencia de esta enfermedad⁴¹. En la actualidad, los pacientes con cirrosis descompensada tienen más posibilidades de convertirse en candidatos a un trasplante hepático. Sin embargo, los criterios de priorización del trasplante no están basados en la calidad de vida sino en el riesgo de mortalidad. De hecho, el índice que habitualmente se utiliza para priorizar el trasplante (índice MELD⁶) no es un buen indicador de la calidad de vida⁴². Además, existe un porcentaje significativo de pacientes que no son candidatos a trasplante hepático y que también tienen una calidad de vida disminuida⁴³.

Instrumentos de medición de la calidad de vida: los cuestionarios

La calidad de vida relacionada con la salud es una variable difícil de medir debido a que tiene un componente subjetivo y a que afecta a aspectos muy diversos del bienestar de los pacientes. Los instrumentos con los que se cuantifica la calidad de vida son los cuestionarios. Existen diversos cuestionarios validados, que se clasifican en función del tipo de individuos (población sana, pacientes) al que se aplican:

1. Cuestionarios genéricos de estado de salud: son aplicables a todas las poblaciones e individuos con o sin enfermedad. Permiten establecer comparaciones entre diversos grupos, como individuos sanos y con enfermedad, o como grupos con diferente edad.

Un ejemplo de cuestionario genérico de salud es el *Medical Outcomes Study Form (SF-36)*⁴⁴, que consta de 36 ítems distribuidos en 8 dominios que puntúan de 0 a 100 (ver Anexos, página 90). Cuatro de estos dominios se refieren a aspectos físicos de la calidad de vida (*physical function, role physical, body pain y general health*), y se resumen en un índice llamado “Componente Físico de SF-36”. Otros 4 dominios hacen referencia a aspectos mentales (*role emotional, vitality, mental health y social function*), y se resumen en otro índice llamado “Componente Mental de SF-36”. Los componentes físico y mental del SF-36 son índices ajustados por los valores de la población general (media = 50, desviación estándar = 10). A mayor puntuación en el cuestionario, mejor calidad de vida.

2. Cuestionarios genéricos de enfermedad: son aplicables a poblaciones con distintos problemas médicos. Permiten comparar enfermedades, niveles de gravedad e intervenciones terapéuticas, por lo que cada vez son más importantes en la distribución de recursos médicos. Un ejemplo es el *Sickness Impact Profile (SIP)*.
3. Cuestionarios específicos de enfermedad: son aplicables a individuos con la misma enfermedad o con el mismo tipo de tratamiento. Permiten

valorar aspectos específicos de cada enfermedad y son más sensibles a las modificaciones de la calidad de vida asociadas al tratamiento.

En pacientes con enfermedad hepática, existe un cuestionario específico conocido como *Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)*^{45, 46}, que consta de 29 ítems integrados en 6 dominios (*abdominal symptoms, fatigue, systemic symptoms, activity, emotional functions y worry*) que puntúan del 1 al 7 (ver Anexos, página 95). Este cuestionario dispone también de un valor promedio de todos sus dominios llamado “CLDQ global” (rango = 1 – 7). A mayor puntuación en el cuestionario, mejor calidad de vida.

La mayoría de los estudios sobre calidad de vida en pacientes con cirrosis han utilizado cuestionarios genéricos como el SF-36. En cambio, no existen muchos estudios que empleen cuestionarios específicos^{47, 48}, que son más sensibles para detectar aspectos distintivos de la cirrosis.

Factores relacionados con la calidad de vida en la cirrosis

Se han descrito múltiples factores que se asocian a un empeoramiento de la calidad de vida en la cirrosis: el grado de insuficiencia hepática⁴⁰, la ascitis^{36, 39}, la encefalopatía hepática³⁴, el estado nutricional⁴⁹, los efectos adversos de los tratamientos⁵⁰. De entre todos ellos, destaca por su importancia clínica y por su constancia la insuficiencia hepática, que es determinante en la mayoría de estudios^{34, 36, 38, 48, 49}. Conforme la enfermedad hepática avanza, con frecuencia empeoran diversos aspectos de la calidad de vida. Asimismo, cuando la insuficiencia hepática es grave, pueden aparecer alteraciones cognitivas en forma de encefalopatía hepática mínima, que también afectan la percepción del estado de salud por parte del paciente³⁴.

Durante el episodio agudo de encefalopatía hepática, la calidad de vida no es valorable porque el deterioro del nivel de conciencia impide la cumplimentación de los cuestionarios. Esta dificultad hace que no abunden los trabajos que investigan el efecto de la encefalopatía hepática episódica sobre la calidad de vida. Se desconoce cómo influye la encefalopatía hepática sobre

la calidad de vida una vez que el episodio agudo y el nivel de conciencia se han recuperado. Es probable que en un porcentaje de pacientes persista un cierto grado de encefalopatía hepática mínima que altere su percepción de la enfermedad, su capacidad funcional y su calidad de vida⁵¹. Además, recientemente se ha objetivado la persistencia de déficits cognitivos tras la resolución del episodio de encefalopatía, que ponen en cuestión el carácter reversible de esta complicación⁵².

En resumen, si bien existe una estrecha relación entre las distintas formas de encefalopatía hepática y la calidad de vida, faltan estudios que ayuden a una mejor caracterización del problema. Es posible que el desarrollo de encefalopatía hepática se asocie a alteraciones neurológicas más o menos persistentes, que afecten la percepción del estado de salud de los pacientes. Por tanto, está justificado evaluar intervenciones terapéuticas dirigidas a la mejoría de la encefalopatía hepática y de la calidad de vida en la cirrosis.

1.4. LA NUTRICIÓN EN EL PACIENTE CON CIRROSIS

Importancia de la nutrición en la cirrosis y la encefalopatía hepática

Desde hace tiempo, la nutrición se ha considerado un aspecto fundamental en el manejo de los pacientes con cirrosis. En sus orígenes, la clasificación de Child-Turcotte, utilizada en la actualidad como índice pronóstico, incluía el estatus nutricional entre sus criterios⁵. La desnutrición proteica, que afecta hasta el 60% de los pacientes con enfermedad hepática avanzada⁵³, se correlaciona con un aumento de la mortalidad y con la aparición de complicaciones propias de la cirrosis descompensada. De forma paradójica, la restricción proteica ha sido considerada durante años como parte del tratamiento estándar de la encefalopatía hepática, si bien esta práctica se fundamenta en estudios no controlados. Sin embargo, con la restricción proteica aumenta el riesgo de desnutrición, que a su vez se ha asociado con el desarrollo de encefalopatía hepática⁵⁴.

La idea de que las proteínas de la dieta pueden inducir encefalopatía hepática se basa en que el tracto gastrointestinal es la principal fuente de amonio, que es producido por las bacterias del colon a partir de sustancias nitrogenadas, como las proteínas ingeridas⁵⁵. Se sabe que el aporte de dosis elevadas de proteínas en la dieta puede desencadenar encefalopatía hepática⁵⁶. Sin embargo, el hecho de que la ingesta de grandes cantidades de proteínas pueda precipitar encefalopatía hepática no implica necesariamente que la restricción proteica mejore el curso de esta. Esto puede deberse en parte a la participación de órganos diferentes al intestino y al hígado en el metabolismo del amonio, como el riñón y el músculo¹⁶ (Figura 2, página 22).

Requerimientos proteicos en la cirrosis

Se considera dieta normoproteica a aquella que permite mantener un balance nitrogenado estable. En pacientes con cirrosis, se desconoce la cantidad exacta de proteínas que permite este balance. Lo que sí se sabe es que los pacientes con cirrosis tienen unos requerimientos altos de proteínas (0,8 g/kg/d)⁵⁷, debido a un aumento del catabolismo proteico⁵⁶. Esta cantidad es mayor que para individuos sanos (0,6 g/kg/d) y para pacientes desnutridos

sin una enfermedad orgánica (0,4 - 0,5 g/kg/d) (Figura 4). Además, la ingesta de proteínas es muy variable de un individuo a otro con cirrosis. Para asegurar un balance nitrogenado adecuado en el 95% de los casos, las guías actuales de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN) recomiendan un aporte proteico entre 1,2 y 1,5 g/kg/d en pacientes con cirrosis sin encefalopatía hepática⁵⁸.

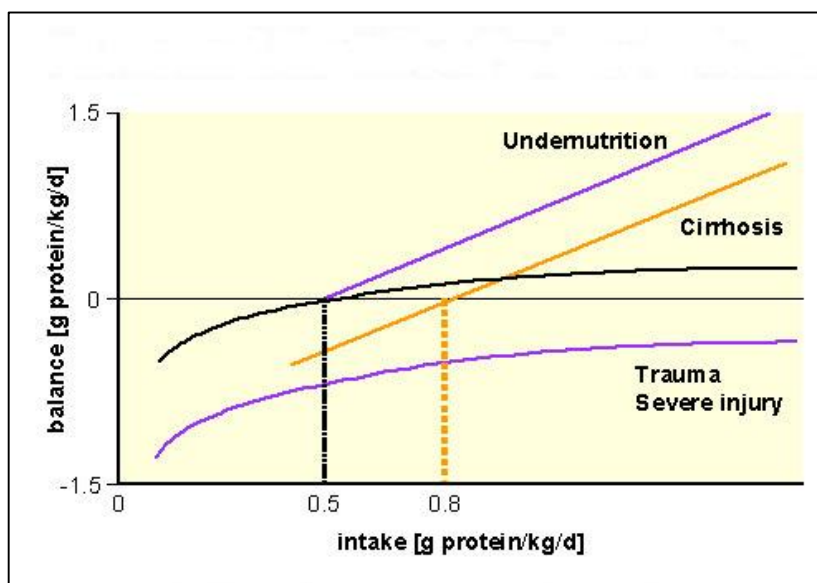


Figura 4: Requerimientos diarios de proteínas en la cirrosis hepática. Los pacientes con cirrosis hepática compensada mantienen un balance nitrogenado estable con una ingesta de al menos 0,8 g de proteínas/kg/d. Estos requerimientos son superiores a los de pacientes desnutridos sin una enfermedad orgánica (0,4–0,5 g/kg/d). *Nielsen K et al. Br J Nutr 1995;74:557-67.*

Requerimientos proteicos en la encefalopatía hepática

Como se ha explicado, la encefalopatía hepática es una entidad heterogénea que presenta diversas formas clínicas⁹. En pacientes con cirrosis y cualquier forma de encefalopatía hepática, la práctica clínica tradicional ha sido restringir las proteínas de la dieta, como demuestran diversas encuestas realizadas entre hepatólogos en diferentes países⁵⁹⁻⁶¹.

Los efectos negativos de la restricción proteica llevaron a un grupo de consenso de la ESPEN⁶² a publicar unas recomendaciones dietéticas para la enfermedad hepática crónica (Tabla 4). En este documento se establece que la restricción proteica sea lo más corta posible durante el episodio de encefalopatía hepática. Más adelante, se ha demostrado que la administración de una dieta con 1,2 g de proteínas/kg/d no empeora la evolución del episodio agudo de encefalopatía y mejora los parámetros nutricionales⁶³. Fuera de la fase aguda, la mayoría de los pacientes toleran ≥ 1 gramo de proteínas/kg/día, por lo que no existen motivos para restringir el aporte proteico. Si el paciente lo tolera y existen datos de desnutrición proteica, la cantidad adecuada de proteínas es de 1,5 g/kg/d.

Situación clínica	Kcal/kg/día	Proteínas o aminoácidos (g/kg/día)
Cirrosis compensada	25 - 35	1,0 - 1,2
Complicaciones		
- Ingesta inadecuada	35 - 40	1,5
- Malnutrición	35 - 40	1,5
- EH grados I-II	25 - 35	Transitoriamente 0,5; después 1,0 - 1,5 Si intolerancia proteica: proteínas vegetales o AAR
- EH grados III-IV	25 - 35	0,5 - 1,2 Soluciones endovenosas de AAR

Tabla 4: Nutrición en la enfermedad hepática crónica.

Recomendaciones del grupo de consenso de la ESPEN (1997).

Comentarios: la vía oral o enteral es la preferida. Para el cálculo de cantidades, debe utilizarse el peso ideal.

Abreviaturas: EH, encefalopatía hepática; AAR, aminoácidos ramificados.

Los pacientes que no toleran ≥ 1 g de proteínas/kg/d, tras haber descartado otras causas precipitantes de encefalopatía (infección oculta, alteraciones electrolíticas, estreñimiento, derivaciones porto-sistémicas) o intentado una introducción más progresiva, se consideran intolerantes a las proteínas de la dieta.

El papel de los aminoácidos ramificados en la cirrosis

En los casos de intolerancia a las proteínas de la dieta, la opción terapéutica más razonable es recurrir a dietas enriquecidas en aminoácidos ramificados, que se han asociado a un balance nitrogenado positivo sin aumento del riesgo de encefalopatía hepática⁶⁴. También, los aminoácidos ramificados orales han mostrado eficacia en pacientes con encefalopatía hepática crónica o mínima^{65, 66}.

Son múltiples los estudios que han valorado el efecto de los aminoácidos ramificados en distintos aspectos de la cirrosis hepática (Tabla 5). Los beneficios de los aminoácidos ramificados se pueden resumir en tres campos⁶⁷:

1. Tratamiento y prevención de la encefalopatía hepática.
2. Regeneración del parénquima hepático.
3. Mejoría del estado nutricional.

En la encefalopatía hepática, los aminoácidos ramificados están implicados directamente en la detoxificación extrahepática de amonio en el músculo. Se sabe que la cirrosis avanzada se caracteriza por un descenso en la concentración plasmática de aminoácidos ramificados y un incremento de aminoácidos aromáticos (disminución del cociente AAR/AAA). Este desbalance puede explicar en parte la situación de hiperamoniemia y sus efectos negativos en el sistema nervioso central. Además, se ha postulado que los aminoácidos aromáticos penetran en el sistema nervioso central debido a que compiten con los aminoácidos ramificados por el mismo transportador para atravesar la barrera hemato-encefálica⁶⁸. Como consecuencia, el aumento de aminoácidos aromáticos puede resultar en la síntesis de dopamina, noradrenalina y serotonina en el cerebro o bien formar “falsos neurotransmisores”, si bien esta última hipótesis ha quedado obsoleta⁶⁹.

El mecanismo de acción de los aminoácidos ramificados puede ser múltiple, pero el principal parece ser la mejoría del estado nutricional mediante la inhibición de la proteólisis y la activación de la síntesis de proteínas. La administración de aminoácidos ramificados a pacientes con cirrosis induce un

balance nitrogenado positivo y un incremento en la concentración de albúmina plasmática^{65, 70}. A través de este mecanismo, los aminoácidos ramificados pueden aumentar la masa muscular y reducir los niveles plasmáticos de amonio⁷¹, ya que el músculo interviene en la eliminación extrahepática del amonio.

Además, los aminoácidos ramificados pueden tener un beneficio específico sobre la función hepática. A este respecto, dos estudios randomizados a largo plazo sugieren que los suplementos orales de aminoácidos ramificados enlentecen la progresión de la cirrosis avanzada y aumentan la supervivencia libre de complicaciones^{70, 72}.

En resumen, existen datos que apoyan el efecto deletéreo de la desnutrición proteica sobre la evolución de la encefalopatía hepática. Sin embargo, después de un episodio de encefalopatía, la tendencia habitual ha sido a restringir el aporte de proteínas. Así como se ha demostrado que la restricción proteica no aporta beneficios sobre la dieta normoproteica durante el episodio agudo, ningún estudio ha comparado la dieta hipoproteica y la normoproteica en pacientes con antecedente de encefalopatía. Por otro lado, además de la cantidad, el tipo de proteínas también puede influir en el desarrollo o la evolución de la encefalopatía, como es el caso de los aminoácidos ramificados. Estas preguntas justifican investigar los efectos de modificar tanto la cantidad como el tipo de proteínas de la dieta en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática.

Estudio	Diseño	Pacientes	Intervención	Objetivo principal	Resultado principal	Conclusión
Marchesini G et al ⁷² , (2003)	Multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, 12 meses	Child≥7 con/sin EH, n=174	AAR (n=59) L-Alb (n=56) MDX (n=59)	↓ mortalidad y complicaciones (variable combinada)	AAR vs L-Alb* AAR vs MDX	AAR disminuyen tasa de complicaciones e ingresos
Marchesini G et al ⁶⁵ , (1990)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, 3+3 meses (<i>cross over</i>)	EH crónica, n=64	AAR (n=30) Caseína (n=34)	Mejoría de EH crónica persistente	AAR vs caseína*	AAR mejoran EH crónica persistente
Muto Y et al ⁷⁰ , (2005)	Multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, 24 meses	Fase descompensada, n=646	AAR 12 g/d (n=314) Dieta proteica 1-1,4 g/kg/d (n=308)	↓ mortalidad y complicaciones (variable combinada)	AAR vs dieta*	AAR disminuyen tasa de complicaciones
Horst D et al ⁷³ , (1984)	Multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, 4 semanas	EH recurrente con intolerancia a proteínas, n=37	AAR (n=17) Proteínas (n=20)	Mejoría de balance nitrogenado	AAR vs proteínas*	AAR mejoran balance nitrogenado sin inducir EH
Plauth M et al ⁶⁶ , (1993)	Aleatorizado, controlado, doble ciego, 8+8 sem (<i>cross over</i>)	EH mínima, n=23	AAR (n=12) Placebo (n=11)	Mejoría de tests NPS	AAR vs placebo*	AAR mejoran EH mínima y capacidad de conducción
Egberts EH et al ⁷¹ , (1985)	Controlado, doble ciego, 1+1 sem (<i>cross over</i>)	EH mínima, n=22	AAR (n=22) Placebo (n=22)	Mejoría EH mínima y patrón AAR/AAA	AAR vs placebo*	AAR mejoran EH mínima
Caballería Rovira E et al, (1987)	Aleatorizado, controlado, 5 días	Durante episodio de EH aguda, n=20	AAR (n=10) Neomicina+lactulosa (n=10)	Resolución del episodio agudo de EH	No diferencias	AAR son similares a neomicina+lactulosa en EH aguda
Ichida T et al ⁷⁴ , (1995)	Observacional, multicéntrico, 6 meses	Fase descompensada con antecedente de EH, n=96	AAR combinados con proteínas (sin grupo control)	Mejoría de EH episódica y mínima	-	AAR pueden mejorar la EH episódica y mínima

Tabla 5. Principales estudios realizados con aminoácidos ramificados por vía enteral en pacientes con cirrosis hepática.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Abreviaturas: EH, encefalopatía hepática; AAR, aminoácidos ramificados; L-Alb, lactoalbúmina; MDX, maltodextrina; NPS, neuropsicológicos; AAA, aminoácidos aromáticos.

2. ESTUDIO 1: LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA AFECTA LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CIRROSIS

Hipótesis

- La encefalopatía hepática disminuye la calidad de vida relacionada con la salud en la cirrosis.

Objetivos

- Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cirrosis hepática, utilizando cuestionarios genéricos y específicos.
- Investigar si la encefalopatía hepática es uno de los factores que se asocia con la calidad de vida relacionada con la salud en la cirrosis.

Métodos

Pacientes

Entre 2004 y 2007, todos los pacientes afectos de una cirrosis, definida por biopsia hepática o por combinación de criterios clínicos, analíticos y radiológicos, y que eran controlados en consultas externas del Hospital Vall d'Hebron fueron invitados a participar en este estudio. Los criterios de exclusión fueron:

- Deterioro cognitivo marcado (Mini-mental de Lobo < 27).
- Disminución de la autonomía (escala de Barthel < 100).
- Analfabetismo.
- Consumo activo de alcohol.
- Insuficiencia hepática avanzada (índice MELD > 25).
- Clínica de encefalopatía hepática (escala de West-Haven \geq 1).
- Hepatocarcinoma en fase de tratamiento paliativo, según los criterios de Milán⁷⁵.
- Coexistencia de comorbilidades sintomáticas (insuficiencia cardíaca, EPOC, depresión mayor).
- Coexistencia de cualquier otra enfermedad con una supervivencia estimada inferior a 3 meses.

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Vall d'Hebron.

Protocolo del estudio

Se analizaron las siguientes variables de todos los pacientes incluidos en el estudio:

- Datos demográficos: edad, género y nivel de educación.
- Etiología de la cirrosis.
- Comorbilidades.

- Descompensaciones.
- Parámetros de laboratorio.
- Índices de función hepática (Child-Pugh y MELD).
- Aspectos del tratamiento: fármacos, número diario de comprimidos, tratamiento endoscópico de varices gastro-esofágicas, derivación porto-sistémica intrahepática transyugular o shunt porto-sistémico quirúrgico.
- Parámetros nutricionales: índice de masa corporal, circunferencia muscular media del brazo y fuerza muscular medida con dinamómetro.

Pruebas neuropsicológicas

Con el fin de detectar encefalopatía hepática mínima, todos los pacientes completaron una batería de pruebas neuropsicológicas, que incluía los siguientes tests:

- El *Trail Making A Test* (Figura 5): test de atención consistente en conectar 25 círculos numerados de forma consecutiva trazando líneas entre ellos. La puntuación en la prueba es el tiempo en segundos necesario para conectar todos los círculos.

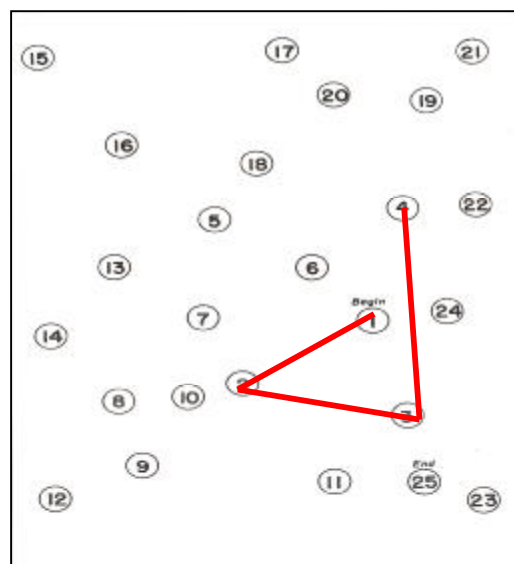


Figura 5: Trail Making A Test

- El *Symbol Digit Test*, versión oral (Figura 6): prueba diseñada para medir la velocidad de procesamiento de la información, consistente en hacer corresponder oralmente una serie de símbolos con una serie de números del 1 al 9, de acuerdo con un código preestablecido. La puntuación es el número de aciertos en 90 segundos.

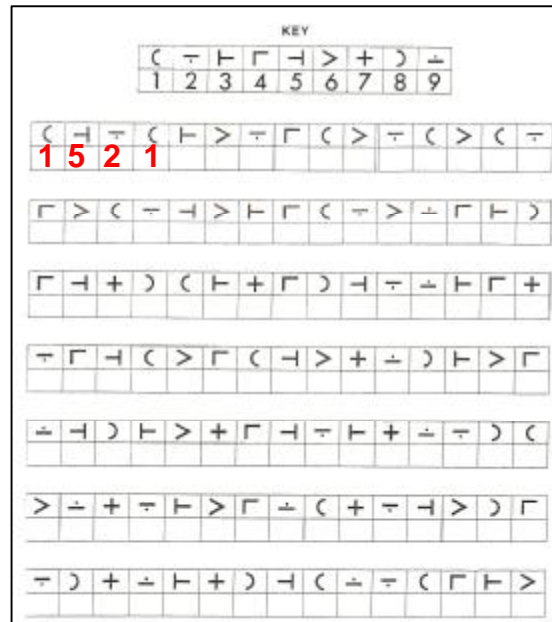


Figura 6: Symbol Digit Test

- El *Grooved Pegboard Test*, con mano dominante (Figura 7): prueba motora que se realiza con la mano dominante, y que consiste en insertar unas clavijas en las ranuras de un tablero dispuestas con distintas angulaciones. La puntuación es el tiempo en segundos necesario para insertar todas las clavijas.



Figura 7: Grooved Pegboard Test

Las puntuaciones de estas pruebas se transformaron en valores *T* ajustados por edad, género y años de educación de acuerdo con datos basados en la población general española.

Cuestionarios de calidad de vida

Los cuestionarios de calidad de vida (ver páginas 32 y 33) que se emplearon fueron el *Medical Outcomes Study Form* (SF-36) y el *Chronic Liver Disease Questionnaire* (CLDQ).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media \pm desviación estándar. Para comparar los índices de calidad de vida (CLDQ global, Componente Físico de SF-36 y Componente Mental de SF-36) entre diferentes grupos se utilizó la prueba *T* de Student para muestras independientes. Las comparaciones entre múltiples grupos se realizaron mediante un análisis de la varianza de una vía (ANOVA); las comparaciones múltiples *post-hoc* se realizaron con el test de Tukey. La correlación entre los valores de calidad de vida y las variables cuantitativas se calculó con el coeficiente de correlación de Pearson en caso de distribución normal o bien con el coeficiente de Spearman en caso de distribución no normal. Aquellas variables que alcanzaron la significación estadística ($p < 0,05$) en el análisis univariado, se incluyeron en una regresión lineal múltiple por los métodos *forward* y *backward*. Con el fin de evitar un exceso de variables en los modelos de regresión, se limitó su número a una razón de eventos por variable $\leq 20:1$. Previamente al análisis de regresión, aquellas variables con una distribución no normal se convirtieron en su logaritmo neperiano para lograr una distribución normal. La relación entre variables predictoras de la calidad de vida y los diferentes dominios de los cuestionarios se analizó mediante una prueba *T* de Student para muestras independientes ($p < 0,01$ debido a las múltiples comparaciones). El análisis estadístico fue realizado en su totalidad con el programa SPSS versión 16.0 (SPSS Inc, Chicago, USA).

Resultados

En la tabla 6 se reflejan las características generales de los pacientes del estudio. Se incluyeron 212 pacientes (157 varones y 55 mujeres) con cirrosis de distinta gravedad (Child-Pugh A: 39%, B: 45%, C: 19%; MELD: $14,8 \pm 5,1$). La etiología de la cirrosis fue secundaria a virus de hepatitis C en 89 pacientes (42%), alcohol en 65 pacientes (30,5%, 60 varones y 5 mujeres), alcohol y virus de hepatitis C en 35 pacientes (16,5%) y otras causas en 23 pacientes (11%). Dado que el consumo de alcohol era un criterio de exclusión del estudio, los pacientes con etiología mixta (alcohol y virus de hepatitis C) se clasificaron como de origen no alcohólico, porque se consideró que el virus de hepatitis C era la causa patogénica activa.

De los 212 pacientes, 178 (84%) habían presentado una descompensación previa. Ciento cincuenta y seis (74%) asociaban alguna comorbilidad: 27% diabetes mellitus, 16% úlcera péptica, 12% hipertensión arterial y 12% EPOC.

Se realizó un análisis de fiabilidad interna entre los diferentes dominios de SF-36 y CLDQ. El coeficiente α de Cronbach fue de 0,86 para CLDQ ($p < 0,001$) y de 0,87 para SF-36 ($p < 0,001$).

Las puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida (CLDQ global = $4,8 \pm 1,17$; Componente Físico de SF-36 = $38,6 \pm 10,7$; Componente Mental de SF-36 = $45,3 \pm 14,3$) disminuían a medida que la función hepática medida por la clasificación de Child-Pugh empeoraba (Figura 8). Asimismo, se observó una correlación entre el Child-Pugh y los distintos dominios de CLDQ y SF-36, excepto para *general health* y *mental health* del SF-36.

Características demográficas	
Edad (años)	61,5 ± 10,9
Hombre / mujer	157 (74%) / 55
Descompensaciones	
Ascitis previa	141 (66%)
Ascitis actual	61 (29%)
HDA previa	56 (20%)
Encefalopatía hepática previa	136 (48%)
PBE previa	27 (9%)
Hepatocarcinoma	35 (12%)
Datos analíticos	
Bilirrubina (mg/dL)	2,4 ± 2,0
Albúmina (g/dL)	3,2 ± 0,7
Protrombina (%)	67 ± 20,5
Sodio (mEq/L)	137 ± 8,6
Creatinina (mg/dL)	1,0 ± 0,4
Hemoglobina (g/dL)	12,2 ± 1,9
Tratamientos	
Nº diario de comprimidos	3,5 ± 2,9
Diuréticos	143 (50%)
Beta-bloqueantes	122 (43%)
Nitratos	36 (13%)
Disacáridos no absorbibles	89 (31%)
DPIT o shunt quirúrgico	12 (4%)
Parámetros nutricionales	
IMC (Kg/m ²)	26,8 ± 4,0
CMMB (cm)	23,0 ± 3,3
Fuerza muscular* (Kg)	25,1 ± 9,8
Pruebas neuropsicológicas (valores T)	
<i>Symbol Digit Test</i>	38,6 ± 9,8
<i>Grooved Pegboard Test</i>	43,5 ± 12,6
<i>Trail Making A Test</i>	30,2 ± 13,1

Tabla 6: Características generales de los pacientes del estudio 1 (n = 212)

* Fuerza muscular medida con dinamómetro.

Abreviaturas: HDA, hemorragia digestiva alta; PBE, peritonitis bacteriana espontánea; DPIT, derivación porto-sistémica intrahepática transyugular; IMC, índice de masa corporal; CMMB, circunferencia muscular media del brazo.

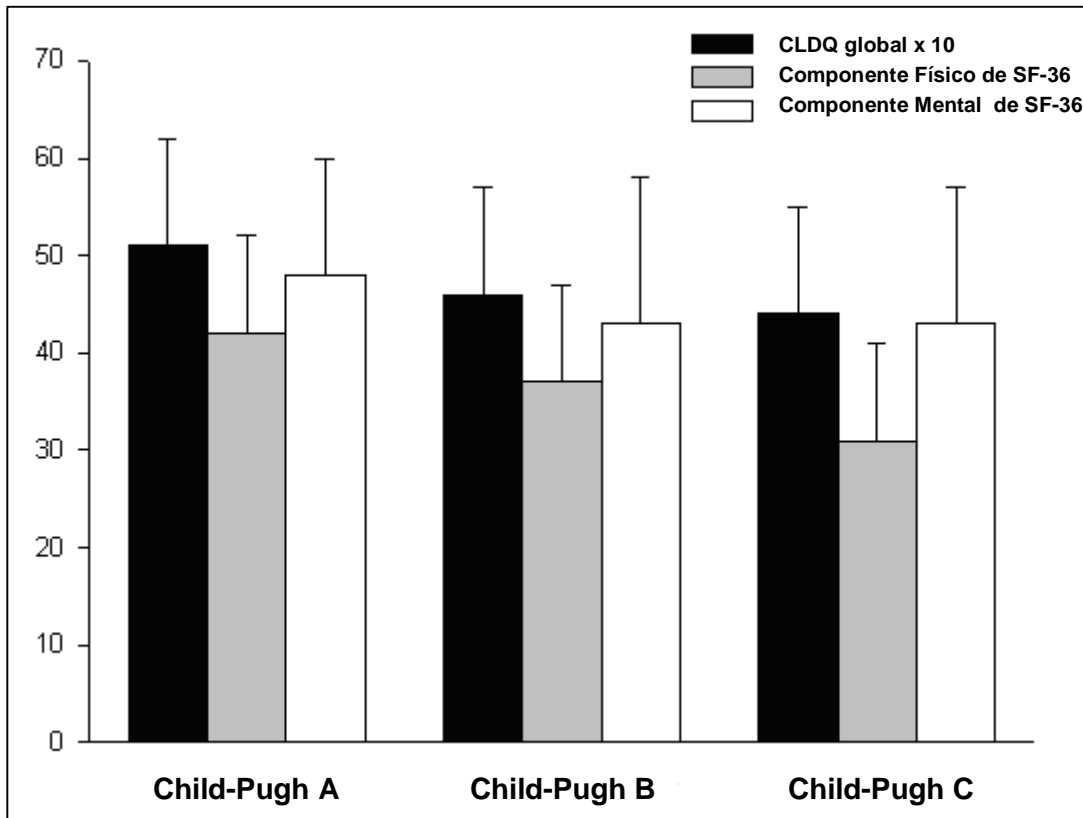


Figura 8: Diferencias de calidad de vida según grado de insuficiencia hepática.

Los valores de CLDQ global, Componente Físico de SF-36 y Componente Mental de SF-36 mostraron diferencias significativas entre los distintos estadios de la clasificación de Child-Pugh (ANOVA, $p < 0,05$). La comparación múltiple entre grupos por el test de Tukey mostró diferencias entre los siguientes estadios de Child-Pugh: A vs. B y A vs. C para el CLDQ global; A vs. B, A vs. C y B vs. C para el Componente Físico de SF-36 y A vs. B para el Componente Mental de SF-36.

Comentario: el valor de CLDQ global aparece multiplicado por 10 para facilitar la representación gráfica.

En el análisis univariado, los factores relacionados con la reducción del CLDQ global (Tabla 7) fueron la etiología no alcohólica, la ascitis y la encefalopatía hepática previas, la ascitis actual, los niveles bajos de albúmina, protrombina y hemoglobina, el tratamiento con disacáridos no absorbibles, la disminución en la circunferencia muscular media del brazo y la fuerza muscular y el descenso en las puntuaciones del *Grooved Pegboard Test* y el *Trail Making A Test*.

	CLDQ global (Media ± DE)	p*
Hombre / mujer	4,9 ± 1,1 / 4,5 ± 1,2	0,061
Alcohol	5,1 ± 1,0	
Virus de hepatitis C	4,6 ± 1,1	0,005
Otra etiología	4,6 ± 1,2	
Descompensaciones (sí / no)		
Ascitis previa	4,7 ± 1,2 / 5,2 ± 0,9	0,026
Ascitis actual	4,2 ± 1,0 / 5,0 ± 1,1	<0,001
HDA previa	4,9 ± 1,1 / 4,8 ± 1,2	0,427
Encefalopatía hepática previa	4,6 ± 1,1 / 5,1 ± 1,2	0,002
PBE previa	4,4 ± 1,1 / 4,8 ± 1,2	0,093
Hepatocarcinoma	4,8 ± 1,0 / 4,8 ± 1,2	0,947
Tratamientos (sí / no)		
Diuréticos	4,7 ± 1,2 / 4,8 ± 1,1	0,487
Beta-bloqueantes	4,7 ± 1,1 / 4,8 ± 1,2	0,498
Nitratos	4,8 ± 0,9 / 4,8 ± 1,2	0,868
Disacáridos no absorbibles	4,5 ± 1,1 / 4,9 ± 1,2	0,021
DPIT o shunt quirúrgico	5,0 ± 1,8 / 4,8 ± 1,2	0,763
	Coefficiente de correlación	p**
Edad	0,02	0,808
Nº diario de comprimidos	-0,08	0,235
Sodio (mEq/L)	0,03	0,648
Creatinina (mg/dL)	0,02	0,715
Protrombina (%)	0,29	<0,001
Albúmina (g/dL)	0,33	<0,001
Bilirubina (mg/dL)	-0,12	0,079
Hemoglobina (g/dL)	0,23	0,001
IMC (Kg/m ²)	0,02	0,818
CMMB (cm)	0,16	0,019
Fuerza muscular† (Kg)	0,29	<0,001
<i>Symbol Digit Test</i>	0,09	0,203
<i>Grooved Pegboard Test</i>	0,17	0,015
<i>Trail Making A Test</i>	0,21	0,002

Tabla 7: Análisis univariado de CLDQ global

* Prueba T de Student o ANOVA.

** Coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman.

† Fuerza muscular medida con dinamómetro.

Abreviaturas: DE, desviación estándar; HDA, hemorragia digestiva alta; PBE, peritonitis bacteriana espontánea; DPIT, derivación porto-sistémica intrahepática transyugular; IMC, índice de masa corporal; CMMB, circunferencia muscular media del brazo.

Los factores implicados en el descenso del Componente Físico de SF-36 (Tabla 8) en el análisis univariado fueron la ascitis previa y actual, la encefalopatía hepática previa, la peritonitis bacteriana espontánea previa, el tratamiento con diuréticos, beta-bloqueantes y disacáridos no absorbibles, el

número diario de comprimidos, los niveles bajos de sodio plasmático, albúmina, hemoglobina y protrombina, los niveles elevados de creatinina y bilirrubina, la disminución en la circunferencia muscular media del brazo y la fuerza muscular y el descenso en las puntuaciones del *Grooved Pegboard Test* y el *Trail Making A Test*.

	Componente Físico de SF-36 (Media ± DE)	p*
Hombre / mujer	38,8 ± 10,6 / 37,9 ± 11,1	0,586
Alcohol	40,1 ± 10,7	
Virus hepatitis C	37,8 ± 10,8	0,223
Otras	37,9 ± 10,6	
Descompensaciones (sí / no)		
Ascitis previa	36,8 ± 11,0 / 42,0 ± 9,1	0,001
Ascitis actual	33,5 ± 9,5 / 40,6 ± 10,5	<0,001
HDA previa	36,2 ± 11,5 / 39,1 ± 10,4	0,117
Encefalopatía hepática previa	35,6 ± 10,1 / 42,7 ± 10,2	<0,001
PBE previa	32,9 ± 8,5 / 39,3 ± 10,7	0,004
Hepatocarcinoma	37,2 ± 11,8 / 38,8 ± 10,5	0,467
Tratamientos (sí / no)		
Diuréticos	36,5 ± 11,0 / 40,8 ± 10,2	<0,001
Beta-bloqueantes	36,9 ± 11,5 / 38,9 ± 9,8	0,046
Nitratos	38,4 ± 10,6 / 38,6 ± 10,7	0,943
Disacáridos no absorbibles	36,0 ± 10,2 / 40,0 ± 10,7	0,008
DPIT o shunt quirúrgico	38,2 ± 9,3 / 38,8 ± 10,9	0,891
	Coefficiente de correlación	p**
Edad	-0,07	0,297
Nº diario de comprimidos	-0,2	0,004
Sodio (mEq/L)	0,27	<0,001
Creatinina (mg/dL)	-0,19	0,005
Protrombina (%)	0,25	<0,001
Albúmina (g/dL)	0,29	<0,001
Bilirrubina (mg/dL)	-0,17	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	0,32	<0,001
IMC (Kg/m ²)	-0,01	0,920
CMMB (cm)	0,14	0,042
Fuerza muscular* (Kg)	0,36	<0,001
<i>Symbol Digit Test</i>	0,11	0,124
<i>Grooved Pegboard Test</i>	0,16	0,020
<i>Trail Making A Test</i>	0,15	0,020

Tabla 8: Análisis univariado del Componente Físico de SF-36

* Prueba T de Student o ANOVA.

** Coeficiente de correlación de Pearson.

† Fuerza muscular medida con dinamómetro.

Abreviaturas: DE, desviación estándar; HDA, hemorragia digestiva alta; PBE, peritonitis bacteriana espontánea; DPIT, derivación porto-sistémica intrahepática transyugular; IMC, índice de masa corporal; CMMB, circunferencia muscular media del brazo.

En el análisis univariado, el deterioro del Componente Mental de SF-36 (Tabla 9) se asoció a la etiología no alcohólica, la ascitis actual, la encefalopatía hepática previa, el tratamiento con disacáridos no absorbibles, los niveles bajos de sodio plasmático, albúmina, protrombina y hemoglobina, la disminución en la fuerza muscular y el descenso en las puntuaciones del *Grooved Pegboard Test* y el *Trail Making A Test*.

	Componente Mental de SF-36 (Media ± DE)	p*
Hombre / mujer	46,4 ± 13,6 / 42,1 ± 16,0	0,052
Alcohol	49,6 ± 13,0	
Virus de hepatitis C	44,6 ± 14,2	0,004
Otras	43,4 ± 14,5	
Descompensaciones (sí / no)		
Ascitis previa	44,5 ± 15,2 / 46,9 ± 12,5	0,255
Ascitis actual	41,8 ± 15,3 / 46,7 ± 13,7	0,026
HDA previa	48,5 ± 15,0 / 44,6 ± 14,1	0,112
Encefalopatía hepática previa	43,6 ± 14,7 / 47,6 ± 13,5	0,041
PBE previa	44,3 ± 15,4 / 45,4 ± 14,2	0,713
Hepatocarcinoma	46,9 ± 13,5 / 44,9 ± 14,5	0,483
Tratamientos (sí / no)		
Diuréticos	46,2 ± 14,7 / 46,1 ± 14,1	0,318
Beta-bloqueantes	45,4 ± 14,2 / 45,2 ± 14,5	0,897
Nitratos	47,1 ± 13,8 / 45,0 ± 14,4	0,505
Disacáridos no absorbibles	42,4 ± 14,0 / 46,9 ± 14,3	0,023
DPIT o shunt quirúrgico	45,7 ± 13,5 / 45,0 ± 14,0	0,897
	Coefficiente de correlación	p**
Edad	0,01	0,890
Nº diario comprimido	0,05	0,443
Sodio (mEq/L)	0,15	0,023
Creatinina (mg/dL)	0,12	0,073
Protrombina (%)	0,18	0,010
Albúmina (g/dL)	0,21	0,002
Bilirrubina (mg/dL)	-0,06	0,411
Hemoglobina (g/dL)	0,22	<0,001
IMC (Kg/m ²)	-0,01	0,893
CMMB (cm)	0,113	0,103
Fuerza muscular* (Kg)	0,17	0,010
<i>Symbol Digit Test</i>	0,01	0,892
<i>Grooved Pegboard Test</i>	0,16	0,020
<i>Trail Making A Test</i>	0,17	0,011

Tabla 9: Análisis univariado del Componente Mental de SF-36

* Prueba *T* de Student o ANOVA.

** Coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman.

† Fuerza muscular medida con dinamómetro.

Abreviaturas: DE, desviación estándar; HDA, hemorragia digestiva alta; PBE, peritonitis bacteriana espontánea; DPIT, derivación porto-sistémica intrahepática transyugular; IMC, índice de masa corporal; CMMB, circunferencia muscular media del brazo.

La regresión lineal múltiple identificó varios factores asociados con la disminución de la calidad de vida (Tabla 10). Aunque la variable “género” no resultó estadísticamente significativa en el análisis univariado, fue incluida en el análisis multivariado por tratarse de un factor de relevancia clínica, y porque se había asociado a la calidad de vida en un trabajo anterior³⁶. Las variables independientes asociadas a un empeoramiento de CLDQ global ($R^2=0,22$) fueron el género femenino (coeficiente de regresión, $B = -0,42$), la etiología no alcohólica ($B = -0,45$), la ascitis actual ($B = -0,69$) y el descenso en la albúmina ($B = 0,41$). Para el Componente Físico de SF-36 ($R^2 = 0,22$), las variables independientes fueron la encefalopatía hepática previa ($B = -3,74$), la ascitis actual ($B = -3,87$) y el descenso en la hemoglobina ($B = 1,43$). Para el Componente Mental de SF-36 ($R^2=0,14$), las variables independientes fueron la etiología no alcohólica ($B = -7,99$), el descenso en la puntuación del *Grooved Pegboard Test* ($B = 0,16$) y la disminución de la hemoglobina ($B = 1,65$).

CLDQ global ($R^2 = 0,22$)			Componente Físico de SF-36 ($R^2 = 0,22$)			Componente Mental de SF-36 ($R^2 = 0,14$)		
Variable	B	p	Variable	B	p	Variable	B	p
Constante	3,69	<0,001	Constante	24,29	<0,001	Constante	15,74	0,014
Género femenino	-0,42	0,020						
Etiología no alcohólica	-0,45	0,016				Etiología no alcohólica	-7,99	<0,001
Ascitis actual	-0,69	<0,001	Ascitis actual	-3,87	0,015			
			EH previa	-3,74	0,012			
Albúmina	0,41	<0,001	Hemoglobina	1,43	<0,001	Hemoglobina	1,65	<0,001
						<i>Grooved Pegboard Test</i>	0,16	0,041

Tabla 10: Análisis multivariado (regresión lineal múltiple) de CLDQ global, Componente Físico de SF-36 y Componente Mental de SF-36.

Abreviaturas: R^2 : coeficiente de determinación corregido;

B: coeficiente de regresión; EH: encefalopatía hepática.

La tabla 11 refleja los dominios en los que se encontró una asociación estadísticamente significativa con las variables independientes identificadas en el análisis multivariado.

	CLDQ						Componente Físico de SF-36				Componente Mental de SF-36			
	AS	FA	SS	AC	EF	WO	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Género femenino			X											
Etiología no alcohólica		X	X		X						X			X
Ascitis actual	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		
EH previa		X		X		X	X	X	X		X	X	X	
Albúmina (<3,1 g/dL)		X		X			X	X			X	X		
Hemoglobina (<12,3 g/L)		X	X	X			X	X	X		X	X	X	
Grooved Pegboard Test (<41)				X			X							

Tabla 11: Relación entre los diferentes dominios de los cuestionarios de calidad de vida y las variables independientes identificadas mediante el análisis multivariado.

Comentario: las categorías de las variables continuas fueron definidas de acuerdo con la mediana.

X: indica la presencia de asociación con un valor de $p < 0,01$ (comparaciones múltiples).

Abreviaturas: AS: *abdominal symptoms*; FA: *fatigue*; SS: *systemic symptoms*; AC: *activity*; EF: *emotional function*; WO: *worry*; PF: *physical function*; RP: *role physical*; BP: *body pain*; GH: *general health*; VT: *vitality*; SF: *social function*; RE: *role emotional*; MH: *mental health*; EH, encefalopatía hepática.

**3. ESTUDIO 2: EFECTO DE LOS AMINOÁCIDOS RAMIFICADOS EN
PACIENTES CON CIRROSIS Y ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA PREVIA**

Hipótesis

- Los suplementos de aminoácidos ramificados mejoran la encefalopatía hepática.

Objetivos

- Evaluar si los suplementos de aminoácidos ramificados en pacientes con cirrosis y antecedente de encefalopatía hepática episódica:
 - Disminuyen la recurrencia de encefalopatía hepática episódica.
 - Mejoran la encefalopatía hepática mínima.
 - Aumentan la calidad de vida relacionada con la salud.
 - Mejoran el estado nutricional.

Métodos

Entre enero de 2003 y diciembre de 2008, se realizó este estudio randomizado, controlado y doble ciego en cuatro hospitales de tercer nivel. El protocolo del estudio se ajustaba a la Declaración de Helsinki y a las Recomendaciones para la Buena Práctica en Ensayos Clínicos. La totalidad de los pacientes que participaron en el estudio firmaron un consentimiento informado.

Pacientes

Todos los pacientes con cirrosis y antecedente de encefalopatía hepática que eran controlados en consultas externas fueron invitados a participar en el estudio. Los criterios de inclusión fueron:

- Cirrosis hepática definida por biopsia compatible o por combinación de criterios clínicos, analíticos y radiológicos.
- Episodio de encefalopatía hepática en los 2 meses anteriores a la inclusión.
- Edad comprendida entre 18 y 85 años.
- Cumplimiento de una dieta estándar durante 2 semanas previamente a la inclusión.

Los criterios de exclusión fueron:

- Insuficiencia hepática avanzada (índice MELD > 25).
- Deterioro cognitivo marcado (Mini-mental de Lobo < 27).
- Hepatocarcinoma en fase de tratamiento paliativo, según los criterios de Milán⁷⁵.
- Coexistencia de cualquier otra enfermedad con una supervivencia estimada < 6 meses.
- Situación neurológica que dificultara la valoración de encefalopatía hepática (demencia, ictus).

- Coexistencia de enfermedades que requirieran la administración de una dieta específica (malabsorción, insuficiencia pancreática, obesidad grave).

Intervención nutricional

Previamente a la randomización de los pacientes participantes, se evaluó su cumplimiento durante un periodo de 2 semanas de una dieta estándar que había sido diseñada por un dietista, quien controló a los pacientes durante todo el estudio. Esta dieta estándar contenía 35 kcal/kg/d y 0,7 g de proteínas/kg/d, ambas cantidades ajustadas al peso ideal del paciente. La ingesta fue dividida en 5 ó 6 comidas, una de ellas al menos por la noche. Después de asegurar una correcta adherencia a la dieta, los pacientes fueron randomizados en dos grupos:

1. Grupo AAR: dieta estándar suplementada con aminoácidos ramificados (AAR).
2. Grupo MDX: dieta estándar suplementada con maltodextrina (MDX).

Ambos grupos recibieron la misma dieta estándar y además un sobre que contenía 30 g de una sustancia blanca en polvo que aportaba 120 kcal. Esta sustancia correspondía a aminoácidos ramificados (leucina: 13,5 g, isoleucina: 9 g, valina: 7,5 g) o maltodextrina. Los suplementos eran administrados 2 veces al día ($\frac{1}{2}$ sobre cada 12 horas); para enmascarar el sabor, eran mezclados con zumo de naranja o yogur. La asignación a cada grupo se realizó mediante una secuencia numérica basada en una lista generada aleatoriamente por un ordenador. El farmacéutico que preparaba los suplementos, común a los cuatro centros participantes, era la única persona que tenía acceso a dicha lista, y no disponía información de la evolución de los pacientes. En el momento de la inclusión, se asignó a cada paciente un código. La relación de códigos de los pacientes y el tipo de suplemento se mantuvo oculta hasta el final del estudio.

Protocolo del estudio

Durante el seguimiento, los pacientes podían recibir tratamiento preventivo contra la encefalopatía hepática a base de disacáridos no absorbibles (lactulosa o lactitol), con el objetivo de lograr 2 deposiciones diarias de acuerdo con la práctica clínica habitual. En pacientes que no toleraban los disacáridos, se prescribía neomicina (0,5 g/12 horas), excepto si tenían contraindicaciones (insuficiencia renal, hipoacusia). Si los pacientes estaban en tratamiento con diuréticos, se minimizaba la dosis de estos para evitar la predisposición a encefalopatía hepática. Si se documentaba una infección o una hemorragia digestiva, se administraba el tratamiento estándar de acuerdo con las recomendaciones. Los pacientes que desarrollaban un episodio de encefalopatía hepática y tenían una ingesta insuficiente se alimentaban con nutrición enteral por sonda nasogástrica a partir del tercer día de ingreso hasta que la ingesta fuera normal. En estos casos, los suplementos dietéticos se proporcionaban por la sonda nasogástrica. Se consideró un fallo de cumplimiento de la dieta si un paciente no alcanzaba $\geq 80\%$ de la dieta estándar o de los suplementos dietéticos durante $\geq 80\%$ del tiempo de seguimiento. Para valorar el cumplimiento de la dieta, se realizaba un registro de la ingesta en el momento basal y en cada visita con el dietista. Los pacientes que presentaban un cumplimiento de la dieta o de los suplementos $< 80\%$ entre dos visitas consecutivas fueron retirados del estudio.

Objetivos

La hipótesis del estudio era que el suplemento de aminoácidos ramificados podría reducir la recurrencia de encefalopatía hepática del 50% al 25% al año. La tasa de recurrencia esperada estaba basada en estudios previos en esta población⁸ y en nuestros propios datos de recurrencia no publicados. Se eligió una reducción de la recurrencia en un 25% por considerarse un efecto clínicamente significativo⁷⁶. Por tanto, el objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de encefalopatía hepática.

Los objetivos secundarios del estudio fueron la disminución del número total de días con encefalopatía hepática, la mejoría en los parámetros de encefalopatía hepática mínima, calidad de vida relacionada con la salud, estado nutricional y función hepática, la reducción de la encefalopatía hepática crónica persistente y episódica recurrente, la disminución de las complicaciones de la cirrosis y la mejoría en la supervivencia global.

Los distintos tipos de encefalopatía se definieron de la siguiente manera⁹:

- Encefalopatía hepática mínima: presencia de un valor $T < 30$ en ≥ 2 pruebas neuropsicológicas.
- Encefalopatía hepática crónica persistente: presencia de déficits cognitivos que limitan de forma constante la autonomía (puntuación en escala de Barthel $< 80\%$).
- Encefalopatía hepática episódica recurrente: desarrollo de ≥ 2 episodios de encefalopatía hepática en < 6 meses.

Seguimiento

La duración del estudio fue de 56 semanas. Las visitas clínicas y dietéticas tuvieron lugar en las semanas 8, 16, 24, 32, 40, 48 y 56. Para valorar la adherencia a la dieta y los suplementos nutricionales, se realizó una visita adicional en la semana 4. Los parámetros analíticos y antropométricos, las pruebas neuropsicológicas y los cuestionarios de calidad de vida se evaluaron en las semanas 8, 24, 40 y 56.

El estado nutricional fue valorado por el dietista, quien determinó los siguientes parámetros: altura, peso, índice de masa corporal, grosor del pliegue tricipital (PT), circunferencia media del brazo (CMB) y fuerza muscular medida con un dinamómetro. La circunferencia muscular media del brazo (CMMB) fue estimada con la siguiente fórmula: $CMMB_{(cm)} = CMB_{(cm)} - [\pi \times PT_{(mm)}]^{77}$.

La encefalopatía hepática mínima fue evaluada por un psicólogo, quien supervisó la realización de las siguientes pruebas neuropsicológicas por los pacientes (ver páginas 47 y 48):

1. *Trail Making A Test*.
2. *Symbol Digit Test* (versión oral).
3. *Grooved Pegboard Test* (con mano dominante).

Las puntuaciones de estas pruebas se transformaron en valores *T* ajustados por edad, género y años de educación de acuerdo con datos basados en la población general española. Se calculó también un parámetro llamado “función cognitiva global” que correspondía a la media de las tres pruebas neuropsicológicas

La calidad de vida relacionada con la salud fue medida con un cuestionario genérico de salud y otro específico de enfermedad hepática (ver páginas 32 y 33):

1. El *Medical Outcomes Study Form* (SF-36).
2. El *Chronic Liver Disease Questionnaire* (CLDQ).

Análisis estadístico y cálculo de la muestra

Asumiendo un error α de doble cola de 0,05, un error β de 0,20 y considerando una diferencia del 25% en la recurrencia de encefalopatía hepática episódica en 56 semanas entre los dos grupos de tratamiento, se estimó un tamaño muestral de 116 pacientes (58 por cada brazo).

La comparación de las variables cuantitativas continuas entre los dos grupos se realizó con la prueba T de Student para muestras independientes en caso de distribución normal o bien con la prueba U de Mann-Whitney en caso de distribución no normal. Las variables categóricas fueron comparadas con el test X^2 de Pearson o bien con el test exacto de Fisher si procedía. La comparación de las variables cuantitativas continuas a lo largo del seguimiento dentro de un mismo grupo se efectuó con la prueba T de Student para muestras apareadas en caso de distribución normal o bien con el test de Wilcoxon en caso de distribución no normal.

La supervivencia libre de encefalopatía hepática fue analizada por intención de tratar con el método de Kaplan Meier y comparada con el test de log-rank Mantel-Cox. Los pacientes fueron censurados en el momento en que salían del estudio (por trasplante hepático, éxitus o por cualquier otro motivo).

El análisis de los objetivos secundarios (pruebas neuropsicológicas, parámetros nutricionales, índices de calidad de vida...) que requerían dos valoraciones, una basal y otra de seguimiento, incluyó sólo a aquellos pacientes que habían llegado al menos a la semana 8. Para este análisis, se eligió el último valor disponible de cada variable.

Se realizó un análisis univariado de los factores relacionados con la recurrencia de encefalopatía hepática, que incluyó todas las variables del estudio. El grupo de tratamiento (AAR o MDX) fue incluido también para controlar posibles factores de confusión que hubieran podido influir sobre el análisis de supervivencia (Kaplan Meier). Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado fueron incluidas en un

análisis multivariado mediante una regresión de Cox. Para decidir el modelo final, se tuvieron en cuenta la importancia teórica de las variables, la significación estadística (valor p del test de Wald) y el ajuste de bondad.

Todo el análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico SPSS versión 16.0 (SPSS Inc, Chicago, USA). Un valor de p inferior a 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados

Evolución clínica

Ciento treinta y cuatro pacientes fueron valorados para ser incluidos en el estudio; de todos ellos, 116 fueron randomizados (Figura 9). Dieciocho pacientes fueron excluidos antes de la randomización por falta de cumplimiento de la dieta (n = 6), no aceptación del consentimiento informado (n = 4), índice MELD > 25 (n = 4), deterioro cognitivo marcado con un Mini-mental de Lobo < 27 (n = 2) o comorbilidad neurológica (n = 2).

No se observaron diferencias entre ambos grupos respecto a las características basales (Tabla 12), duración del tratamiento (AAR = 32,24 ± 21,59 semanas, MDX = 36,27 ± 20,93 semanas, p = 0,309) ni causas de éxitus. De las 17 muertes (14%), 12 fueron por insuficiencia hepática, tres por hemorragia digestiva alta, una por neumonía aspirativa y otra por hemorragia cerebral. Noventa y ocho pacientes (AAR = 46, MDX = 52, p = 0,124) alcanzaron las 8 semanas de seguimiento. La mayoría de las pérdidas precoces (n = 18) antes de la semana 8 (primera visita de seguimiento) fueron debidas a trasplante hepático (n = 8) o éxitus (n = 6).

Durante el seguimiento, 37 pacientes del grupo AAR y 31 del grupo MDX fueron censurados antes de la semana 56 por razones similares en ambos grupos (Figura 9).

Característica	AAR (n = 58)	MDX (n = 58)
Edad (años)	64,16 ± 10,39	62,47 ± 10,40
Género (hombre/mujer)	45/13	43/15
Etiología (VHC/alcohol/mixta/otra)	24/17/11/6	18/25/9/6
Child-Pugh	8,31 ± 2,01	8,16 ± 1,70
MELD	16,14 ± 4,54	16,18 ± 3,95
Encefalopatía hepática mínima	18	22
Albúmina (g/dL)	2,95 ± 0,64	2,95 ± 0,52
Bilirrubina (mg/dL)	2,51 ± 1,39	2,74 ± 1,73
Protrombina (INR)	1,74 ± 0,51	1,79 ± 0,74
Sodio (mEq/L)	137,60 ± 3,33	137,32 ± 3,82
Creatinina (mg/dL)	1,05 ± 0,39	1,03 ± 0,38
Tratamiento		
Disacáridos no absorbibles	55	50
Neomicina	16	15
Diuréticos	30	35
Beta-bloqueantes	24	26

Tabla 12: Características basales de los pacientes randomizados a los grupos AAR y MDX

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Los datos están expresados en media ± desviación estándar o frecuencias.

La encefalopatía hepática mínima se definió como puntuación T < 30 en ≥ 2 pruebas neuropsicológicas.

Abreviaturas: AAR, aminoácidos ramificados; MDX, maltodextrina; VHC, virus de hepatitis C; MELD, model for end-stage liver disease; INR, international normalized ratio.

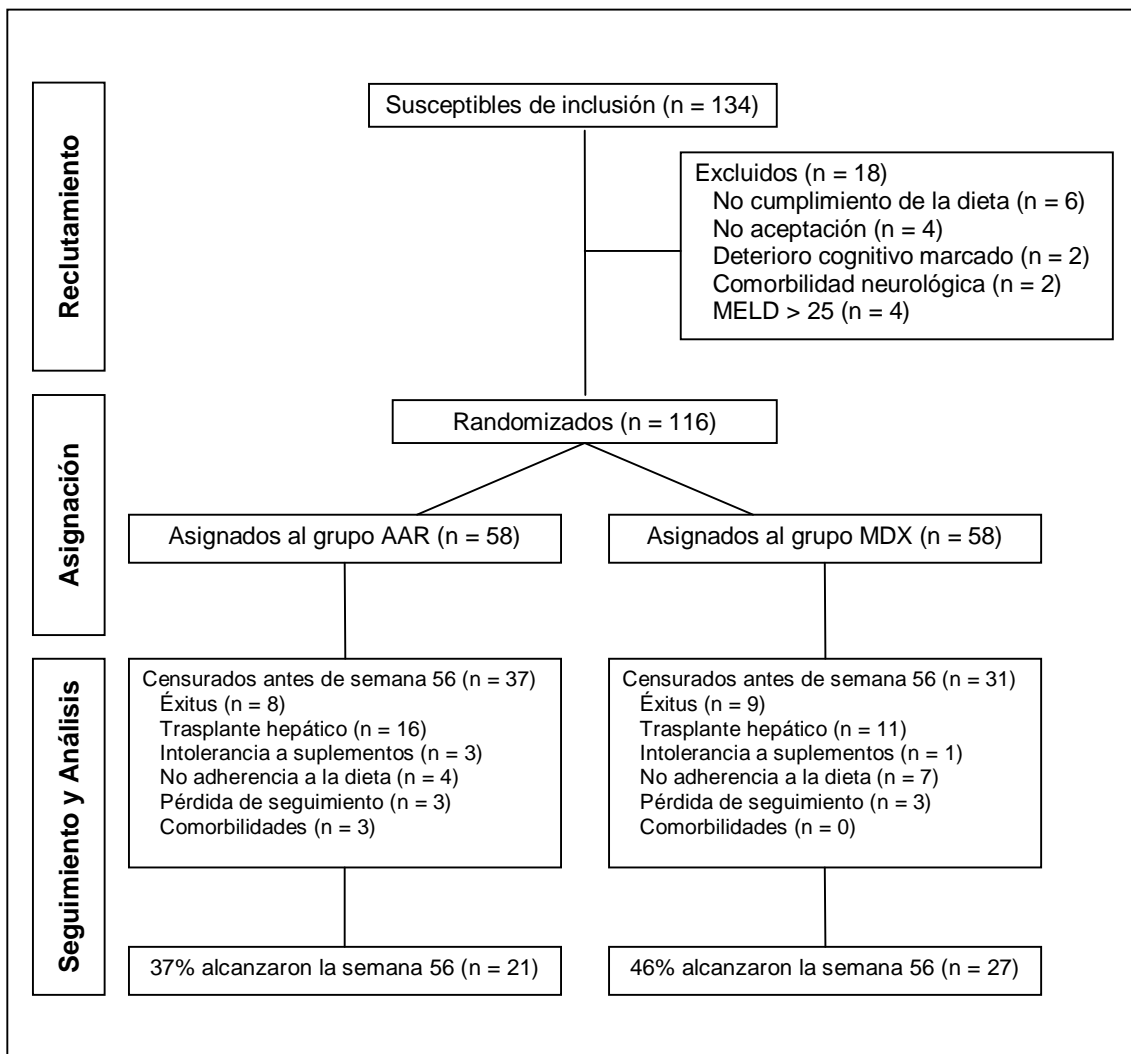


Figura 9: Diagrama de flujo de los pacientes del estudio.

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en tiempo de seguimiento, causas de censoramiento ni causas de éxitus.

Abreviaturas: MELD, model for end-stage liver disease; AAR, aminoácidos ramificados; MDX, maltodextrina.

Objetivos primarios y secundarios

La supervivencia libre de encefalopatía hepática episódica (Figura 10) no fue diferente entre ambos grupos (AAR = 47%, MDX = 34%, $p = 0,274$). No existieron diferencias significativas en el número de pacientes que desarrollaron un episodio de encefalopatía hepática (AAR = 24, MDX = 32, $p = 0,137$). Se observó una tendencia a acumular un menor número de días con encefalopatía hepática en el grupo AAR ($2,82 \pm 5,20$ vs. $5,05 \pm 7,52$), pero esta diferencia no alcanzó el nivel de significación estadística ($p = 0,105$).

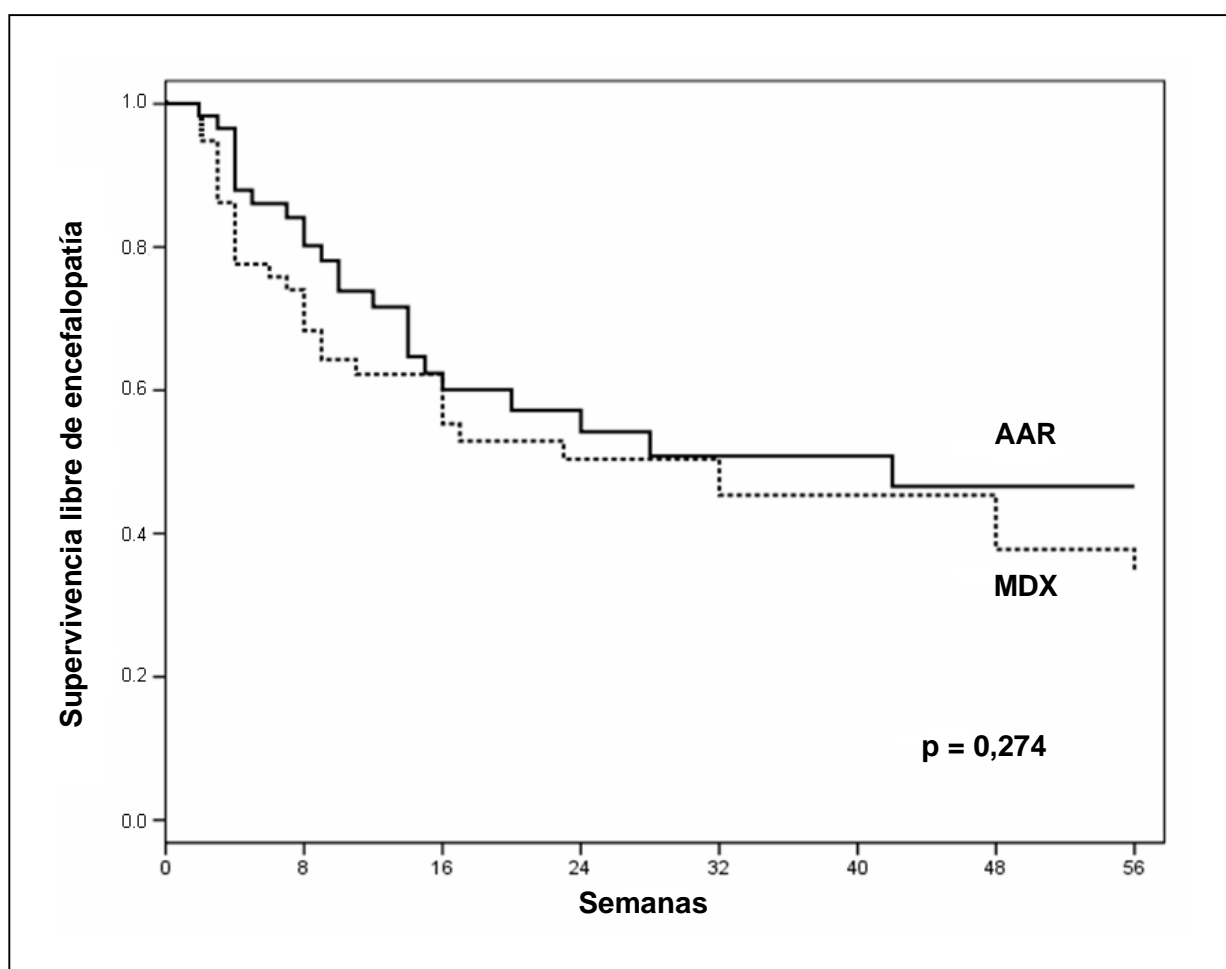


Figura 10: Comparación de la supervivencia libre de encefalopatía hepática entre los grupos AAR y MDX.

El riesgo actuarial de permanecer libre de encefalopatía hepática no fue diferente entre ambos grupos (AAR = 47%, MDX = 34%, $p = 0,274$).

Abreviaturas: AAR, aminoácidos ramificados; MDX, maltodextrina.

Tampoco se detectaron diferencias en el número de pacientes que desarrollaron encefalopatía hepática crónica persistente (AAR = 6, MDX = 5, $p = 0,751$) ni episódica recurrente (AAR = 14, MDX = 16, $p = 0,672$). Los factores precipitantes de los episodios de encefalopatía hepática no difirieron entre ambos grupos (Tabla 13).

	AAR	MDX	Total
Factor precipitante	(n = 24)	(n = 32)	(n = 56)
Hemorragia digestiva	1	6	7
Diuréticos	11	15	26
Insuficiencia renal aguda	0	3	3
Deshidratación	2	2	4
Hipopotasemia	0	1	1
Hiponatremia	0	1	1
Psicofármacos	0	1	1
Dieta hiperproteica	1	2	3
Infecciones	6	5	11
Estreñimiento	6	5	11
Abandono de disacáridos	0	1	1
Nº total de casos demostrados	27	42	69

Tabla 13: Factores precipitantes demostrados de encefalopatía hepática en pacientes que desarrollaron recurrencia.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Veinticuatro pacientes del grupo AAR y 32 del grupo MDX tuvieron al menos un episodio de encefalopatía hepática en el seguimiento.

Abreviaturas: AAR, aminoácidos ramificados; MDX, maltodextrina.

Dos de las 3 pruebas neuropsicológicas empleadas (*Symbol Digit Test* y *Trail Making A Test*) y la circunferencia muscular media del brazo mejoraron en el grupo AAR, pero no en el grupo MDX (Tabla 14). Sin embargo, estas diferencias no se asociaron a cambios en la calidad de vida medida por el CLDQ global, el Componente Físico ni el Componente Mental de SF-36.

Variable	AAR (n = 46)		MDX (n = 52)	
	Basal	Final	Basal	Final
Neuropsicología				
<i>Symbol Digit Test</i> *	27,9 ± 12,3	30,5 ± 12,3†	25,9 ± 11,5	28,1 ± 13,6
<i>Trail Making A Test</i> *	36,6 ± 8,2	39,1 ± 8,9†	36,5 ± 8,7	37,3 ± 9,4
<i>Grooved Pegboard Test</i> *	39,0 ± 10,7	39,8 ± 11,2	35,7 ± 12,0	34,8 ± 11,0
Antropometría				
CMMB (cm)	21,4 ± 3,0	22,2 ± 3,0†	22,1 ± 2,7	22,7 ± 3,3
Fuerza muscular (kg)	20,6 ± 8,5	21,1 ± 8,4	22,1 ± 8,9	22,4 ± 8,7
Calidad de vida				
Componente Físico SF-36	34,8 ± 9,2	36,4 ± 10,5	37,3 ± 9,5	37,0 ± 10,2
Componente Mental SF-36	44,4 ± 13,8	45,7 ± 13,4	41,3 ± 14,9	42,5 ± 14,3
CLDQ global	4,6 ± 1,0	4,7 ± 1,1	4,5 ± 1,2	4,4 ± 1,2
Función hepática				
Child-Pugh	8,31 ± 2,01	8,10 ± 2,04	8,07 ± 1,73	8,07 ± 2,16
MELD	16,1 ± 4,5	15,6 ± 4,6	16,1 ± 3,9	16,5 ± 5,1

Tabla 14: Evolución de pruebas neuropsicológicas, parámetros antropométricos e índices de calidad de vida en pacientes que alcanzaron al menos las 8 semanas de seguimiento.

Los datos se expresan en media ± desviación estándar.

* Valores T.

† Diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el valor final vs. basal.

Abreviaturas: AAR, aminoácidos ramificados; MDX, maltodextrina; CMMB, circunferencia muscular media del brazo; CLDQ, chronic liver disease questionnaire; MELD, model for end-stage liver disease.

La evolución de la función hepática medida con los índices Child-Pugh y MELD fue similar en ambos grupos (Tabla 14). No se observaron diferencias en el número de complicaciones de la cirrosis. El número de pacientes que necesitaron hospitalización (AAR = 32, MDX = 32, $p = 1,00$) y el número de días de hospitalización (AAR = $9,86 \pm 19,59$; MDX = $7,43 \pm 10,96$, $p = 0,411$) no difirieron entre ambos grupos.

Factores asociados a la recurrencia de encefalopatía hepática

En el análisis univariado (Tabla 15), los factores relacionados con la recurrencia de encefalopatía hepática fueron la edad ($p = 0,035$), la albúmina basal ($p = 0,011$), el incremento de creatinina ($p = 0,016$) y el descenso de sodio ($p = 0,026$).

En el análisis multivariado (Tabla 16), los factores independientes relacionados con la recurrencia de encefalopatía hepática fueron la albúmina basal y el descenso de sodio. El incremento de creatinina estuvo próximo al nivel de significación estadística. En el modelo de regresión de Cox, también se introdujo la creatinina debido a que se consideró un parámetro de relevancia clínica, conforme a estudios previos⁷⁸⁻⁸⁰. El modelo de regresión que incluía la albúmina basal, el descenso de sodio y el incremento de creatinina continuaba siendo estadísticamente significativo ($X^2 = 21,014$, $df = 3$, $p < 0,005$).

Variable	Recurrencia	No recurrencia	p
	(n = 56)	(n = 60)	
Edad (años)	65,41 ± 11,08	61,35 ± 9,37	0,035
β albúmina (g/dL)	2,82 ± 0,53	3,07 ± 0,52	0,011
β bilirrubina (mg/dL)	2,79 ± 1,70	2,53 ± 1,41	0,363
β protrombina (INR)	1,76 ± 0,49	1,61 ± 0,45	0,106
β sodio (mEq/L)	137,81 ± 3,75	137,13 ± 3,41	0,309
β creatinina (mg/dL)	1,04 ± 0,41	1,05 ± 0,37	0,933
Δ albúmina (g/dL)	0,09 ± 0,76	0,10 ± 0,68	0,959
Δ bilirrubina (mg/dL)	0,20 ± 2,42	-0,34 ± 1,44	0,181
Δ protrombina (INR)	0,07 ± 0,44	-0,05 ± 0,33	0,147
Δ sodio (mEq/L)	-2,00 ± 5,52	0,20 ± 3,91	0,026
Δ creatinina (mg/dL)	0,16 ± 0,33	0,00 ± 0,31	0,016

Tabla 15: Análisis univariado de factores relacionados con la recurrencia de encefalopatía hepática.

Los datos están expresados en media ± desviación estándar. La encefalopatía hepática recurrente, definida como ≥ 2 episodios, ocurrió en 30 pacientes.

β = Basal.

Δ = Incremento (final - basal).

Abreviaturas: INR, international normalized ratio.

Variable	HR	IC 95%	p
β albúmina (g/dL)	0,429	(0,255; 0,721)	0,001
Δ sodio (mEq/L)	0,938	(0,892; 0,983)	0,012
Δ creatinina (mg/dL)	1,849	(0,903; 3,789)	0,093

Tabla 16: Análisis multivariado de los factores relacionados con la recurrencia de encefalopatía hepática mediante un modelo de regresión de Cox.

β = Basal.

Δ = Incremento (final - basal).

Abreviaturas: HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza.

En la evolución, la función cognitiva global (Figura 11) mostró una mejoría sólo en aquellos pacientes que no desarrollaron episodios de encefalopatía hepática (n = 50). Sin embargo, la función cognitiva global se mantuvo estable en aquellos pacientes que sí desarrollaron encefalopatía (n = 44), una vez recuperado el episodio agudo. No se encontraron diferencias significativas (p = 0,09) en cuanto al índice MELD entre los pacientes que desarrollaron (16,5 ± 4,2) y los que no desarrollaron encefalopatía (15,2 ± 3,7).

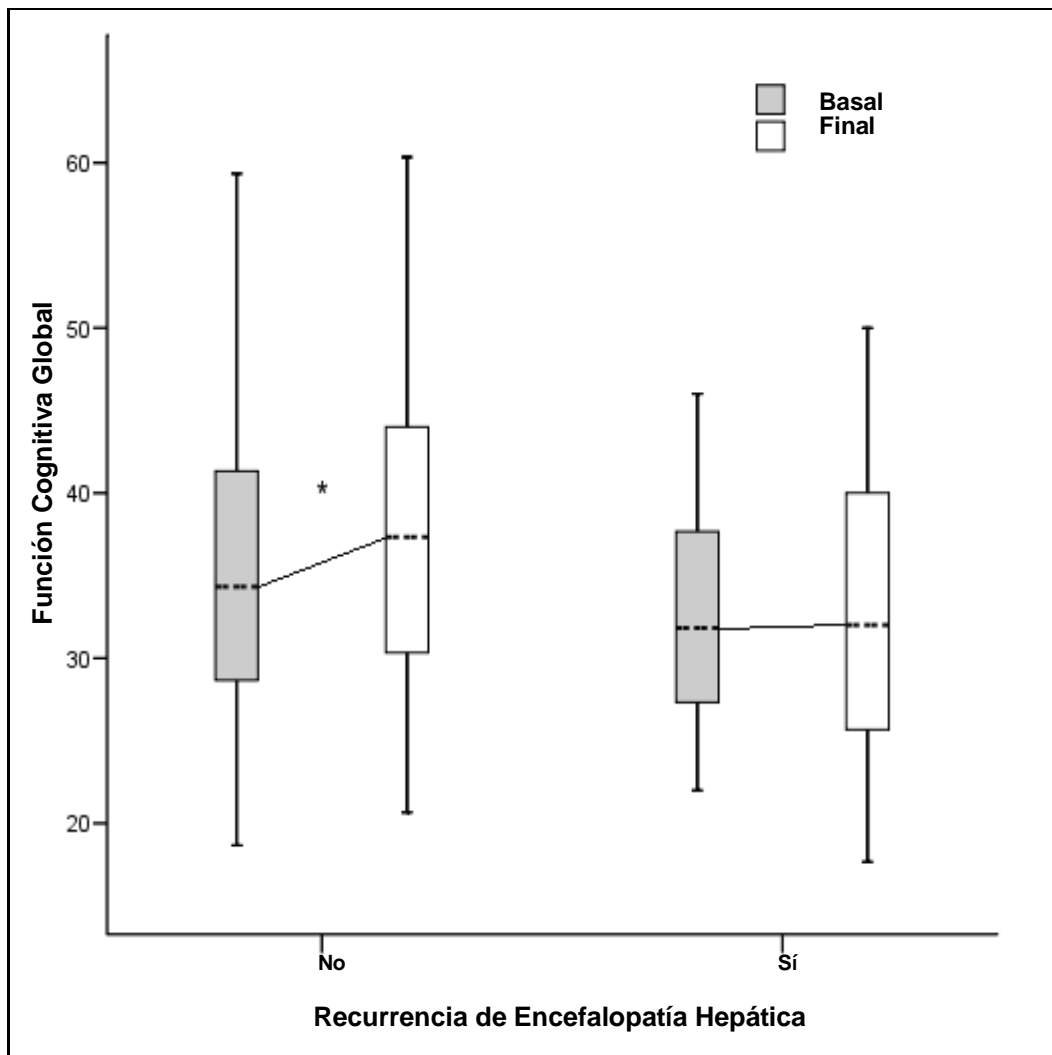


Figura 11. Evolución de la función cognitiva global.

La función cognitiva global (media del valor *T* de las tres pruebas neuropsicológicas) mejoró en aquellos pacientes que no desarrollaron episodios de encefalopatía hepática en el seguimiento (n = 50). En aquellos pacientes que sí presentaron encefalopatía y que llegaron al menos a los 8 semanas de seguimiento (n = 44), la función cognitiva se mantuvo estable sin mejoría.

Además, se observó una correlación entre el incremento en la función cognitiva global (valor final menos basal) y el número de episodios de encefalopatía (r = - 0,328, p = 0,001) (Figura 12).

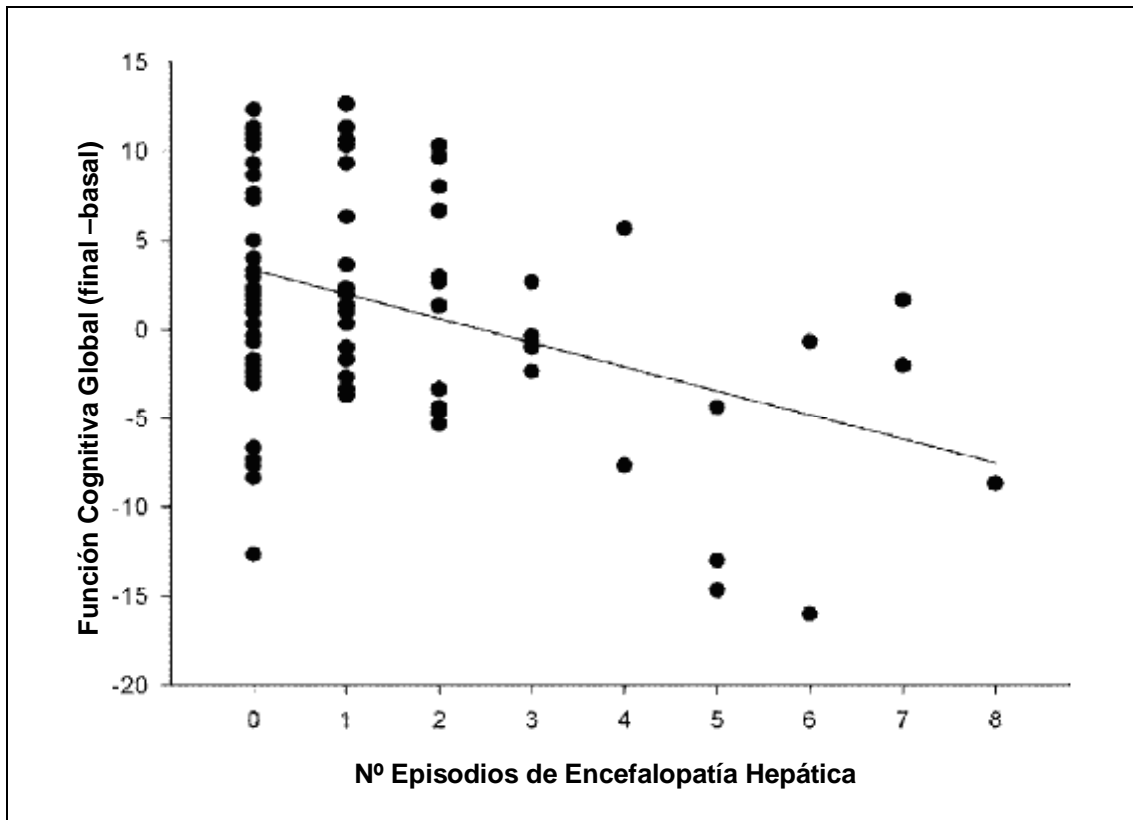


Figura 12. Relación entre el número de episodios de encefalopatía hepática y cambios (valor final – basal) en la función cognitiva global (valor T).

4. DISCUSIÓN

En el primer estudio, se investigan los factores que se relacionan con una peor calidad de vida en la cirrosis. Como se ha visto, se confirma el hecho de que la calidad de vida de los pacientes con cirrosis se deteriora conforme aumenta el grado de insuficiencia hepática (Figura 8, página 43). La asociación entre calidad de vida y gravedad de la cirrosis está avalada por los resultados de diversos estudios previos^{34, 36, 38, 39, 48, 81}. En la práctica, esta asociación está apoyada por la mejoría que experimentan los pacientes en sus puntuaciones de calidad de vida al comparar los periodos pre y post-trasplante⁸². Por tanto, la gravedad de la cirrosis representada por el deterioro de la función hepática es el factor más importante de la calidad de vida en estos pacientes.

Asumiendo la importancia del grado de disfunción hepática, el objetivo de este estudio es evaluar el papel en la calidad de vida de la encefalopatía, entre otros factores que definen la función hepática. Para ello, se analizan por separado las variables que integran el Child-Pugh y el MELD. Desde hace tiempo, se sabe que el Child-Pugh es un buen indicador de la calidad de vida^{36, 46-48}, al contrario que el MELD⁴². Una explicación plausible para esta diferencia es que las variables que integran ambos índices son distintas. Así, el MELD no incluye la ascitis ni la encefalopatía hepática, dos condiciones que, como se ha visto, se asocian a la calidad de vida. Por tanto, el interés práctico de este estudio está en que identifica una serie de factores propios de la enfermedad hepática avanzada que influyen de forma independiente sobre la calidad de vida de los pacientes con cirrosis. Además, varios de estos factores son potencialmente tratables, por lo que podrían ser evaluados en ensayos clínicos aleatorizados: la ascitis, la hipoalbuminemia, la anemia y la encefalopatía hepática (episódica y mínima).

La ascitis es una complicación frecuente en la cirrosis que da lugar a diversos síntomas negativos, por lo que ya se había asociado con anterioridad a la calidad de vida^{36, 38, 40}. En nuestro estudio, la ascitis actual (pero no la ascitis previa) se correlaciona con un deterioro del CLDQ global y del Componente Físico de SF-36. Por tanto, el tratamiento correcto de la ascitis puede mejorar la calidad de vida. Además, el efecto perjudicial de la ascitis afecta a diversos dominios en los cuestionarios. Sin embargo, de todos los

factores identificados en el análisis multivariado, la ascitis es el único que altera el dominio *abdominal symptoms*, un hallazgo que aporta consistencia a nuestros resultados.

También la hipoalbuminemia, una alteración frecuente en los pacientes con ascitis de difícil tratamiento, se asocia a una disminución en la calidad de vida. Con excepción del dominio *abdominal symptoms*, el descenso en la albúmina afecta a los mismos dominios que la ascitis (*fatigue, activity, physical function, vitality...*), lo cual otorga consistencia interna a nuestros resultados. Este hallazgo sugiere que los nuevos tratamientos para la ascitis que combinan albúmina con fármacos vasoconstrictores podrían tener efectos beneficiosos sobre la calidad de vida⁸³.

Como en otras enfermedades crónicas, la anemia es una complicación habitual de la cirrosis, que empeora la calidad de vida. El origen de la anemia puede ser multifactorial y, en ocasiones, de difícil tratamiento (por ejemplo, la anemia secundaria a hiperesplenismo). Diversos estudios previos han demostrado que la hemoglobina determina la calidad de vida en algunas enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca⁸⁴ y la insuficiencia renal crónica⁸⁵. El impacto del descenso de la hemoglobina sobre dominios similares del CLDQ (*fatigue, systemic symptoms*), Componente Físico de SF-36 (*physical function*) y Componente Mental de SF-36 (*vitality*) apoyan la relación entre la anemia y la calidad de vida. Por tanto, el incremento de los niveles de hemoglobina puede ser un objetivo específico para mejorar la calidad de vida de los pacientes con cirrosis.

El desarrollo de encefalopatía hepática produce un trastorno sustancial en la calidad de vida de estos pacientes. Durante el episodio agudo de encefalopatía, no se puede evaluar la calidad de vida debido a que el deterioro del nivel de conciencia impide la cumplimentación de los cuestionarios. Sin embargo, nuestros datos apoyan que el impacto de la encefalopatía persiste una vez que se ha recuperado el episodio agudo^{34, 36, 38, 51}. El haber desarrollado un episodio de encefalopatía hepática produce un cambio en la

percepción de la enfermedad que explica por qué los pacientes con esta complicación previa muestran peores resultados en los dominios *worry*, *vitality* y *role emotional*.

La asociación con el *Grooved Pegboard Test* sugiere que la presencia de encefalopatía hepática mínima también interviene en el deterioro de la calidad de vida. La afectación de dominios similares en pacientes con antecedentes de encefalopatía hepática episódica y en pacientes con peores puntuaciones en el *Grooved Pegboard Test* da consistencia interna a nuestros resultados. Asimismo, los pacientes que han pasado un episodio de encefalopatía muestran puntuaciones más bajas en el *Grooved Pegboard Test* que los que no lo han pasado ($38,4 \pm 10,6$ vs. $47,5 \pm 11,3$; $p < 0,001$), lo cual sugiere la persistencia de cierto grado de encefalopatía hepática mínima tras el episodio. El impacto del *Grooved Pegboard Test* sobre determinados dominios específicos (*activity*, *physical function*) confirma estos resultados, ya que este test es una prueba psicomotora. Recientemente se ha demostrado que los pacientes con encefalopatía hepática mínima que son tratados con lactulosa mejoran sus puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas y en los cuestionarios de calidad de vida³⁵. Del mismo modo, la prevención de la encefalopatía hepática podría suponer una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

En cuanto a los dos factores no modificables asociados en este estudio a la calidad de vida (etiología alcohólica y género femenino), ambos sugieren la participación de otros aspectos (psicológicos y/o sociales) que sí podrían modificarse. Según nuestros datos, los pacientes con etiología alcohólica tienen mejor calidad de vida que los pacientes con otras etiologías de cirrosis. Una explicación de este resultado puede ser el perfil de los pacientes con hábito alcohólico incluidos en nuestro estudio, socialmente adaptados y sin consumo activo, que tienden a minimizar los síntomas derivados de la enfermedad hepática. Esta hipótesis es compatible con las mejores puntuaciones obtenidas por estos pacientes en los dominios *vitality*, *mental health* y *emotional function*, como sucede en otras enfermedades⁸⁶. En un

trabajo anterior³⁶, ya se habían descrito diferencias entre hombres y mujeres con cirrosis para ciertos dominios específicos de los cuestionarios de calidad de vida. Asimismo, se ha comprobado que el género femenino muestra peores puntuaciones en otras enfermedades somáticas crónicas^{87, 88}. Este hecho puede deberse a las diferencias en la percepción del estado de salud entre ambos géneros, pero también a motivos sociales, familiares y económicos.

Una limitación metodológica de este estudio es su diseño transversal, que no permite establecer conclusiones de causalidad⁸⁹. En contrapartida, en él se analiza una cohorte de gran tamaño que es representativa de los pacientes con cirrosis habitualmente atendidos en consultas externas. Otra limitación es que los pacientes afectados de depresión, un síntoma que también se ha asociado a la calidad de vida en la cirrosis^{38, 39, 90}, fueron excluidos del estudio (ver “criterios de exclusión”, página 46). El motivo de esta exclusión era evitar la interferencia de la depresión mayor sobre las pruebas neuropsicológicas.

En conclusión, los resultados de este primer estudio indican que la encefalopatía hepática es uno de los factores que determinan la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cirrosis. Varios de los factores que causan un descenso en la calidad de vida son potencialmente tratables: la ascitis, la hipoalbuminemia, la anemia y la encefalopatía hepática (episódica y mínima). Los cuestionarios de calidad de vida permiten detectar el efecto de estos factores sobre aspectos particulares (o dominios) de la enfermedad hepática, que representan los síntomas de los pacientes. Por tanto, los tratamientos dirigidos a corregir estos factores pueden conllevar una mejoría en la calidad de vida de los pacientes con cirrosis.

En el segundo estudio, se investigan los efectos a largo plazo de suplementar la dieta con aminoácidos ramificados en pacientes con cirrosis que se han recuperado de un episodio de encefalopatía hepática, uno de los factores asociados a la calidad de vida. El resultado fundamental del estudio es que la recurrencia de encefalopatía hepática episódica no difiere entre los pacientes que reciben aminoácidos ramificados o maltodextrina. Asimismo, tampoco se encuentran diferencias en la duración en días de la encefalopatía hepática ni en el desarrollo de encefalopatía hepática persistente ni recurrente.

La restricción proteica es una práctica habitualmente indicada en pacientes con cirrosis que han presentado un episodio previo de encefalopatía hepática⁵⁹⁻⁶¹. En el momento en que fue diseñado este estudio, la restricción proteica era el tratamiento nutricional estándar en este grupo de pacientes. Sin embargo, esta práctica ha sido criticada por estar basada en trabajos no controlados y por el riesgo de empeoramiento del estado nutricional⁹¹. En un estudio randomizado anterior, se demostró que durante la fase aguda de la encefalopatía hepática una dieta baja en proteínas no es mejor que una dieta con un contenido de 1,2 g de proteínas/kg/d⁶³. Las recomendaciones actuales proponen administrar 1,2-1,5 g de proteínas/kg/d en pacientes con cirrosis⁵⁸, y reducir al máximo el periodo de restricción proteica en caso de encefalopatía hepática refractaria a tratamiento⁶². Aún así, no existen ensayos clínicos que evalúen los efectos de las proteínas de la dieta sobre la recurrencia de la encefalopatía hepática.

Un resultado importante de este estudio es la mejoría observada en el grupo AAR en dos de las tres pruebas neuropsicológicas utilizadas para la detección de encefalopatía hepática mínima. Este resultado es compatible con estudios anteriores que habían demostrado un efecto beneficioso de los aminoácidos ramificados sobre la encefalopatía hepática mínima^{74, 92}, un hecho que se había atribuido a la mejoría de la función hepática⁷². En comparación con el estudio de Marchesini et al, en nuestro estudio no se encuentran diferencias en la evolución de la función hepática, probablemente porque nuestros pacientes tienen una fase más avanzada de su cirrosis. De hecho,

todos nuestros casos habían sido elegidos sobre la base de un episodio previo de encefalopatía, lo cual no era un criterio de inclusión en el estudio italiano.

En nuestro estudio, la mejoría de la encefalopatía hepática mínima podría justificarse por un incremento de la masa muscular, como indica el aumento de la circunferencia muscular media del brazo observado en el grupo AAR. Una explicación plausible de este hallazgo sería que la administración de una mayor cantidad de proteínas combinada con el efecto anabólico de los aminoácidos ramificados aumentara la circunferencia muscular media del brazo^{93, 94}. Cada vez existen más datos que apoyan la participación del músculo en el metabolismo del amonio¹⁶, de forma que el incremento de la masa muscular puede reducir el amonio plasmático y mejorar la encefalopatía hepática mínima. Aún así, en nuestra serie la mejoría observada en las pruebas neuropsicológicas no se asocia a cambios en la calidad de vida, por lo que su relevancia clínica es discutible.

De acuerdo con estos resultados, la intervención nutricional con aminoácidos ramificados no tiene un gran impacto sobre la evolución de los pacientes con cirrosis y antecedente de encefalopatía hepática. Esto puede deberse a que la malnutrición, que es frecuente en la cirrosis y se relaciona con la función hepática, tan sólo se ha asociado al pronóstico en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada (Child-Pugh A/B), quienes tienen una esperanza de vida superior a 3 años⁵³. Se puede concluir que en pacientes con insuficiencia hepática avanzada, como son los incluidos en este estudio, resulta complicado que una intervención nutricional pueda mejorar el pronóstico. Ahora bien, nuestros resultados no invalidan el posible efecto beneficioso de los aminoácidos ramificados sobre la recurrencia de la encefalopatía hepática. Una diferencia en torno al 10-15% a favor del grupo AAR podría resultar significativa con la inclusión de una muestra de 446 pacientes. La falta de significación estadística en nuestra serie puede atribuirse a un error tipo II debido al bajo porcentaje de pacientes que alcanzan el final del estudio.

La ausencia de relación entre la intervención nutricional con aminoácidos ramificados y la recurrencia de encefalopatía se confirma en el análisis multivariado. Así, un hallazgo interesante de este estudio es que identifica una serie de variables independientes que aumentan el riesgo de encefalopatía hepática: la albúmina basal, el incremento de la creatinina y el descenso del sodio. La relación entre la hiponatremia y la encefalopatía hepática se ha establecido en estudios observacionales^{80, 95}, incluyendo un estudio con valoraciones repetidas en un grupo de pacientes con cirrosis avanzada⁷⁸. La base teórica consiste en que la hiponatremia puede aumentar el edema astrocitario disminuyendo la cantidad de mioinositol y de otros osmolitos orgánicos necesarios para responder a una sobrecarga aguda de amonio²¹. Es reseñable que varios estudios recientes han descrito la asociación entre la recurrencia de encefalopatía y el incremento de creatinina⁷⁸⁻⁸⁰. En nuestro estudio, el incremento de creatinina se aproxima a la significación estadística en el análisis multivariado. Una forma de explicar la asociación de la hipoalbuminemia, la hiponatremia y la insuficiencia renal con la encefalopatía hepática sería el desarrollo de insuficiencia hepática progresiva⁹⁶. Desde un punto de vista fisiopatológico, estos tres parámetros se podrían relacionar con el síndrome de disfunción circulatoria, que aparece en fases avanzadas de la cirrosis. Por tanto, los nuevos tratamientos dirigidos a la prevención de este síndrome, con la combinación de albúmina y vasoconstrictores⁹⁷, y a la corrección de la hiponatremia, con la administración de fármacos acuaréticos⁹⁸, podrían reducir la recurrencia de encefalopatía hepática. En este sentido, hay en la actualidad un ensayo clínico que investiga la prevención de complicaciones de la cirrosis, incluida la encefalopatía hepática, en pacientes en lista de espera de trasplante hepático con albúmina y midrodine. La eficacia de estas nuevas terapias debería investigarse en pacientes que realizan tratamiento preventivo con disacáridos no absorbibles⁹⁹ y/o rifaximina¹⁰⁰.

La identificación de una serie de factores de riesgo relacionados con la recurrencia de encefalopatía hepática permite plantear un tratamiento dirigido a dichos factores. Este hipotético tratamiento es especialmente interesante desde que se sabe que la encefalopatía hepática puede dar lugar a secuelas irreversibles que pueden persistir después de la resolución del episodio

agudo¹⁰¹. En nuestro estudio, hemos detectado que aquellos pacientes que presentaban recurrencia de la encefalopatía tras la asignación del tratamiento no mejoraban sus resultados en las pruebas neuropsicológicas. La falta de capacidad de aprendizaje objetivada mediante pruebas neuropsicológicas repetidas implica el desarrollo de un déficit cognitivo en estos pacientes. Unos resultados similares han sido recientemente observados por Bajaj JS et al⁵². Todos estos datos sugieren que el desarrollo de encefalopatía hepática podría conllevar un deterioro irreversible de la función cognitiva. Estudios recientes han mostrado que el deterioro cognitivo persiste después del trasplante hepático^{101, 102}.

La principal limitación de nuestro estudio es su diseño, que no permite discriminar el efecto debido a la cantidad o al tipo de proteínas de la dieta. Por tanto, no se puede recomendar de forma generalizada la prescripción de aminoácidos ramificados en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática previa. No obstante, los aminoácidos ramificados todavía pueden tener un papel en pacientes con malnutrición proteica y encefalopatía hepática crónica, como se ha comprobado en un estudio comparativo entre suplementos isonitrogenados de aminoácidos ramificados y de caseína⁶⁵. No hemos incluido un brazo de pacientes que recibieran un suplemento nitrogenado sin aminoácidos ramificados por motivos de diseño del estudio. Además, en un estudio previo de Marchesini et al, un suplemento de aminoácidos ramificados era superior a un suplemento isonitrogenado de lactoalbúmina⁷².

Por otro lado, una aportación importante de nuestro estudio es el efecto a largo plazo de las proteínas de la dieta en una cohorte que es representativa de un porcentaje significativo de los pacientes con cirrosis que ingresan en un hospital¹⁰³. El alto cumplimiento de la dieta y la minuciosa valoración del estado nutricional, la calidad de vida y los parámetros neuropsicológicos confieren un valor adicional a estos resultados. Otra limitación del estudio es el tipo de análisis utilizado para las modificaciones en el estado nutricional, la función hepática y la calidad de vida (*last-observation-carried-forward*), que puede introducir sesgos de selección durante el seguimiento. Pese a ello, es probable que estos sesgos no estén presentes ya que la gravedad de la cirrosis de los

pacientes censored no era diferente entre los dos grupos. La tolerancia y la adherencia a los suplementos dietéticos son elevadas, ya que los pacientes están muy motivados al ser monitorizados por un dietista y al tratarse de un estudio de prevención basado en modificaciones de la dieta. Si bien esta observación puede diferir en la práctica clínica. Los estudios futuros en pacientes con antecedente de encefalopatía hepática deberían comparar dietas con un aporte normal de proteínas que se diferenciaron en la presencia o ausencia de aminoácidos ramificados.

En conclusión, este segundo estudio muestra que la suplementación de la dieta con aminoácidos ramificados, iniciada tras un episodio de encefalopatía hepática, no disminuye la recurrencia de la encefalopatía. No obstante, la administración de aminoácidos ramificados puede tener un efecto significativo sobre la encefalopatía hepática mínima y la masa muscular, si bien de una relevancia clínica discutible. El mayor factor determinante de la recurrencia de encefalopatía es la progresión de la insuficiencia hepática, que hace poco eficaz una intervención nutricional. Evitar la recurrencia de la encefalopatía hepática no sólo mejora la calidad de vida de los pacientes con cirrosis, sino que puede prevenir el deterioro de su función cognitiva. La recurrencia de la encefalopatía hepática se asocia con la concentración plasmática de albúmina y, durante la evolución, con el descenso del sodio y el incremento de la creatinina. Por tanto, los tratamientos dirigidos a la disfunción circulatoria y a la hiponatremia podrían ser útiles en la prevención de la encefalopatía hepática.

5. CONCLUSIONES

1. La encefalopatía hepática es uno de los factores que determinan la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cirrosis.
2. Varios de los factores que causan un descenso en la calidad de vida son potencialmente tratables: la ascitis, la hipoalbuminemia, la anemia y la encefalopatía hepática (episódica y mínima). Por tanto, los tratamientos dirigidos a corregir estos factores pueden conllevar una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con cirrosis.
3. La administración de aminoácidos ramificados a pacientes con cirrosis y antecedente de encefalopatía hepática episódica no disminuye el riesgo de recurrencia de encefalopatía.
4. Los aminoácidos ramificados producen un efecto beneficioso sobre la encefalopatía hepática mínima, si bien de una relevancia clínica discutible.
5. El mayor factor determinante de la recurrencia de la encefalopatía es la progresión de la insuficiencia hepática, que cuando es grave reduce el papel de una intervención nutricional.
6. La recurrencia de la encefalopatía hepática, en lugar de verse afectada por la intervención nutricional, se asocia con la concentración plasmática de albúmina y, durante la evolución, con el descenso del sodio y el incremento de la creatinina. Por tanto, los tratamientos dirigidos a la disfunción circulatoria y a la hiponatremia podrían ser útiles en la prevención de la encefalopatía hepática.
7. Los episodios recurrentes de encefalopatía se asocian a la adquisición de déficits cognitivos, por lo que su prevención podría evitar secuelas neuropsicológicas.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Digestive diseases in the United States: epidemiology and impact. Publication number 94-1447. Bethesda, MD: National Institutes of Health. 1994.
2. US Department of Health and Human Services. National Center for Health Statistics. Series 13. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention. 2005.
3. Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57:1-134.
4. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838-51.
5. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1-85.
6. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
7. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, Caballeria J, Rodes J, Rozman C. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-8.
8. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodes J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-5.
9. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
10. Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968-76.
11. Cordoba J BA. Hepatic encephalopathy. In: Shiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Shiff's diseases of the liver*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003:595-623.
12. Cooper JL PF. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev* 1987;67:440-519.
13. Nomura F, Ohnishi K, Terabayashi H, Nakai T, Isobe K, Takekoshi K, Okuda K. Effect of intrahepatic portal-systemic shunting on hepatic ammonia extraction in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:1478-81.
14. Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:337-41.
15. Conn H. The hepatic encephalopathies. In: Conn HO, Bircher J, editors. *Hepatic Encephalopathy. Syndromes and Therapies*. Bloomington: Medi-Ed Press 1994:p. 1-12.
16. Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002;36:1163-71.

17. Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol* 2000;32:1035-8.
18. Cordoba J, Ragner N, Flavia M, Vargas V, Jacas C, Alonso J, Rovira A. T2 hyperintensity along the cortico-spinal tract in cirrhosis relates to functional abnormalities. *Hepatology* 2003;38:1026-33.
19. Cordoba J, Gottstein J, Blei AT. Glutamine, myo-inositol, and organic brain osmolytes after portocaval anastomosis in the rat: implications for ammonia-induced brain edema. *Hepatology* 1996;24:919-23.
20. Cordoba J, Olive G, Alonso J, Rovira A, Segarra A, Perez M, Jacas C, Vargas V. Improvement of magnetic resonance spectroscopic abnormalities but not pallidal hyperintensity followed amelioration of hepatic encephalopathy after occlusion of a large spleno-renal shunt. *J Hepatol* 2001;34:176-8.
21. Cordoba J, Garcia-Martinez R, Simon-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis* 2010;25:73-80.
22. Adams RD, Foley JM. The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1953;32:198-237.
23. Conn HO, Rossle M, Levy L, Glocker FX. Portosystemic myelopathy: spastic paraparesis after portosystemic shunting. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:619-25.
24. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748-53.
25. Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, Hop WC, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996;24:556-60.
26. Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978;75:462-9.
27. Ortiz M, Cordoba J, Alonso J, Rovira A, Quiroga S, Jacas C, Esteban R, Guardia J. Oral glutamine challenge and magnetic resonance spectroscopy in three patients with congenital portosystemic shunts. *J Hepatol* 2004;40:552-7.
28. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768-73.
29. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, Schalm SW. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2029-34.
30. Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I, Benitez S, Irlles JA, Castro M. Altered response to oral glutamine challenge as prognostic factor for overt episodes in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2002;37:781-7.

31. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, Merkel C, Gerunda G, Gatta A. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999;29:1662-7.
32. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42 Suppl:S45-53.
33. Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008;14:3609-15.
34. Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003;48:1622-6.
35. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549-59.
36. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, Loguercio C, Apolone G, Niero M, Abbiati R. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120:170-8.
37. Martin LM SM, Younossi ZM. The impact of liver disease on health-related quality of life: a review of the literature. *Current Gastroenterol Rep* 2002;4.
38. Bianchi G, Marchesini G, Nicolino F, Graziani R, Sgarbi D, Loguercio C, Abbiati R, Zoli M. Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2005;37:593-600.
39. Kim SH, Oh EG, Lee WH. Symptom experience, psychological distress, and quality of life in Korean patients with liver cirrhosis: a cross-sectional survey. *Int J Nurs Stud* 2006;43:1047-56.
40. Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M, Guyatt G. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2199-205.
41. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646-54.
42. Saab S, Ibrahim AB, Shpaner A, Younossi ZM, Lee C, Durazo F, Han S, Esrason K, Wu V, Hiatt J, Farmer DG, Ghobrial RM, Holt C, Yersiz H, Goldstein LI, Tong MJ, Busuttil RW. MELD fails to measure quality of life in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2005;11:218-23.
43. Floreani A. Liver diseases in the elderly: an update. *Dig Dis* 2007;25:138-43.
44. Alonso J, Prieto L, Anto JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)* 1995;104:771-6.
45. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 1999;45:295-300.

46. Ferrer M, Cordoba J, Garin O, Olive G, Flavia M, Vargas V, Esteban R, Alonso J. Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment. *Liver Transpl* 2006;12:95-104.
47. Hauser W, Holtmann G, Grandt D. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:157-63.
48. Sumskiene J, Sumskas L, Petrauskas D, Kupcinskas L. Disease-specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania. *World J Gastroenterol* 2006;12:7792-7.
49. Kalaitzakis E, Simren M, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Bjornsson E. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1464-72.
50. Cordoba J, Flavia M, Jacas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, Esteban R, Guardia J. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 2003;39:231-8.
51. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJ, Essink-bot ML, Hop WC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28:45-9.
52. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, Saeian K, Hafeezullah M, Bell DE, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic V, White MB, Sanyal AJ. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332-40.
53. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology* 1996;23:1041-6.
54. Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, Bjornsson E. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007;27:1194-201.
55. Schwartz R, Phillips GB, Seegmiller JE, Gabuzda GJ, Jr., Davidson CS. Dietary protein in the genesis of hepatic coma. *N Engl J Med* 1954;251:685-9.
56. Kondrup J, Nielsen K, Juul A. Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr* 1997;77:197-212.
57. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1997;27:239-47.
58. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, Ferenci P, Holm E, Vom Dahl S, Muller MJ, Nolte W. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285-94.
59. Soulsby CT, Morgan MY. Dietary management of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: survey of current practice in United Kingdom. *Bmj* 1999;318:1391.

60. Vergara-Gomez M, Flavia-Olivella M, Gil-Prades M, Dalmau-Obrador B, Cordoba-Cardona J. [Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in Spain: results of a survey of hepatologists]. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:1-6.
61. Heyman JK, Whitfield CJ, Brock KE, McCaughan GW, Donaghy AJ. Dietary protein intakes in patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis: current practice in NSW and ACT. *Med J Aust* 2006;185:542-3.
62. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 1997;16:43-55.
63. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, Esteban R, Guardia J. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38-43.
64. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001939.
65. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, Martines D, Abbiati R. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol* 1990;11:92-101.
66. Plauth M, Egberts EH, Hamster W, Torok M, Muller PH, Brand O, Furst P, Dolle W. Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover study. *J Hepatol* 1993;17:308-14.
67. Holecek M. Three targets of branched-chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease. *Nutrition* 2010;26:482-90.
68. Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 1971;2:75-80.
69. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a neuropsychiatric disorder involving multiple neurotransmitter systems. *Curr Opin Neurol* 2000;13:721-7.
70. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, Kato M, Nakamura T, Higuchi K, Nishiguchi S, Kumada H. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:705-13.
71. Egberts EH, Schomerus H, Hamster W, Jurgens P. Branched chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. A double-blind placebo-controlled crossover study. *Gastroenterology* 1985;88:887-95.
72. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, Rossi Fanelli F, Abbiati R. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003;124:1792-801.
73. Horst D, Grace ND, Conn HO, Schiff E, Schenker S, Viteri A, Law D, Atterbury CE. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1984;4:279-87.

74. Ichida T, Shibasaki K, Muto Y, Satoh S, Watanabe A, Ichida F. Clinical study of an enteral branched-chain amino acid solution in decompensated liver cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Nutrition* 1995;11:238-44.
75. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
76. Kamath PS. The need for better clinical trials. *Hepatology* 2008;48:1-3.
77. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5.
78. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gomez-Anson B, Rios J, Torres F, Rami L, Monte-Rubio GC, Martin-Llahi M, Arroyo V, Gines P. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1382-9.
79. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, Attili AF, Merli M. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738-46.
80. Guevara M, Baccaro ME, Rios J, Martin-Llahi M, Uriz J, Ruiz del Arbol L, Planas R, Monescillo A, Guarner C, Crespo J, Banares R, Arroyo V, Gines P. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver Int* 2010;30:1137-42.
81. Kalaitzakis E, Josefsson A, Bjornsson E. Type and etiology of liver cirrhosis are not related to the presence of hepatic encephalopathy or health-related quality of life: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:46.
82. Tome S, Wells JT, Said A, Lucey MR. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J Hepatol* 2008;48:567-77.
83. Gines P, Guevara M. Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: The time has arrived. *Hepatology* 2007;46:1685-7.
84. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, Brosh D, Laniado S, Schwartz D, Yachnin T, Shapira I, Gavish D, Baruch R, Koifman B, Kaplan C, Steinbruch S, Iaina A. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-44.
85. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
86. Volk RJ, Cantor SB, Steinbauer JR, Cass AR. Alcohol use disorders, consumption patterns, and health-related quality of life of primary care patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:899-905.

87. Rodrigue JR, Baz MA. Are there sex differences in health-related quality of life after lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease? *J Heart Lung Transplant* 2006;25:120-5.
88. Pettersen KI, Reikvam A, Rollag A, Stavem K. Understanding sex differences in health-related quality of life following myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2008;130:449-56.
89. Mauer ME, Bottomley A, Coens C. Statistical methodology is crucial in prognostic factor analysis of health-related quality of life. *Qual Life Res* 2008;17:1043-4; discussion 1045-6.
90. Fritz E, Hammer J. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis are linked to impaired quality of life and psychological distress. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:460-5.
91. Plauth M, Merli M, Kondrup J. Management of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997;337:1921-2.
92. Louard RJ, Barrett EJ, Gelfand RA. Effect of infused branched-chain amino acids on muscle and whole-body amino acid metabolism in man. *Clin Sci (Lond)* 1990;79:457-66.
93. Marchesini G, Zoli M, Dondi C, Bianchi G, Cirulli M, Pisi E. Anticatabolic effect of branched-chain amino acid-enriched solutions in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 1982;2:420-5.
94. Bianchi G, Marzocchi R, Agostini F, Marchesini G. Update on branched-chain amino acid supplementation in liver diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:197-200.
95. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, Gatta A. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996;63:602-9.
96. Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1012-7.
97. Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM, Bataller R, Mas A, Navasa M, Arroyo V, Rodes J. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-8.
98. Cordoba J. Improvement of hyponatremia in cirrhosis increases speed of complex information processing. *Hepatology* 2009;50 Suppl:121A.
99. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1365-71.
100. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-81.
101. Sotil EU, Gottstein J, Ayala E, Randolph C, Blei AT. Impact of preoperative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:184-92.

102. Garcia Martinez R, Rovira A, Alonso J, Aymerich FX, Huerga E, Jacas C, Simon-Talero M, Vargas V, Cordoba J. A long-term study of changes in the volume of brain ventricles and white matter lesions after successful liver transplantation. *Transplantation* 2010;89:589-94.
103. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25 Suppl 1:3-9.

7. ANEXOS

Versión española del cuestionario *Medical Outcomes Study Form (SF-36)*

Instrucciones:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

Marque una sola respuesta:

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1 Excelente
- 2 Muy buena
- 3 Buena
- 4 Regular
- 5 Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 Algo mejor ahora que hace un año
- 3 Más o menos igual que hace un año
- 4 Algo peor ahora que hace un año
- 5 Mucho peor ahora que hace un año

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco

3 No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

1 Sí, me limita mucho

2 Sí, me limita un poco

3 No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

1 Sí, me limita mucho

2 Sí, me limita un poco

3 No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

1 Sí, me limita mucho

2 Sí, me limita un poco

3 No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

1 Sí, me limita mucho

2 Sí, me limita un poco

3 No, no me limita nada

Las siguientes preguntas se refieren a problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

15. Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal) a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1 No, ninguno
- 2 Sí, muy poco
- 3 Sí, un poco
- 4 Sí, moderado
- 5 Sí, mucho
- 6 Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces

- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Algunas veces
- 4 Sólo alguna vez
- 5 Nunca

Por favor, diga si le parece cierta o falsa **cada una** de las siguientes frases.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

Versión española del cuestionario *Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)*

Este cuestionario es para ver cómo se ha sentido usted en las dos últimas semanas.

Las preguntas se refieren a los síntomas relacionados con su enfermedad del hígado, a cómo le han afectado en sus actividades diarias y cuál ha sido su estado de ánimo.

Por favor, conteste a todas las preguntas y elija una sola respuesta para cada una.

1. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido problemas de hinchazón de abdomen?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

2. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido cansado o fatigado?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

3. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido dolor en alguna parte del cuerpo?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

4. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido sueño durante el día?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

5. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia le ha dolido el abdomen?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

6. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia la sensación de ahogo le ha dificultado sus actividades diarias?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez

- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

7. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia no ha podido comer tanto como le habría gustado?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

8. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha estado preocupado porque se sentía más débil?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

9. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido problemas para levantar o llevar cosas pesadas?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

10. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha estado inquieto o ansioso?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

11. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido con menos energía?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

12. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido triste?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre

- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

13. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido amodorrado?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

14. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia le ha molestado tener que hacer dieta?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

15. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha estado usted irritable?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

16. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido problemas para dormir por la noche?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

17. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido molestias en el abdomen?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

18. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha estado preocupado por cómo su enfermedad del hígado afecta a su familia?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

19. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido cambios en su estado de ánimo?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

20. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia no ha podido conciliar el sueño por la noche?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

21. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido calambres musculares?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

22. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia le ha preocupado el que sus síntomas puedan llegar a ser problemas graves?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

23. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha notado la boca seca?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

24. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido deprimido?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

25. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia le ha preocupado que su estado pueda empeorar?

- 1 Siempre

- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

26. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido problemas para concentrarse?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

27. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido picores?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

28. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha estado preocupado por no volver a sentirse bien nunca más?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

29. Durante las dos últimas semanas, ¿con qué frecuencia le ha preocupado la dificultad para encontrar un hígado en el caso de necesitar un trasplante?

- 1 Siempre
- 2 Sólo alguna vez
- 3 Algunas veces
- 4 Muchas veces
- 5 Casi siempre
- 6 Nunca
- 7 Casi nunca

Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors

Iñigo Les^{a,d,f}, Eduardo Doval^e, Montserrat Flavià^{a,f}, Carlos Jacas^{b,d,f}, Guillermo Cárdenas^{c,f}, Rafael Esteban^{a,d,f}, Jaime Guardia^{a,d,f} and Juan Córdoba^{a,d,f}

Objective Improvement of prognosis and availability of diverse therapeutic options for complications of advanced liver disease highlight the importance of health-related quality of life (HRQOL) in cirrhosis. The aim of this study was to identify factors that influence HRQOL and may be potentially treatable in patients with cirrhosis.

Methods HRQOL was measured in 212 outpatients with cirrhosis using a generic questionnaire (Medical Outcomes Study Form, SF-36) and a liver-specific questionnaire (Chronic Liver Disease Questionnaire, CLDQ). All patients underwent a systematic clinical and neuropsychological assessment. Independent factors associated with poor HRQOL were identified by multiple linear regression.

Results HRQOL scores exhibited by patients were: global CLDQ: 4.8 ± 1.2 ; Physical Component Score of SF-36: 38.5 ± 10.7 ; Mental Component Score of SF-36: 45.3 ± 14.3 . The independent variables for global CLDQ were female sex, nonalcoholic etiology, current ascites, and a decrease in albumin ($R^2 = 0.22$). For Physical Component Score of SF-36, the independent variables were prior hepatic encephalopathy, current ascites, and a decrease in hemoglobin ($R^2 = 0.22$). For Mental Component Score of SF-36, the independent variables were nonalcoholic

etiology, the Grooved Pegboard test, and a decrease in hemoglobin ($R^2 = 0.14$).

Conclusion Several clinical variables, potentially treatable, may alter particular aspects of HRQOL. Correction of ascites, hypoalbuminemia, minimal hepatic encephalopathy, and anemia may cause a positive impact on HRQOL of patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22:221–227 © 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2010, 22:221–227

Keywords: ascites, health-related quality of life, liver cirrhosis, minimal hepatic encephalopathy, treatable factors

^aServei de Medicina Interna-Hepatologia, ^bUnitat de Neuropsicologia Clínica, ^cUnitat de Suport Nutricional, Hospital Vall d'Hebron, ^dDepartament de Medicina, ^eDepartament de Psicobiologia i de Metodologia de les Ciències de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona and ^fCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Correspondence to Dr Juan Córdoba, MD, Servei de Medicina Interna-Hepatologia, Hospital Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119, Barcelona 08035, Spain
Tel: + 34 93 2746140; fax: + 34 93 2746068; e-mail: jcordoba@vebron.net

Received 20 May 2009 Accepted 6 August 2009

Introduction

Management of cirrhosis has changed considerably during the last decade. Progress in treatment of decompensations, such as gastrointestinal bleeding, hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatocarcinoma, have led to significant improvements in survival [1]. Thus, chance of surviving and becoming a liver transplant candidate has increased. As a result of shortage of donors, time on waiting list could be long. Current allocation policies in most countries are based on mortality risks. Patients with lower scores in health-related quality of life (HRQOL) receive no priority for liver transplant [2]. In addition, HRQOL is also decreased in patients who fall outside transplant criteria [3]. For these reasons, improving HRQOL of patients with cirrhosis is nowadays a major goal of their treatment.

It is well documented that HRQOL is lower in patients with cirrhosis than in the general population [4,5]. The majority of studies have been carried out with generic questionnaires, such as the SF-36, which allow comparisons

between groups of patients with different diseases. Few studies have applied specific questionnaires [6,7], which are more sensitive to detect aspects that are distinctive of cirrhosis, such as the abdominal symptoms caused by ascites or the worries of a liver transplant [8]. Several factors have been associated with impairment of HRQOL [4,9–11]. An important component is severity of liver failure, which impacts at many levels [4,9,10,12]. For instance, liver failure alters brain function and causes minimal hepatic encephalopathy (HE) that may affect perception of disease and self-perceived health status [13]. Other factors present in advanced liver failure that may induce a decrease in HRQOL are comorbidities [6], nutritional status [14], and secondary effects of drug therapy [15].

The aim of this study was to evaluate HRQOL and to investigate potentially treatable factors associated with its deterioration in a large cohort of patients with cirrhosis. For this purpose, we used two types of HRQOL questionnaires: the Medical Outcomes Study Form

(SF-36, a generic instrument) and the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ, a specific instrument of chronic liver disease). All patients underwent a systematic assessment of clinical variables that have been associated with HRQOL, and completed a short battery of neuropsychological tests aimed at detecting minimal HE.

Methods

Patient selection

Patients with cirrhosis were selected from the outpatient clinic of the tertiary care Hospital Vall d'Hebron from 2004 to 2007. All patients with cirrhosis, defined by liver biopsy or by combination of clinical, analytical, and radiological criteria were invited to participate, except if they exhibited any of the following exclusion criteria: marked cognitive disorder (mini-mental test < 27), impaired autonomy (Barthel score < 100), illiteracy, active drinking, end-stage cirrhosis (MELD score > 25) [16], overt HE (West Haven criteria \geq 1), hepatocarcinoma beyond Milan criteria, marked symptomatic comorbidities [e.g. heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, arthritis, active depression], or any circumstance with a life expectancy less than 3 months. The study was approved by the Institutional Review Board of Hospital Vall d'Hebron and all patients gave written consent for participation.

Data collection

Those patients who participated were scheduled for blood tests and a structured clinical visit to fill in HRQOL questionnaires and assess the following variables: demographic factors (age, sex, and education level), etiology of cirrhosis, comorbid conditions, clinical decompensations, laboratory data, liver function indexes (Child-Pugh classification and MELD score), therapeutic features (current drugs, number of pills per day, endoscopic therapy, transjugular intrahepatic and surgical portosystemic shunts), and nutritional status parameters (body mass index, mid-arm muscle circumference, and handgrip strength test). In addition, a psychologist (M.F.) carried out a battery of neuropsychological tests aimed at detecting minimal HE. The battery included the Trail Making test part A (an attention test that consists of drawing lines to connect consecutively 25 numbered circles; the score is the time in seconds required to finish the test), the Symbol Digit test (a speed of information-processing test that consists of a series of rows containing symbols that should be paired to assigned numbers from 1 to 9 according to a written code; the score is the number of correct assignments in 90 s), and the Grooved Pegboard test (a motor test that consists of inserting pegs in a small board containing slotted holes angled in different directions; the score is the time to completion in seconds with the dominant hand). Scores of each test were transformed into *t*-values adjusted by age, sex, and years of education with aid of metanorms based on the Spanish general population.

HRQOL questionnaires

The psychologist distributed and supervised the completion of the Spanish version of two HRQOL questionnaires: the SF-36 [17] and the CLDQ [8,18]. The questionnaires were self-completed by patients.

The SF-36 is a generic HRQOL instrument consisting of 36 items summarized in eight domains ranging from 0 to 100. Four domains refer to physical aspects (physical function, role physical, body pain, and general health) and are resumed in the Physical Component Score (PCS). Four domains refer to mental aspects (role emotional, vitality, mental health, and social function) and are resumed in the Mental Component Score (MCS). The PCS and MCS are summary scores that have been adjusted for population values (mean = 50, standard deviation = 10). A higher score indicates better HRQOL.

The CLDQ is a liver disease-specific HRQOL instrument consisting of 29 items incorporated in six domains (abdominal symptoms, fatigue, systemic symptoms, activity, emotional functions, and worry) ranging from 1 to 7. A global CLDQ score is also calculated (range = 1–7). A higher score indicates better HRQOL.

Statistical analysis

Continuous quantitative variables are expressed as mean \pm standard deviation. Comparisons of HRQOL scores between two groups were made using unpaired Student's *t*-test and among multiple groups using one-way analysis of variance. Post-hoc multiple pairwise comparisons were calculated with the Tukey's test. Correlation between HRQOL scores and continuous quantitative variables were assessed with Pearson's coefficient. Variables that showed statistical significance in univariate analysis ($P < 0.05$) were included in a multiple linear regression analysis (forward and backward methods). To avoid an excess of variables in the regression models, the ratio of number of events to predictor variables (events per variable) was less than or equal to 20:1. Before performing the regression analysis, those variables with an asymmetric distribution were transformed to their neperian logarithm to achieve a normal distribution. Relationship between variables that predicted independently HRQOL scores and the different domains of HRQOL questionnaires were analyzed using unpaired Student's *t*-test ($P < 0.01$, because of multiple comparisons). All analyses were performed using SPSS statistical package (V15; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Results

The study included 212 patients (157 male and 55 female) with cirrhosis of diverse severity (Child-Pugh A: 39%, B: 45%, C: 19%; MELD: 14.8 ± 5.1) and various etiologies. Hepatitis C was present in 89 patients (42%), alcohol in 65 patients (30.5%, 60 male, five female), alcohol and hepatitis C in 35 patients (16.5%), and other

conditions in 23 patients (11%). Patients with mixed etiology were classified as nonalcoholic ($n = 147$, 97 male and 50 female), because viral hepatitis was considered an ongoing pathogenic mechanism (active drinking was an exclusion criteria). The characteristics of liver parameters, including nutritional aspects and the results of neuropsychological tests for the detection of minimal HE are shown in Table 1. One hundred and seventy-eight patients (84%) had experienced a prior decompensation. Comorbid conditions were present in 156 patients (74%). The most common comorbid conditions were diabetes mellitus in 27%, peptic ulcer in 16%, arterial hypertension in 12%, and chronic obstructive pulmonary disease in 12%.

An analysis of internal reliability between different domains of CLDQ and SF-36 was performed. The Cronbach coefficient α was 0.86 for CLDQ ($P < 0.001$) and 0.87 for SF-36 ($P < 0.001$).

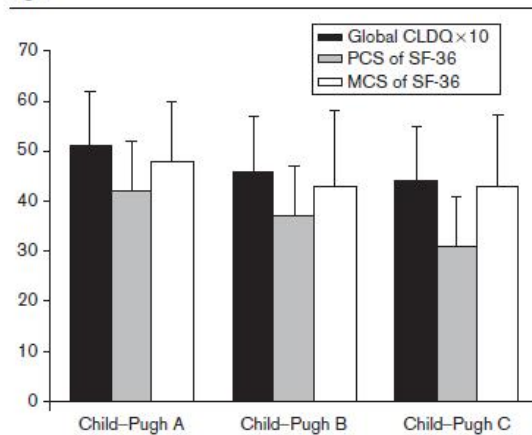
HRQOL scores (global CLDQ = 4.8 ± 1.17 , PCS = 38.6 ± 10.7 , MCS = 45.3 ± 14.3) showed a decrease with worsening of liver function (Fig. 1). Moreover, there were significant correlations between the Child–Pugh classification and the different domains of the CLDQ and the SF-36, except for the domain systemic symptoms of the CLDQ and for the domains general health and mental health of the SF-36 (data not shown).

Table 1 General characteristics of patients ($n=212$)

Demographic features	
Age (years)	61.5 ± 10.9
Male/female	157 (74%)/55
Decompensations, n (%)	
Prior ascites	141 (66)
Current ascites	61 (29)
Prior GI bleeding	56 (20)
Prior HE	136 (48)
Prior SBP	27 (9)
Hepatocarcinoma	35 (12)
Analytic data	
Bilirubin (mg/dl)	2.4 ± 2.0
Albumin (g/dl)	3.2 ± 0.7
Prothrombin (%)	67 ± 20.5
Sodium (mEq/l)	137 ± 8.6
Creatinine (mg/dl)	1.0 ± 0.4
Hemoglobin (g/dl)	12.2 ± 1.9
Treatments	
Number of pills per day	3.5 ± 2.9
Diuretics, n (%)	143 (50)
Beta-blockers, n (%)	122 (43)
Nitrates, n (%)	36 (13)
Nonabsorbable disaccharides, n (%)	89 (31)
Surgical shunt or TIPS, n (%)	12 (4)
Nutritional data	
BMI (Kg/m^2)	26.8 ± 4.0
MAMC (cm)	23.0 ± 3.3
Handgrip strength (Kg)	25.1 ± 9.8
Neuropsychological tests (t -scores)	
Symbol digit	38.6 ± 9.8
Grooved Pegboard	43.5 ± 12.6
Trail making A	30.2 ± 13.1

Continuous quantitative variables are expressed as mean \pm standard deviation. BMI, body mass index; GI, gastrointestinal; HE, hepatic encephalopathy; MAMC, mid-arm muscle circumference; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

Fig. 1



Global Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), Physical Component Score (PCS), and Mental Component Score (MCS) between the different stages of Child–Pugh were significantly different ($P < 0.05$, from analysis of variance). Multiple pairwise (Tukey's test) showed differences ($P < 0.05$) for the following stages of Child–Pugh: A versus B and A versus C for CLDQ; A versus B, A versus C, and B versus C for PCS; A versus B for MCS. The global score of the CLDQ (normal range 1–7) is shown multiplied by 10 for representative purposes.

In univariate analysis, factors reducing global CLDQ (Table 2) were nonalcoholic etiology; prior ascites and prior HE; current ascites; decreased levels of albumin, prothrombin and hemoglobin; treatment with nonabsorbable disaccharides; reduced mid-arm muscle circumference and handgrip strength; and a decrease in the scores of the Grooved Pegboard and the Trail Making A tests. Factors impairing PCS (Table 3) were prior and current ascites; prior HE; prior spontaneous bacterial peritonitis; treatment with diuretics, β -blockers and nonabsorbable disaccharides; number of pills per day; decreased levels of plasma sodium, albumin, hemoglobin, and prothrombin; elevated levels of creatinine and bilirubin; reduced mid-arm muscle circumference and handgrip strength; and a decrease in the scores of the Grooved Pegboard and the Trail Making A tests. Deterioration of MCS (Table 4) was associated with nonalcoholic etiology; current ascites; prior HE; nonabsorbable disaccharides; decreased levels of plasma sodium, albumin, prothrombin, and hemoglobin; reduced handgrip strength; and a decrease in the scores of the Grooved Pegboard and the Trail Making A tests. Although the variable sex did not reach significance in univariate analysis, it was included in multivariate analysis, because it was considered a factor of critical importance.

The multiple linear regression identified several factors associated with poorer HRQOL (Table 5). The independent variables of lower global CLDQ ($R^2 = 0.22$) were

Table 2 Univariate analysis of global CLDQ

	Mean ± standard deviation	P value ^a
Male/female	4.9 ± 1.1/4.5 ± 1.2	0.061
Alcohol	5.1 ± 1.0	0.005
HCV	4.6 ± 1.1	
Other	4.6 ± 1.2	
Decompensations (yes/no)		
Prior ascites	4.7 ± 1.2/5.2 ± 0.9	0.026
Current ascites	4.2 ± 1.0/5.0 ± 1.1	<0.001
Prior GI bleeding	4.9 ± 1.1/4.8 ± 1.2	0.427
Prior HE	4.6 ± 1.1/5.1 ± 1.2	0.002
Prior SBP	4.4 ± 1.1/4.8 ± 1.2	0.093
Hepatocarcinoma	4.8 ± 1.0/4.8 ± 1.2	0.947
Treatments (yes/no)		
Diuretics	4.7 ± 1.2/4.8 ± 1.1	0.487
Beta-blockers	4.7 ± 1.1/4.8 ± 1.2	0.498
Nitrates	4.8 ± 0.9/4.8 ± 1.2	0.868
Nonabsorbable disaccharides	4.5 ± 1.1/4.9 ± 1.2	0.021
Surgical shunt or TIPS	5.0 ± 1.8/4.8 ± 1.2	0.763
	Correlation coefficient	P value ^b
Age	0.02	0.808
Number of pills per day	-0.08	0.235
Sodium (mEq/l)	0.03	0.648
Creatinine (mg/dl)	0.02	0.715
Prothrombin (%)	0.29	<0.001
Albumin (g/dl)	0.33	<0.001
Bilirubin (mg/dl)	-0.12	0.079
Hemoglobin (g/dl)	0.23	0.001
BMI (Kg/m ²)	0.02	0.818
MAMC (cm)	0.16	0.019
Handgrip strength (Kg)	0.29	<0.001
Symbol digit	0.09	0.203
Grooved pegboard	0.17	0.015
Trail making A	0.21	0.002

BMI, body mass index; CLDQ, Chronic Liver Disease Questionnaire; GI, gastrointestinal; HCV, hepatitis C virus; HE, hepatic encephalopathy; MAMC, mid-arm muscle circumference; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

^aStudent's *t*-test, if comparison between two groups or analysis of variance, if comparison between multiple groups.

^bPearson's correlation coefficient.

female sex (regression coefficient, $B = -0.42$), nonalcoholic etiology ($B = -0.45$), current ascites ($B = -0.69$), and a decrease in albumin ($B = 0.41$). For PCS ($R^2 = 0.22$), the independent variables were prior HE ($B = -3.74$), current ascites ($B = -3.87$), and a decrease in hemoglobin ($B = 1.43$). For MCS ($R^2 = 0.14$), the independent variables were nonalcoholic etiology ($B = -7.99$), a decrease in the score of the Grooved Pegboard test ($B = 0.16$), and a decrease in hemoglobin ($B = 1.65$). Those domains that exhibited statistical significant associations with the independent variables identified in the multivariate analysis are shown in Table 6.

Discussion

This study confirms what has been shown earlier that patients with cirrhosis exhibit impairment of HRQOL in relation to the severity of liver failure [4,7,9,10,13,19]. This association is intuitively valid and is supported by the remarkable improvement of HRQOL comparing pre-liver and post-liver transplant scores [20]. However, the effect of liver function on HRQOL is difficult to show because of the lack of an index that summarizes the multiple components of advanced liver disease.

Table 3 Univariate analysis of PCS score of SF-36

	Mean ± standard deviation	P value ^a
Male/female	38.8 ± 10.6/37.9 ± 11.1	0.58
Alcohol	40.1 ± 10.7	0.22
HCV	37.8 ± 10.8	
Other	37.9 ± 10.6	
Decompensations (yes/no)		
Prior ascites	36.8 ± 11.0/42.0 ± 9.1	0.001
Current ascites	33.5 ± 9.5/40.6 ± 10.5	<0.001
Prior GI bleeding	36.2 ± 11.5/39.1 ± 10.4	0.11
Prior HE	35.6 ± 10.1/42.7 ± 10.2	<0.001
Prior SBP	32.9 ± 8.5/39.3 ± 10.7	0.004
Hepatocarcinoma	37.2 ± 11.8/38.8 ± 10.5	0.46
Treatments (yes/no)		
Diuretics	36.5 ± 11.0/40.8 ± 10.2	<0.001
Beta-blockers	36.9 ± 11.5/38.9 ± 9.8	0.04
Nitrates	38.4 ± 10.6/38.6 ± 10.7	0.94
Nonabsorbable disaccharides	36.0 ± 10.2/40.0 ± 10.7	0.008
Surgical shunt or TIPS	38.2 ± 9.3/38.8 ± 10.9	0.89
	Correlation coefficient	P value ^b
Age	-0.07	0.29
Number of pills per day	-0.2	0.004
Sodium (mEq/l)	0.27	<0.001
Creatinine (mg/dl)	-0.19	0.005
Prothrombin (%)	0.25	<0.001
Albumin (g/dl)	0.29	<0.001
Bilirubin (mg/dl)	-0.17	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	0.32	<0.001
BMI (Kg/m ²)	-0.01	0.92
MAMC (cm)	0.14	0.042
Handgrip strength (Kg)	0.36	<0.001
Symbol digit	0.11	0.12
Grooved pegboard	0.16	0.02
Trail making A	0.15	0.02

BMI, body mass index; GI, gastrointestinal; HCV, hepatitis C virus; HE, hepatic encephalopathy; MAMC, mid-arm muscle circumference; PCS, Physical Component Score; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

^aStudent's *t*-test, if comparison between two groups or analysis of variance, if comparison between multiple groups.

^bPearson's correlation coefficient.

Currently, the MELD has substituted the Child-Pugh in the prioritization of liver transplant candidates. However, the MELD may not be related to the HRQOL [2]. In contrast, several studies have shown an association between Child-Pugh and HRQOL [4,6,7,18]. Our results indicate that the capacity of the Child-Pugh to detect the influence of HRQOL could be explained by the inclusion in this index of several factors that are independently related to HRQOL (ascites, encephalopathy, albumin).

Our aim was to identify those factors that are related to a lower HRQOL in cirrhosis and the domains that were affected. We found an independent association between impaired HRQOL and several factors that are amenable to treatment: current ascites, prior HE, abnormal Grooved Pegboard test (an index of minimal HE), and a decrease in albumin and hemoglobin. Unlike earlier studies on the topic, this study provides several potentially treatable factors that could be assessed in randomized trials.

Ascites can cause multiple symptoms and has been consistently found to affect HRQOL [4,9,12]. In our study, current (but not prior) ascites was associated with

deterioration of global CLDQ and PCS. The impact of ascites was wide among several domains, but it was the only independent variable that was associated with abdominal symptoms, a finding that gives consistency to our results. Low albumin levels, which are usually related to difficult to treat ascites, were also associated with worse HRQOL and were related to the same domains as ascites (fatigue, activity, physical function, vitality...), except for abdominal symptoms. These results suggest that new approaches for the treatment

of ascites combining the administration of albumin and vasoconstrictor drugs could have important effects on HRQOL [21].

HE has direct and profound effects on HRQOL that cannot be evaluated during an overt episode because impairment of consciousness prevents the completion of questionnaires. These effects may persist after the recovery of consciousness [4,9,13,22]. The dramatic features of overt HE explain why patients with prior HE exhibit worse scores in the worry, vitality, and role emotional domains. The effect on other domains (activity, physical function) may be because of the presence of minimal HE, which explains the relationship between the Grooved Pegboard test (a psychomotor test) and HRQOL. Interestingly, treatment of minimal HE has recently been shown to improve HRQOL [23].

Anemia is usually considered to cause symptoms only if severe. Although this may be true for healthy individuals, several studies have identified that hemoglobin determines HRQOL in patients with chronic diseases, such as cardiac failure [24] or chronic renal failure [25]. Similarly, we found an impact of hemoglobin on HRQOL in cirrhosis. The effect of anemia on comparable domains of CLDQ (fatigue, systemic symptoms), PCS (physical function), and MCS (vitality) supports this finding. The origin of anemia can have multiple sources, some of them difficult to correct (i.e. hypersplenism). Our data suggest that, as in other conditions, increasing the concentration of hemoglobin may be a specific aim of therapy for improving HRQOL in cirrhosis.

The two factors that were independently associated with HRQOL and are not modifiable (nonalcoholic etiology, and female sex) suggest a role for psychological factors, which may be modifiable. Our patients with alcoholic cirrhosis did not drink actively and had a pattern of earlier consumption that was socially well integrated. Alcoholic patients tend to minimize their symptoms; better scores in the domains vitality, mental health, and emotional function are in accordance with this hypothesis [26]. Similarly as in our study, differences between men and women have been reported for particular domains

Table 4 Univariate analysis of MCS score of SF-36

	Mean ± standard deviation	P value ^a
Male/female	46.4 ± 13.6/42.1 ± 16.0	0.052
Alcohol	49.6 ± 13.0	0.004
HCV	44.6 ± 14.2	
Other	43.4 ± 14.5	
Decompensations (yes/no)		
Prior ascites	44.5 ± 15.2/46.9 ± 12.5	0.25
Current ascites	41.8 ± 15.3/46.7 ± 13.7	0.02
Prior GI bleeding	48.5 ± 15.0/44.6 ± 14.1	0.11
Prior HE	43.6 ± 14.7/47.6 ± 13.5	0.04
Prior SBP	44.3 ± 15.4/45.4 ± 14.2	0.71
Hepatocarcinoma	46.9 ± 13.5/44.9 ± 14.5	0.48
Treatments (yes/no)		
Diuretics	46.2 ± 14.7/46.1 ± 14.1	0.31
Beta-blockers	45.4 ± 14.2/45.2 ± 14.5	0.89
Nitrates	47.1 ± 13.8/45.0 ± 14.4	0.50
Non-absorbable disaccharides	42.4 ± 14.0/46.9 ± 14.3	0.02
Surgical shunt or TIPS	45.7 ± 13.5/45.0 ± 14.0	0.89
	Correlation coefficient	P value ^b
Age	0.01	0.89
Number of pills per day	0.05	0.44
Sodium (mEq/l)	0.15	0.02
Creatinine (mg/dl)	0.12	0.07
Prothrombin (%)	0.18	0.01
Albumin (g/dl)	0.21	0.002
Bilirubin (mg/dl)	-0.06	0.41
Hemoglobin (g/dl)	0.22	<0.001
BMI (Kg/m ²)	-0.01	0.89
MAMC (cm)	0.113	0.10
Handgrip strength (Kg)	0.17	0.01
Symbol digit	0.01	0.89
Grooved pegboard	0.16	0.02
Trail making A	0.17	0.01

BMI, body mass index; GI, gastrointestinal; HCV, hepatitis C virus; HE, hepatic encephalopathy; MAMC, mid-arm muscle circumference; MCS, Mental Component Score; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.
^aStudent's t test, if comparison between two groups or analysis of variance, if comparison between multiple groups.
^bPearson's correlation coefficient.

Table 5 Multivariate analysis of global CLDQ, PCS of SF-36, and MCS of SF-36

Variable	Global CLDQ (R ² =0.22)		PCS of SF-36 (R ² =0.22)		MCS of SF-36 (R ² =0.14)			
	B	P value	Variable	B	P value	Variable	B	P value
Constant	3.69	<0.001	Constant	24.29	<0.001	Constant	15.74	0.01
Female sex	-0.42	0.02						
Nonalcoholic etiology	-0.45	0.01				Nonalcoholic etiology	-7.99	<0.001
Current ascites	-0.69	<0.001	Current ascites	-3.87	0.015			
			Prior HE	-3.74	0.012			
Albumin	0.41	<0.001	Hemoglobin	1.43	<0.001	Hemoglobin	1.65	<0.001
						Grooved Pegboard	0.16	0.04

B, regression coefficient; CLDQ, Chronic Liver Disease Questionnaire; HE, hepatic encephalopathy; MCS, Mental Component Score; PCS, Physical Component Score; R², coefficient of determination.

Table 6 Relationship between domains of HRQOL questionnaires and independent variables (identified in multiple regression)

	CLDQ						PCS of SF-36				MCS of SF-36			
	AS	FA	SS	AC	EF	WO	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Female sex			x											
Nonalcoholic etiology		x	x		x						x			x
Current ascites	x	x	x	x		x	x	x		x		x		
Prior HE		x		x		x	x	x	x		x	x	x	
Albumin (<3.1 g/dl)		x		x			x	x			x	x		
Hemoglobin (<12.3 g/l)		x	x	x			x	x	x		x	x	x	
Grooved pegboard (<41)				x			x							

Categories of continuous variables were defined according to the median.

AC, activity; AS, abdominal symptoms; BP, body pain; CLDQ, Chronic Liver Disease Questionnaire; EF, emotional function; FA, fatigue; GH, general health; MCS, Mental Component Score; MH, mental health; PCS, Physical Component Score; PF, physical function; RE, role emotional; RP, role physical; SF, social function; SS, systemic symptoms; VT, vitality; WO, worry.

x, indicates those associations with $P < 0.01$.

of the HRQOL [4]. This may be explained by differences in self-perception of health status between sexes. Women report a lower HRQOL than men in other chronic somatic diseases [27,28]. In addition, in Mediterranean countries, women have a major role in taking care of the family. Sex differences could be related to this burden.

One methodological limitation of this study is the cross-sectional design that only shows associations, but does not allow to make conclusions of causality [29]. In contrast, this study includes a large cohort of patients with cirrhosis that is representative of those commonly presented to the outpatient clinics. Another limitation is that patients with depression, which is a condition that has been associated earlier with poorer HRQOL [9,10,30], were excluded from the study. This decision was made to avoid the interference of major depression on neuropsychological tests.

Our results indicate that patients with severe liver failure will experience abdominal symptoms and a combination of fatigue, decrease in activity and social interaction that could be, in part, attributed to ascites, anemia, and minimal HE. These findings support that treatments aimed at correcting these complications may cause a major impact on the well-being of patients with cirrhosis.

In conclusion, patients with cirrhosis show a decrease in HRQOL that may be related to potentially treatable factors that contribute independently to alteration in particular aspects of quality of life. HRQOL questionnaires are useful to assess the impact of these factors on different domains that represent the symptoms of the patients. They also allow studying the effect of therapeutic interventions specifically addressed to improve quality of life in cirrhosis.

Acknowledgements

CIBEREHD is funded by Instituto de Salud Carlos III. This study was funded by a grant of the Spanish Ministry of Health (FIS 03/072). The authors conducted the

design and analysis of the study without receiving any specific financial support.

Conflicts of interest: none declared.

References

- Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; **350**:1646–1654.
- Saab S, Ibrahim AB, Shpaner A, Younossi ZM, Lee C, Durazo F, et al. MELD fails to measure quality of life in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2005; **11**:218–223.
- Floreani A. Liver diseases in the elderly: an update. *Dig Dis* 2007; **25**:138–143.
- Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; **120**:170–178.
- Martin LM, Sheridan MJ, Younossi ZM. The impact of liver disease on health-related quality of life: a review of the literature. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; **4**:79–83.
- Häuser W, Holtmann G, Grandt D. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; **2**:157–163.
- Sumskiene J, Sumskas L, Petrauskas D, Kupcinskas L. Disease-specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania. *World J Gastroenterol* 2006; **12**:7792–7797.
- Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 1999; **45**:295–300.
- Bianchi G, Marchesini G, Nicolino F, Graziani R, Sgarbi D, Loguercio C, et al. Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2005; **37**:593–600.
- Kim SH, Oh EG, Lee WH. Symptom experience, psychological distress and quality of life in Korean patients with liver cirrhosis: a cross-sectional survey. *Int J Nurs Stud* 2006; **43**:1047–1056.
- Bao ZJ, Qiu DK, Ma X, Fan ZP, Zhang GS, Huang YQ, et al. Assessment of health-related quality of life in Chinese patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2007; **13**:3003–3008.
- Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M, Guyatt G. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**:2199–2205.
- Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003; **48**:1622–1626.
- Kalaitzakis E, Simrén M, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Björnsson E. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2006; **41**:1464–1472.
- Córdoba J, Flaviá M, Jacas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 2003; **39**:231–238.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Thorneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; **33**:464–470.

- 17 Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc)* 1995; **104**:771-776.
- 18 Ferrer M, Córdoba J, Garín O, Olivé G, Flavià M, Vargas V, et al. Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment. *Liver Transplant* 2006; **12**:95-104.
- 19 Kalaitzakis E, Josefsen A, Björnsson E. Type and etiology of liver cirrhosis are not related to the presence of hepatic encephalopathy or health-related quality of life. *BMC Gastroenterol* 2008; **8**:46.
- 20 Tome S, Wells JT, Said A, Lucey MR. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J Hepatol* 2008; **48**:567-577.
- 21 Ginés P, Guevara M. Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: the time has arrived. *Hepatology* 2007; **46**:1685-1687.
- 22 Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann U, Essink-bot ML, Hop WC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; **28**:45-49.
- 23 Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; **45**:549-559.
- 24 Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Laibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**:1737-1744.
- 25 Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; **355**:2071-2084.
- 26 Volk RJ, Cantor SB, Steinbauer JR, Cass AR. Alcohol use disorders, consumption patterns, and health-related quality of life of primary care patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; **21**:899-905.
- 27 Rodrigue JR, Baz MA. Are there sex differences in health-related quality of life after lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease? *J Heart Lung Transplant* 2006; **25**:120-125.
- 28 Pettersen KI, Reikvam A, Rollag A, Stavem K. Understanding sex differences in health-related quality of life following myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2008; **130**:449-456.
- 29 Mauer ME, Bottomley A, Coens C. Statistical methodology is crucial in prognostic factor analysis of health-related quality of life. *Qual Life Res* 2008; **17**:1043-1044.
- 30 Fritz E, Hammer J. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis are linked to impaired quality of life and psychological distress. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; **21**:460-465.



Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy. A randomized study.

Journal:	<i>American Journal of Gastroenterology</i>
Manuscript ID:	AJG-10-1782
Manuscript Type:	Original Contributions
Keywords:	Cirrhosis, Encephalopathy
Manuscript Section:	Liver, Nutrition

SCHOLARONE™
Manuscripts

Preview

TITLE PAGE

Title: Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy. A randomized study.

Short title: BCAA after hepatic encephalopathy.

Clinical trial number: clinicaltrials.gov, NCT00955500

Clinical trial online registry: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00955500

Author Names: Iñigo Les, MD^{1,2}, Eduardo Doval, PhD³, Rita García-Martínez, MD^{1,2}, Mercè Planas, MD⁴, Guillermo Cárdenas⁴, Pilar Gómez⁴, Montse Flavià, PhD¹, Carlos Jacas, PhD^{5,6}, Beatriz Mínguez, MD^{1,6}, Mercedes Vergara, MD^{6,7}, Germán Soriano, MD^{6,8}, Carmen Vila, MD⁹, Rafael Esteban, MD^{1,2,6}, Juan Córdoba, MD^{1,2,6}.

Affiliations:

- 1- Servei de Medicina Interna-Hepatologia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.
- 2- Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.
- 3- Departament de Psicobiologia i de Metodologia de les Ciències de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.
- 4- Unitat de Suport Nutricional, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.
- 5- Unitat de Neuropsicologia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.
- 6- Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

7- Servei de Aparell Digestiu, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain.

8- Servei de Aparell Digestiu, Hospital Sant Pau, Barcelona, Spain.

9- Servei de Aparell Digestiu, Hospital del Mar, Barcelona, Spain.

Corresponding Author: Dr. Juan Córdoba. Servei de Medicina Interna-Hepatologia, Hospital Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119, Barcelona 08035, Spain. Tel: +34-93-274 6140. Fax: +34-93-274 6068.

E-mail: jcordoba@vhebron.net

Word count: 3127 words.

ABSTRACT

OBJECTIVES: The protein intake impacts on nutritional status and may determine the recurrence of hepatic encephalopathy (HE). A low-protein diet has been considered the standard treatment after an episode of HE, while branched-chain amino acids (BCAA) have been shown to improve minimal HE. We performed a study to investigate the long-term effects of supplementing a protein-controlled diet with BCAA.

METHODS: A randomized, double-blind, multicenter study that included 116 patients with cirrhosis and a previous episode of HE was conducted in four tertiary care hospitals. All patients received a standard diet of 35 kcal/kg/d and 0.7 g of proteins/kg/d and a supplement of 30 g of BCAA (BCAA group) or maltodextrin (MDX group) during 56 weeks.

RESULTS: The actuarial risk of remaining free of HE did not differ between both groups (BCAA=47%, MDX=34%, $P=0.274$), but patients of the BCAA group exhibited a better outcome in two neuropsychological tests and an increase in the mid-arm muscle circumference. Recurrence was associated with low plasma albumin at baseline and a decrease in sodium and an increase in creatinine during follow-up. Patients with recurrence of HE exhibited a lack of improvement in global cognitive function.

CONCLUSIONS: Diet supplementation with BCAA after an episode of HE does not decrease recurrence of HE. However, supplementation with BCAA improves minimal HE and muscle mass. Our results support that prevention of circulatory dysfunction and hyponatremia may be the best approach to avoid recurrence of HE and neuropsychological sequels of repeated episodes of HE.

Word count of abstract: 244 words.

Keywords: Hepatic encephalopathy; proteins of the diet; branched-chain amino acids; liver cirrhosis; nutritional status.

For Peer Review

INTRODUCTION

Hepatic encephalopathy (HE) is a major complication of cirrhosis that is associated with bad prognosis, poor quality of life and high risk of recurrence (1,2). Treatment of HE is based on suppression of precipitating factors, reduction of ammonia absorption and nutritional measures (3). Protein malnutrition is common in cirrhosis and correlates to mortality and development of complications (4). However, providing a large amount of proteins increases plasma ammonia and may precipitate HE. The administration of a diet with a low-protein content has been considered the mainstay of treatment and prevention of HE (5). On the other hand, protein restriction has been criticized due to the risks of worsening the nutritional status and lack of supportive studies (6). In a prior clinical trial we demonstrated that a low-protein diet does not improve the outcome of episodic HE (7).

In addition to the amount of proteins, the characteristics of amino acids have also been implicated in the development of HE (8). Patients with advanced cirrhosis exhibit characteristically a decrease in the plasma concentration of branched-chain amino acids (BCAA) and an increase in aromatic amino acids (AAA). It was postulated that the AAA would flood the central nervous system because AAA and BCAA compete for entry by the same transporter (L-system) across the blood-brain barrier (9). Augmented uptake of AAA could result in an imbalance in the synthesis of dopamine, noradrenaline, and serotonin in the brain and may cause the formation of "false neurotransmitters". Neurochemical data have not confirmed the hypothesis, which has become obsolete (10), but a series of studies indicate that in advanced cirrhosis oral supplementation with

BCAA may improve cognitive function (11,12), especially in patients with chronic HE (13).

The mechanism of action of BCAA can be multiple, but the main factor appears to be improvement of nutritional status by inhibiting protein degradation and enhancing protein synthesis (14). The administration of BCAA to patients with cirrhosis induces a positive nitrogen balance and an increase in the concentration of plasma albumin (13,15). Through this mechanism BCAA may increase the mass of muscle tissue. Since muscle is an important site for extrahepatic ammonia detoxification (16), increase of muscle tissue can reduce plasma ammonia (11). In addition, BCAA may have specific effects on liver function; two large randomized trials have generated evidence that oral BCAA slow the progression of advanced cirrhosis and prolong event-free survival (15,17).

In spite of the beneficial effects seen in the above mentioned clinical trials, the current recommendation only includes oral supplementation with BCAA to patients with liver disease who are intolerant to standard protein intake (18). The rationale for this limitation is based on the fact that in the mentioned randomized trials HE was not part of the inclusion criteria. Additionally, the positive effect was difficult to interpret as it was observed on compound endpoints, which combine survival, hospitalization and cirrhosis complications. From these results it is not possible to ascertain the role of BCAA in HE, which patients benefit and to what extent (19). For this reason we designed a study to assess whether BCAA supplementation could decrease the recurrence of HE in a well defined population of patients with advanced cirrhosis: those who have

been recently discharged from the hospital after having experienced an episode of HE.

For Peer Review

METHODS

Between January 2003 and December 2008, a randomized, double-blind, controlled study was conducted in four tertiary care hospitals. The protocol conformed to the Declaration of Helsinki and Guidelines for Good Clinical Practice in Clinical Trials and was approved by the Institutional Review Boards, in accordance to the Spanish legislation. A written informed consent was obtained from all participants.

Patient selection

Patients were invited to participate in the study if the following features were present: 1) liver cirrhosis; 2) hospitalized for an episode of HE within two months prior to inclusion; 3) age between 18 and 85 years; 4) compliance with a standard diet during two weeks prior to inclusion. Exclusion criteria were: 1) end-stage cirrhosis (MELD score > 25); 2) marked cognitive disorder (Spanish Mini-mental test < 27); 3) non-treatable hepatocarcinoma (beyond Milan criteria); 4) comorbid conditions with life expectancy < 6 months; 5) neurological conditions that difficult assessment of HE (e.g. Parkinson's disease, Alzheimer disease, stroke...); 6) diseases requiring a specific diet.

Nutritional intervention

Prior to randomization, potential participants were evaluated during two weeks for compliance with a standard diet designed and supervised by the same dietician (G.C. or P.G.), who followed the patients during the whole study. This standard diet contained 35 kcal/kg/d and 0.7 g of proteins/kg/d, both adjusted to ideal weight. The diet was divided in 5-6 meals, one of them at late evening.

After ensuring an adequate compliance, patients were randomized to a) BCAA group or b) Maltodextrin (MDX) group. Both groups received the same standard diet and in addition a sachet with 30 g of a white powder that provided 120 kcal. The powder corresponded to BCAA (leucine: 13.5 g, isoleucine: 9 g, valine: 7.5 g) or to MDX, kindly provided by SHS International Ltd. The supplements were administered twice daily mixed with fruit juice or yogurt to mask the taste and make it more palatable. Allocation to each group was performed with a number sequence based on a list randomly generated by a computer and which was only available for the pharmacist who prepared the sachets (the same pharmacy for the 4 centres), who did not have any information on the course of the study. The sequence was stratified by centre and was designed in blocks of 4. At inclusion patients were identified with a code. The list that related the code to the type of supplement was kept concealed until the end of the study.

Study Protocol

Standard treatment for preventing the recurrence of HE was non-absorbable disaccharides (lactulose or lactitol) adjusted to achieve 2 bowel movements per day. Neomycin (0.5 g bid) was prescribed for patients who did not tolerate non-absorbable disaccharides. For patients who were on diuretics, the dose was kept low to avoid predisposition to HE. If infection or gastrointestinal bleeding occurred, patients received standard treatment according to guidelines. During follow-up, patients developing an episode of HE with inadequate intake capacity were managed with an enteral tube feeding since the third day of admission until oral intake was re-established. In these cases, dietary supplements were supplied via enteral tube. HE duration was defined as the time between onset of

symptoms and maximal improvement of the episode. It was considered a failure of compliance with the diet when a patient did not achieve $\geq 80\%$ of standard diet or dietary supplements for $\geq 80\%$ of days of the study. To assess compliance with the diet a food intake record was used at baseline and at each visit, and the patients returned the empty sachets. Those patients who referred compliance $< 80\%$ with diet and oral supplements between two consecutive visits were withdrawn from the study.

Endpoints

The hypothesis proposed that the supplement of BCAA will reduce the recurrence of HE from 50% to 25%. The expected recurrence was based on the observed recurrence of HE in this population (1) and own unpublished data. The 25% reduction was selected because is considered clinically relevant (20). Accordingly, the primary endpoint of the study was HE-free survival. The secondary endpoints were days exhibiting HE during follow-up and differences at the end of follow-up on: minimal HE, chronic persistent HE (cognitive deficits that caused >2 days/week a Barthel's autonomy index $< 80\%$), chronic recurrent HE (≥ 2 episodes in < 6 month), survival, health-related quality of life (HRQOL), nutritional status and liver function.

Outcomes

The duration of the study was 56 weeks. Clinical and dietetic visits were scheduled at 8, 16, 24, 32, 40, 48 and 56 weeks. There was an additional dietetic visit to assess compliance with diet and supplements at week 4.

Analytic and anthropometric parameters, neuropsychological tests and HRQOL questionnaires were performed at 8, 24, 40 and 56 weeks.

Nutritional status was assessed by the dietician who determined the following parameters: height, weight, body mass index, tricipital skinfold thickness (TSF), mid-arm muscle circumference (MAMC) and muscular strength (handgrip).

Minimal HE was evaluated by a psychologist (M.F.) who performed the Trail Making Test part A, Symbol Digit Test (oral version) and Grooved Pegboard Test (dominant hand). The scores of each test were transformed into *T*-values adjusted by age, sex and years of education based on the Spanish general population. The global cognitive function corresponds to the average of neuropsychological tests.

HRQOL was measured with the Spanish version of the Medical Outcomes Study Form (SF-36), which provides two summary scores (PCS, physical component score, and MCS, mental component score) (21), and the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), which provides one summary score (global CLDQ) (22).

Sample size and statistical analysis

Assuming a two-sided α error of 0.05, a β error of 0.20 and considering a 25% difference in the recurrence of episodic HE at 56 weeks between two groups, a sample of 116 patients was calculated (58 per group).

Quantitative variables were compared between two groups using the Student's *t*-test for unpaired data or the non-parametric Mann-Whitney *U* test. Categorical variables were compared using the Pearson's X^2 test or the Fisher's exact test. Changes in quantitative variables during treatment were assessed

using the Student's *t*-test for paired data or the Wilcoxon's test. HE-free survival was assessed with the Kaplan-Meier method and the log-rank Mantel-Cox test. Patients were censored when they dropped out from the study (because of liver transplant, death or any other reason).

The analysis of variables that required a second assessment included only those patients who reached at least week 8. The last available variable was chosen for analysis of follow-up in patients who did not reach week 56. A multivariate analysis using a Cox regression model was performed to assess factors related to HE recurrence. The model was constructed from those variables that were statically significant in the univariate analysis; the group of treatment (BCAA or MDX) was also included. Variables that did not reach statistical significance were dropped from the final model.

RESULTS

Clinical Course

One hundred thirty-four patients were assessed for eligibility; of them 116 were randomized (Figure 1). There were no differences between groups in baseline characteristics (Table 1), duration of follow-up (BCAA=32.2 ± 21.6 weeks, MDX=36.3 ± 20.9 weeks, P=0.309), reasons for being censored before week 56, and causes of death (liver failure: 12 of 17; gastrointestinal bleeding: 3; others: 2). The majority of losses (n=18) before week 8 (first follow-up visit) were due to liver transplantation (n=8) or death (n=6).

Outcomes

HE-free survival was not significantly different between both groups (Figure 2). There were also no significant differences in number of patients who developed HE (BCAA=24, MDX=32, P=0.137). There was a trend towards a lower number of days on HE during follow-up in patients of the BCAA group (2.8 ± 5.2 vs. 5.1 ± 7.5), but the difference did not reach significance (P=0.1). In addition, there were no differences in the number of patients who developed chronic persistent HE (BCAA=6, MDX=5, P=0.7) or chronic recurrent HE (BCAA=14, MDX=16, P=0.6).

Two neuropsychological tests (Symbol Digit Test and Trail Making Test A) and MAMC improved in patients in the BCAA group, but not in the MDX group (Table 2). There were no significant changes in HRQOL and in the evolution of parameters of liver function (Table 2). The number of patients who were admitted to the hospital (BCAA=32, MDX=32, P=1.00) and the total number of

days hospitalized (NP-BCAA=9.8 ± 19.6, LP-MDX=7.4 ± 10.9, P=0.41) did not differ between both groups.

Recurrence of HE

In univariate analysis (Table 3), significant factors related to recurrence of HE were age (P=0.035), baseline albumin (P=0.011), Δ -creatinine (P=0.016) and Δ -sodium (P=0.026). In multivariate analysis, independent factors related to recurrence of HE were baseline albumin (g/dL; HR 0.429; IC95%: 0.255-0.721; P=0.001) and Δ -sodium (mEq/L; HR 0.938; IC95%: 0.892-0.983; P=0.012). The final Cox-regression model was statistically significant ($\chi^2=21.014$, *df*=3, P<0.005). The model included Δ -creatinine because was close to significance level (mg/dL; HR 1.849; IC95%: 0.903-3.789; P=0.09) and has been shown to be relevant in previous studies (23, 24).

The global cognitive function (Figure 3) showed an improvement during follow-up in patients who did not experienced episodes of HE (n=50), while remained stable (assessed after the episodes of HE) in those who developed bouts of HE (n=44). There were no differences in the MELD score between both groups (HE=16.5 ± 4.2, no-HE=15.2 ± 3.7, P=0.086). In addition, there was a correlation in the whole group of patients included in the study between the Δ -global cognitive function (final-baseline) and the number of episodes of HE (*r*=0.328, P=0.001) (Figure 4).

DISCUSSION

The current study investigates the long-term effects of supplementing the diet with BCAA in patients with cirrhosis who have recovered from an episode of HE. The main finding is that the recurrence of HE is not different among patients who receive BCAA or MDX. The results are supported by lack of difference in the duration of encephalopathy and in the number of patients who developed chronic persistent or chronic recurrent HE.

A significant finding is the improvement in the BCAA group in two of the three neuropsychological tests that were evaluated. These tests measure attention, which is the most relevant feature of minimal HE (25). This result is in accordance with prior studies that have found benefits of BCAA for minimal HE (13,26), an effect that has been attributed to an improvement in liver function (17). In comparison to the study by Marchesini et al (17), we did not find differences in the evolution of parameters of liver function between the two groups. The most plausible reason for difference is that our patients exhibited a more advanced stage of liver disease, as corresponds to patients included on the basis of a previous episode of HE, which was not an inclusion criteria in the Italian trial. In our study the improvement of minimal HE could be an effect of an increase in the muscle mass, as indicated by a higher MAMC in the BCAA group. It is plausible that the anabolic effects of BCAA may increase MAMC, reduce plasma ammonia (not measured in our study) and improve minimal HE (27,28). However, the improvement in minimal HE observed with BCAA was mild and was not associated with changes in HRQOL.

The lack of a major impact of BCAA may be explained by the severity of liver failure. Malnutrition has been associated independently with prognosis only in

patients with mild to moderate liver failure (Child-Pugh A/B), who have an average life expectancy over 3 years (29). Nevertheless, our findings do not invalidate a possible beneficial effect of BCAA on the recurrence of HE. The 13% difference in favour of the BCAA group would have been significant with the inclusion of a sample of 446 patients. Thus, a type II error due to limited sample is possible. We set a priori that a clinically relevant difference would be a decrease in the recurrence rate of 25%. However, the difference in the range of 10-15% that was in favour of the BCAA group may be judged clinically relevant and may justify investigating further the role of BCAA in the prevention of HE recurrence.

An interesting finding of the current study is the identification of a series of variables that increased the risk of HE: baseline albumin, an increase in creatinine and a decrease in sodium. The relation between hyponatremia and HE is well described in observational studies (30), including one prospective study with repeated assessment in a group of patients with advanced cirrhosis (23). The theoretical basis is that hyponatremia may enhance astrocyte swelling by decreasing the amount of myoinositol and other organic osmolytes available to respond to an acute ammonia challenge (31). Recurrence of HE has also been related to mild increments in plasma creatinine (23,24). The increase in creatinine is probably an indicator of progressive circulatory dysfunction, which is pathophysiologically related to hyponatremia and hypoalbuminemia (32), the other two independent factors identified in the multivariable analysis. New therapies aimed at the prevention of circulatory dysfunction, with the combination of albumin and vasoconstrictors (33) may reduce the recurrence of HE. The efficacy of these therapies should be investigated in patients who

studies in patients who have experienced an episode of HE should compare diets with a normal content of nitrogen that differ in the amount of BCAA.

In conclusion, the results of our study suggest that BCAA supplementation, initiated after an episode of HE, does not have a major impact on the recurrence of HE. Nevertheless, our data are in accordance with a beneficial effect of BCAA on minimal HE and muscle mass, but question the relevance of this improvement. The main determinant of the recurrence of HE appears to be the progression of liver failure, which offers scarce possibilities for nutritional intervention. Avoiding the recurrence of HE is a major goal in the management of patients with cirrhosis that in addition to reduce hospitalization may prevent cognitive decline. The characteristics of patients who showed recurrence of HE suggest that therapies for hyponatremia and circulatory dysfunction may be useful for this purpose.

REFERENCES

1. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ *et al.* Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-5.
2. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P *et al.* Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120:170-8.
3. Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968-76.
4. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1997;27:239-47.
5. Soulsby CT, Morgan MY. Dietary management of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: survey of current practice in United Kingdom. *Bmj* 1999;318:1391.
6. Plauth M, Merli M, Kondrup J. Management of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997;337:1921-2.
7. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M *et al.* Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38-43.
8. Mullen KD, Weber FL, Jr. Role of nutrition in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1991;11:292-304.
9. Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 1971;2:75-80.

10. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a neuropsychiatric disorder involving multiple neurotransmitter systems. *Curr Opin Neurol* 2000;13:721-7.
11. Egberts EH, Schomerus H, Hamster W *et al*. Branched chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. A double-blind placebo-controlled crossover study. *Gastroenterology* 1985;88:887-95.
12. Plauth M, Egberts EH, Hamster W *et al*. Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover study. *J Hepatol* 1993;17:308-14.
13. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP *et al*. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol* 1990;11:92-101.
14. Holecek M. Three targets of branched-chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease. *Nutrition* 2010;26:482-90.
15. Muto Y, Sato S, Watanabe A *et al*. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:705-13.
16. Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN *et al*. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002;36:1163-71.

17. Marchesini G, Bianchi G, Merli M *et al.* Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003;124:1792-801.
18. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL *et al.* Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001939.
19. Charlton M. Branched-chain amino-acid granules: can they improve survival in patients with liver cirrhosis? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:72-3.
20. Kamath PS. The need for better clinical trials. *Hepatology* 2008;48:1-3.
21. Alonso J, Prieto L, Anto JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)* 1995;104:771-6.
22. Ferrer M, Cordoba J, Garin O *et al.* Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment. *Liver Transpl* 2006;12:95-104.
23. Guevara M, Baccaro ME, Torre A *et al.* Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1382-9.
24. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM *et al.* Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738-46.

25. McCrea M, Cordoba J, Vessey G *et al.* Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996;53:758-63.
26. Ichida T, Shibasaki K, Muto Y *et al.* Clinical study of an enteral branched-chain amino acid solution in decompensated liver cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Nutrition* 1995;11:238-44.
27. Marchesini G, Zoli M, Dondi C *et al.* Anticatabolic effect of branched-chain amino acid-enriched solutions in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 1982;2:420-5.
28. Bianchi G, Marzocchi R, Agostini F *et al.* Update on branched-chain amino acid supplementation in liver diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:197-200.
29. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology* 1996;23:1041-6.
30. Angeli P, Wong F, Watson H *et al.* Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-42.
31. Cordoba J, Garcia-Martinez R, Simon-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis* 2010;25:73-80.
32. Arroyo V, Fernandez J, Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28:81-95.
33. Uriz J, Gines P, Cardenas A *et al.* Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-8.

34. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A *et al*. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885-91, 891 e1.
35. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A *et al*. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-81.
36. Sotil EU, Gottstein J, Ayala E *et al*. Impact of preoperative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:184-92.
37. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM *et al*. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332-40.
38. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25 Suppl 1:3-9.

CONFLICT OF INTEREST / STUDY SUPPORT

Guarantor of the article: Dr. Juan Córdoba.

Specific author contributions:

Iriago Les: selection and treatment of patients, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of manuscript.

Eduardo Doval: statistical analysis, critical review of manuscript.

Rita García-Martínez: treatment of patients, analysis and interpretation of data, critical review of manuscript.

Mercè Planas, Guillermo Cárdenas, Pilar Gómez: nutritional management of patients, monitoring of data.

Montse Flavià, Carlos Jacas: performance and analysis of neuropsychological tests.

Beatriz Mínguez, Mercedes Vergara, Germán Soriano, Carmen Vila: selection and treatment of patients, acquisition of data.

Rafael Esteban: organization of the study, critical review of manuscript.

Juan Córdoba: obtaining funding, study concept and design, selection and treatment of patients, analysis and interpretation of data, drafting of manuscript, supervision of the study.

Statement of interests**1. Authors' declaration of personal interests:**

The authors have nothing to declare.

2. Declaration of funding interests:

This project has been supported by the grant FIS 03/072.

CIBERehd is supported by *Instituto de Salud Carlos III*, Madrid, Spain.

Rita García-Martínez is the recipient of the grant FIS CM07/00109.

The nutritional supplements were kindly provided by SHS International Ltd.

The authors conducted the design and analysis of the study without receiving any specific financial support.

For Peer Review

STUDY HIGHLIGHTS

1. WHAT IS CURRENT KNOWLEDGE

The administration of BCAA to patients with cirrhosis prevents the progression of hepatic failure.

In patients with chronic HE, BCAA improves cognitive performance and allows providing adequate nitrogen supply.

2. WHAT IS NEW HERE

BCAA supplementation in patients who have experienced an episode of HE improves minimal HE.

BCAA supplementation does not have a major impact on preventing the recurrence of HE.

Recurrence of HE relates to circulatory dysfunction and hyponatremia and causes neuropsychological sequels.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Diagram of flow of participants of the study. There were no significant differences between both groups in duration of follow-up, causes of censoring and causes of death. MELD, model for end-stage liver disease; BCAA, branched-chain amino acids; MDX, maltodextrin.

Figure 2. Hepatic encephalopathy-free survival between BCAA group and MDX group. The actuarial risk of remaining free of HE did not differ between both groups (BCAA = 47%, MDX = 34%, $P = 0.274$). BCAA, branched-chain amino acids; MDX, maltodextrin.

Figure 3. Global cognitive function (average of neuropsychological tests, T -values) at baseline and in the last available determination in patients who were reassessed after the recurrence of hepatic encephalopathy ($n=44$) in comparison with those who did not develop hepatic encephalopathy during follow-up ($n=50$).

* $P < 0.05$ between baseline and final assessment.

Figure 4. Relationship between number of episodes of hepatic encephalopathy and changes (final-baseline) in global cognitive function (T -values).

Table 1. Baseline characteristics of patients randomized to BCAA group or MDX group

Characteristic	BCAA (n = 58)	MDX (n = 58)
Age (years)	64.1 ± 10.4	62.5 ± 10.4
Gender (male/female)	45/13	43/15
Etiology (HCV/alcohol/HCV+alcohol/other)	24/17/11/6	18/25/9/6
Child-Pugh	8.3 ± 2.0	8.1 ± 1.7
MELD	16.1 ± 4.5	16.2 ± 3.9
Minimal HE	18	22
Albumin (g/dL)	2.9 ± 0.6	2.9 ± 0.5
Bilirubin (mg/dL)	2.5 ± 1.4	2.7 ± 1.7
Prothrombin (INR)	1.7 ± 0.5	1.8 ± 0.7
Sodium (mEq/L)	137.6 ± 3.3	137.3 ± 3.8
Creatinine (mg/dL)	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.4
Therapy		
Non absorbable disaccharides	55	50
Neomycin	16	15
Diuretics	30	35
Betablockers	24	26

BCAA, branched-chain amino acids; MDX, maltodextrin; HCV, hepatitis C virus; MELD, model for end-stage liver disease; HE, hepatic encephalopathy; INR, international normalized ratio.

There were no significant differences between groups. Data are expressed as mean ± standard deviation or number.

Table 2. Outcome of neuropsychological tests, anthropometric parameters and HRQOL scores in patients who reached at least 8 weeks of follow-up

Variable	BCAA (n = 46)		MDX (n = 52)	
	Baseline	Final	Baseline	Final
Neuropsychology				
Symbol Digit test (oral)*	27.9 ± 12.3	30.5 ± 12.3†	25.9 ± 11.5	28.1 ± 13.6
Trail Making test A*	36.8 ± 8.2	39.1 ± 8.9†	36.5 ± 8.7	37.3 ± 9.4
Grooved Pegboard test*	39.0 ± 10.7	39.8 ± 11.2	35.7 ± 12.0	34.8 ± 11.0
Anthropometry				
MAMC (cm)	21.4 ± 3.0	22.2 ± 3.0†	22.1 ± 2.7	22.7 ± 3.3
Handgrip (kg)	20.6 ± 8.5	21.1 ± 8.4	22.1 ± 8.9	22.4 ± 8.7
HRQOL				
PCS of SF-36	34.8 ± 9.2	36.4 ± 10.5	37.3 ± 9.5	37.0 ± 10.2
MCS of SF-36	44.4 ± 13.8	45.7 ± 13.4	41.3 ± 14.9	42.5 ± 14.3
Global CLDQ	4.6 ± 1.0	4.7 ± 1.1	4.5 ± 1.2	4.4 ± 1.2
Liver parameters				
Child-Pugh score	8.3 ± 2.0	8.1 ± 2.0	8.0 ± 1.7	8.1 ± 2.1
MELD score	16.1 ± 4.5	15.6 ± 4.7	16.1 ± 3.9	16.5 ± 5.1

BCAA, branched-chain amino acids; MDX, maltodextrin; MAMC, mid-arm muscle circumference; HRQOL, health-related quality of life; PCS, physical component score; MCS, mental component score; CLDQ: chronic liver disease questionnaire; MELD, model for end-stage liver disease.

Data are expressed as mean ± standard deviation.

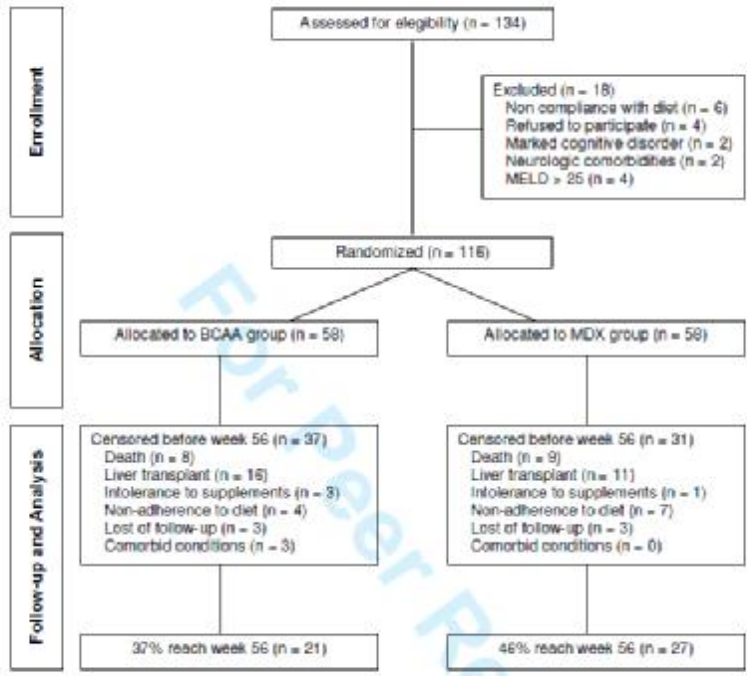
* T-scores.

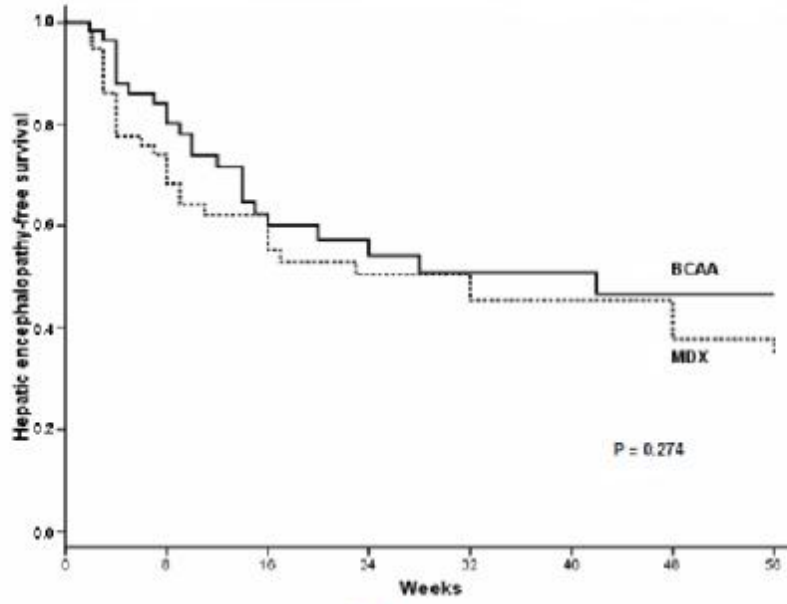
† Final vs. baseline, P value < 0.05.

Table 3. Clinical parameters in relation to the recurrence of HE

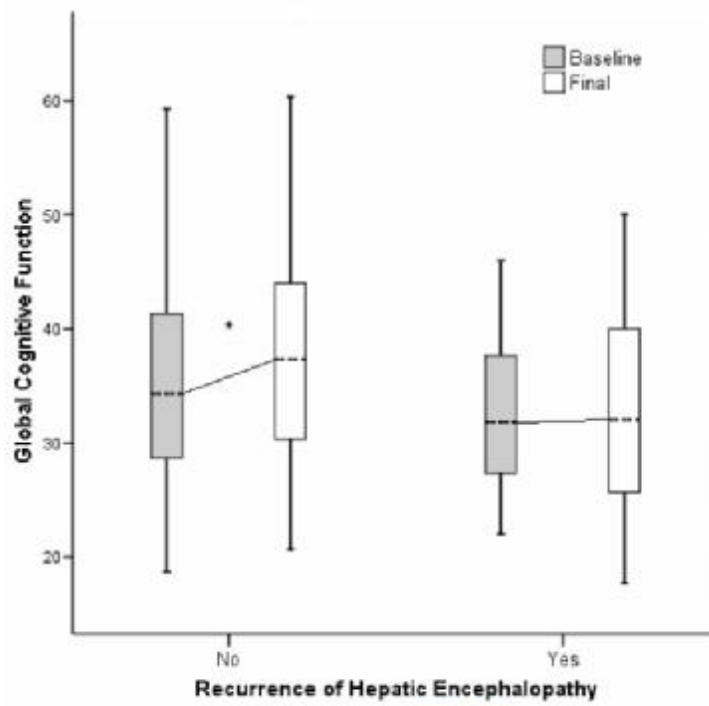
Variable	Recurrence	No recurrence	P value
	(n = 56)	(n = 60)	
Age (years)	65.41 ± 11.08	61.35 ± 9.37	0.035
β albumin (g/dL)	2.82 ± 0.53	3.07 ± 0.52	0.011
β bilirubin (mg/dL)	2.79 ± 1.70	2.53 ± 1.41	0.363
β prothrombin (INR)	1.76 ± 0.49	1.61 ± 0.45	0.106
β sodium (mEq/L)	137.81 ± 3.75	137.13 ± 3.41	0.309
β creatinine (mg/dL)	1.04 ± 0.41	1.05 ± 0.37	0.933
Δ albumin (g/dL)	0.09 ± 0.76	0.10 ± 0.68	0.959
Δ bilirubin (mg/dL)	0.20 ± 2.42	-0.34 ± 1.44	0.181
Δ prothrombin (INR)	0.07 ± 0.44	-0.05 ± 0.33	0.147
Δ sodium (mEq/L)	-2.00 ± 5.52	0.20 ± 3.91	0.026
Δ creatinine (mg/dL)	0.16 ± 0.33	0.00 ± 0.31	0.016

HE, hepatic encephalopathy; INR, international normalized ratio.
 Data are expressed as mean ± standard deviation.
 β = Baseline.
 Δ = Increase (final - baseline).

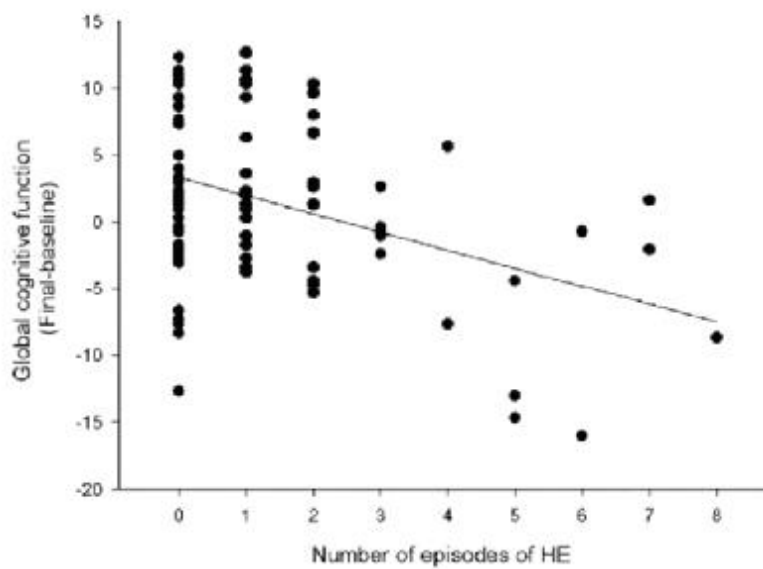




er Review



Review



er Review

