



Revisión

Cuidado nutricional de pacientes con cirrosis hepática

Magaly Aceves-Martins

Departamento de Medicina y Cirugía. Universidad Rovira i Virgili. Tarragona. España.

Resumen

El hígado es un órgano con funciones importantes que influyen directamente en el estado nutricional y fisiológico de las personas. En presencia de cualquier enfermedad o lesión en dicho órgano, la cirrosis hepática representa la fase final. Quienes padecen esta patología tienen disminuida la utilización y capacidad de almacenamiento de carbohidratos, además de un aumento en el catabolismo de proteínas y grasas. Esta situación, sumada a una baja ingesta y mala absorción de nutrientes, provoca que en esta población los índices de malnutrición sean elevados. Muchos estudios demuestran la importancia de un tratamiento nutricional oportuno a estos pacientes, trayendo consigo beneficios generales en la calidad de vida. Es importante conocer los riesgos y posibles deficiencias nutricionales que estos pacientes pueden presentar a lo largo de la enfermedad para poder tomar medidas preventivas al respecto. El tratamiento y asesoría nutricional en los pacientes cirróticos es trascendental tanto en fase compensada (sin complicaciones), como fase descompensada (con complicaciones).

(Nutr Hosp. 2014;29:246-258)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7024

Palabras clave: Cirrosis hepática. Compensada. Descompensada. Nutrición.

Abreviaturas

MELD (Modelo de enfermedad hepática en fase final por sus siglas en inglés).

ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition).

ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition).

SGA (Asesoría global subjetiva por sus siglas en inglés).

DEX ó DEX (Absociometría de Rayos X Dual por sus siglas en inglés).

HGS (Dinamometría por sus siglas en inglés).

Correspondencia: Magaly Aceves-Martins.
Estudiante de Doctorado en Biomedicina.
Universidad Rovira i Virgili.
Tarragona. España.
E-mail: magaly.aceves@estudiants.urv.cat

Recibido: 26-IX-2013.
1.ª Revisión: 10-X-2013.
Aceptado: 18-X-2013.

NUTRITIONAL CARE FOR PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Abstract

The liver is an important organ with specific functions that influence directly on the nutritional and physiological status of every person. At the presence of any illness or injury in this organ, liver cirrhosis is always its final phase. In this pathology, patients present carbohydrate utilization and storage diminishment, as well as protein and fat catabolism increase. This situation, plus a low ingest and a bad nutrient absorption, results in a high prevalence of malnutrition. Many studies prove the importance of an opportune nutritional treatment in these patients, bringing general benefits and improving their quality of life. It's important to considerate the possible nutritional risks and deficiencies that could appear in the course of the cirrhosis to take opportune actions. The nutritional assessment and treatment is transcendental both in compensated phase (without complications) and in decompensated phase (with complications) of the illness.

(Nutr Hosp. 2014;29:246-258)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7024

Key words: Cirrhosis. Compensated. Descompensated. Nutrition.

BCM (Masa de Cuerpo Celular por sus siglas en inglés).

BIA (Bioimpedancia Eléctrica por sus siglas en inglés).

IMC (Índice de Masa Corporal).

RFH-SGA (Royal Free Hospital-Subjective Global Assessment).

CMB (Circunferencia Media Braquial).

ACR (Aminoácidos de Cadena Ramificada).

FAO/OMS (Organización de Agricultura y Alimentación/Organización mundial de la Salud).

Introducción

El hígado es uno de los órganos más importantes de cuerpo humano debido a las funciones bioquímicas, fisiológicas, y el rol tan importante que juega el estado nutricional y metabólico de cada persona. Entre estas se encuentra la síntesis de proteínas de la sangre, inclu-

yendo albumina, prealbumina, transferrina y protrombinas, así como la secreción y excreción de bilis requerida para la digestión y absorción de lípidos, la conjugación, degradación y excreción de productos metabólicos o productos altamente tóxicos (como amonio, bilirrubina, medicamentos, contaminantes ambientales, entre otros)¹. Una de sus funciones más importantes es ser el modulador del flujo de sustratos entre células y tejidos, sobre todo en periodos de ayuno. Es por esto que cualquier fallo en este órgano lleva a problemas clínicos y nutricionales graves².

Cirrosis

La cirrosis representa la fase final de cualquier enfermedad crónica del hígado¹. Está caracterizada por una fibrosis hepática, que resulta en la destrucción de la arquitectura normal de hígado. El tejido funcional hepático es destruido y remplazado por nódulos regenerativos, que no restauran las funciones hepáticas. También puede presentarse por una inflamación o una lesión hepatocelular y necrosis, que ocasiona una disfunción hepática³. Mientras esta destrucción de tejido continua, las complicaciones propias de la cirrosis (como la ascitis y encefalopatía) aparecen y los pacientes muestran signos de baja función mental, física y bioquímica⁴.

Las lesiones hepáticas pueden ser el resultado de infecciones, enfermedades autoinmunes, vasculares, hereditarias o factores químicos⁴. Las causas más comunes de la cirrosis hepática son: consumo de alcohol (60-70%), Obstrucción Biliar (5-10%), Hepatitis Crónica B ó C (10%), Hemocromatosis (5-10%), Hígado Graso no alcohólico (10%)⁵.

Su historia natural está deficinida por una fase inicial denominada “compensada” la cual es asintomática, y es seguida por una fase de “descompensación” que está caracterizada por una serie de manifestaciones clínicas (ya sea por hipertensión portar y/o disfunción hepática generalizada)¹. Estas complicaciones pueden causar manifestaciones clínicas como la ictericia, ascitis, hi-

pertensión portal gastrointestinal, sangrado de várices esofágicas y encefalopatía. La aparición de cualquiera de estas manifestaciones nos indica transición de la compensación a la descompensación⁶.

El curso de la cirrosis varia de paciente a paciente, debido a factores como la etiología, la función sintética hepática, la posibilidad de detener o enlentecer el daño hepático, o la forma en que el paciente sobrelleva el tratamiento. La clasificación de la cirrosis en compensada o descompensada se puede realizar por métodos simples y reproducibles, y nos puede dar indicio de la progresión de la enfermedad y la posible sobrevivencia de los pacientes¹. Se calcula que la transición de la fase compensada a descompensada es de aproximadamente 5 al 7% por año y la sobrevivencia de pacientes con una cirrosis compensada (> 12 años) es significativamente más larga que la descompensada (> 2 años)⁶.

Actualmente los métodos de puntuación más utilizados en los medios hospitalarios de América y Europa son: MELD (Model for End-Stage Liver Disaese), que se utiliza para evaluar las indicaciones óptimas para el trasplante y establecimiento de prioridades para la asignación de los tejidos hepáticos donados; y CHILD PUGH (CTP o simplemente “Child”) que sirve para evaluar el nivel de descompensación del paciente así como la función sintética y eliminadora del hígado⁷. Antiguamente, este segundo método de puntuación, tomaba en cuenta el estado nutricional del paciente como factor determinate de la evolución del mismo. Este parámetro decidió cambiarse hace aproximadamente 25 años, y muchos autores consideran que a pesar de haberse excluido el estado nutricional de este método de evaluación, es un factor de pronóstico que puede influenciar en la clínica y evolución de los pacientes cirróticos de forma muy importante^{7,8}. La malnutrición es uno de los factores de pronóstico más importantes en la cirrosis hepática, y aunque no esté considerada en los métodos de evaluación utilizados en los centros de salud, todos los especialistas de la salud deben estar alerta ante la presencia de esta manifestación, pues es igual de grave que las demás complicaciones⁹. Gusnar et. al, postularon que utilizar índices nutricionales mejora la

Tabla I
Representación esquemática de la evolución de la cirrosis

<i>Estatus clínico</i>	<i>Definición</i>	<i>Probabilidad acumulada de muerte por 1 año</i>	<i>Probabilidad acumulada de salir de este estado por 1 año</i>
Cirrosis compensada			
Fase 1	No varices, no ascitis	1%	11%
Fase 2	Varices, no ascitis	3,4%	10%
Cirrosis Descompensada			
Fase 3	Varices ± ascitis	20%	7,6%
Fase 4	Sangrado de varices ± ascitis	57%	—

Tomada del artículo *Assessment of Prognosis of Cirrhosis*⁶. Donde es representada numéricamente la evolución de las fases de la cirrosis dependiendo la presencia de las complicaciones.

precisión de CHILD PUGH y MELD sobre el pronóstico de vida de estos pacientes¹⁰.

Malnutrición en el paciente cirrótico

La malnutrición es un signo muy común en los pacientes cirróticos. Varios estudios documentan que alrededor del 25% de los pacientes con cirrosis compensada y más del 80% descompensada llegan a presentar malnutrición¹¹⁻¹⁴. Comúnmente se manifiesta en forma de malnutrición calórico-proteica, esto significa, que es una progresiva pérdida corporal de masa magra y tejido adiposo^{15,16}.

Mendernhall y cols. reportaron al menos un signo de alteración en el estado nutricional en el 100% de la población cirrótica estudiada, aunque un patrón compatible con la desnutrición de tipo Kwashiorkor y Marásmica sólo se encontró en 55% de los pacientes¹⁷. Inclusive en pacientes clasificados como clase A Child-Pugh (el grado de mejor pronóstico en estos pacientes) la prevalencia de desnutrición fue de hasta un 25%¹⁸. Existen estudios que muestran que la morbimortalidad es mayor en pacientes cirróticos malnutridos^{10,11}.

La malnutrición está asociada a una concurrencia de ascitis¹⁶, síndrome hepatorenal¹⁹ y en el caso de pacientes que presenten varices esofágicas podría ser un predictor del primer episodio de sangrado²⁰. En hepatitis alcohólica, la malnutrición está directamente relacionada al empeoramiento de la función hepática, lo que aumenta la mortalidad^{20,21}.

También se asocia con un aumento de la morbimortalidad, una función inmune comprometida, una dismi-

nución en la función respiratoria, masa muscular aumentada, demora en recuperación, y demora en curación y cicatrización de heridas. Así mismo los pacientes cirróticos malnutridos tienen hospitalizaciones,

más prolongadas que los que no lo están^{11,19,21,22}.

Tomando en cuenta que estos pacientes son candidatos a cirugías selectivas y/o de emergencia, la malnutrición es un factor negativo para estas pues, tiene un importante impacto en el riesgo quirúrgico de estos pacientes. Un pobre o mal estado nutricional, está asociado a riesgo de complicaciones y mortalidad en pacientes que son sometidos a trasplante hepático^{20,23,24}.

Las causas de malnutrición en estos pacientes son multifactoriales, las más comunes son:

- **Hipermetabolismo:** En diversos artículos el porcentaje de pacientes que se consideran hipermetabólicos varía desde un 11% hasta un 34%²⁵⁻²⁷, y la energía basal expedita por estos pacientes está aumentada en $\geq 20\%$ ²⁸⁻³¹. Peng y cols. no encontraron ninguna asociación de este hipermetabolismo con el sexo, etiología de la cirrosis, severidad de la enfermedad, depleción proteica o la presencia de ascitis o tumores³². Sí hay evidencia indirecta, que indica que aumenta la actividad del sistema nervioso simpático y esto podría llevar a disturbios en la circulación hepática, lo que resultaría en una estatus hiperdinámico que explicaría el 25% del estado hipermetabólico en cirróticos²⁶. La sepsis encontrada en algunos de los pacientes también se considera como factor que aumente el metabolismo³³.
- **Alteraciones metabólicas:** Existen disturbios ocasionados por la propia disfunción hepática, como

Tabla II

Factores que propician la malnutrición en pacientes con cirrosis hepática

Dietéticos

- Dieta inadecuada.
- Dietas restrictivas (sal y proteína).
- Restricción de líquidos.
- Disgeusia (por deficiencia de Zinc).
- Consumo de alcohol.

Metabólicos

- Disminución en reservas de glucógeno y glucogenolisis.
- Gluconeogénesis y lipólisis comprometida.
- Catabolismo proteico alterado.
- Metabolismo energético alterado.
- Metabolismo alterado de elementos traza.
- Hipermetabolismo durante las complicaciones de la enfermedad (ascitis, encefalopatía, infecciones, sangrado de varices, etc).
- Uso bajo de glucosa.
- Aumento de oxidación lipídica.
- Resistencia a la insulina.
- Bajo cociente respiratorio.

Físicos

- Anorexia.
- Náuseas.
- Vómito.
- Alteraciones en digestión en absorción.
- Alteración en secreción pancreática y biliar.
- Baja distensión gástrica.
- Aumento en pérdida de proteína por intestino.
- Disminución leve de motilidad intestinal.
- Sobrecrecimiento bacteriano.
- Distensión abdominal.
- Molestia abdominal general.
- Ascitis.
- Encefalopatía.
- Vaciado gástrico tardío.
- Aumento de la leptina.

Terapéuticos

- Medicamentos.

Otros

- Factores socioeconómicos.

Resumen de las posibles causas de malnutrición en pacientes con cirrosis hepática^{22,27,34,35,39-43}.

el aumento de energía expedita^{30,31}, resistencia a la insulina³⁴, y un bajo cociente respiratorio (que propicia a una baja oxidación de glucosa y lípidos)³⁵. Estos factores también pueden contribuir a un estado de malnutrición en etapas tardías de la cirrosis.

- *Disminución y cambios en la ingesta habitual*: Es común que se presente una saciedad temprana por un acomodo gástrico anormal, alteraciones en la percepción del sabor, una baja distensión gástrica (en los pacientes que presentan ascitis), y en el caso de los pacientes alcohólicos se presenta una anorexia inducida por el alcohol^{22,33}.
- *Bajo apetito*: Las señales de estimulación del apetito del hipotálamo en los pacientes cirróticos se suprimen a través de la regulación negativa y la liberación de colecistoquinina o secreción de citoquinas (cómo el Factor de Necrosis Tumoral α ó TNF- α)³⁶⁻³⁸.
- *Síntesis y absorción inadecuada de micro y macro nutrientes*: En el paciente con cirrosis, existe una capacidad disminuida de llevar acabo el ciclo enterohepático, por lo tanto es difícil para este órgano llevar acabo la síntesis de proteínas; sumado a esta situación, hay una disminuida capacidad para almacenar y la posible hipertensión portal dará como resultado una deficiente absorción y transporte de nutrientes⁹.

Es muy importante una intervención de soporte nutricional oportuna en todos los pacientes cirróticos, inclusive en el periodo compensado, ya que la malnutrición y deficiencias derivadas podrían ser un factor determinante en la descompensación de estos pacientes y en el mal pronóstico de estas complicaciones.

Evaluación Nutricional del paciente cirrótico

No es difícil diagnosticar malnutrición en un paciente caquético con una cirrosis avanzada, pero en estadios tempranos de la enfermedad es todo un reto.

No existe un estándar de oro para la evaluación y asesoría nutricional clínica para esta patología, pero existen diferentes herramientas para la evaluación del paciente cirrótico, que han sido valoradas por distintos grupos de investigación, ninguna se presenta libre de limitantes, pero son buenos aliados para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Tanto ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition)²² como ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition)⁴⁴ en sus guías, recomienda el uso de la “Subjective Global Assessment” (SGA) para calcular el riesgo nutricional. Este es un método de asesoría nutricional validado, basado en alguno de los datos de la historia clínica del paciente (cambio de peso, cambios en ingesta de alimentos habitual, síntomas gastrointestinales que persistan por más de dos semanas, cambios en la capacidad funcional) así

como una evaluación física (pérdida de grasa, músculo, edema en tobillo y ascitis) y signos clínicos de malnutrición⁴⁵.

En esta evaluación, es de gran ayuda considerar datos del paciente como: restricciones alimentarias, apetito, niveles de saciedad, cambios en el gusto, estatus socioeconómico, uso de suplementos, referencias étnicas o religión, intolerancias o alergias alimentarias²².

Para el cálculo de ingesta calórica se recomienda el uso de Recordatorio de 24 horas⁴⁶, cuestionario de frecuencia de consumo⁴⁷⁻⁴⁹, conteo calórico, o un diario de alimentación⁴⁷, son métodos de bajo costo, fáciles de llevar acabo, algunos son rápidos, y no requieren equipos especiales. Pero se debe tener en cuenta que estas encuestas podrían llegar a sub o sobre estimar la ingesta de estos pacientes, tanto en cantidades como en tamaño de porciones. Pero aun así, su uso es recomendado para poder conocer los hábitos alimentarios de los pacientes²².

El estándar de oro para evaluar la composición corporal es la Absociometría de Rayos X Dual (DEX ó DEXA Por sus siglas en inglés)^{22,50,51}, pero también se pueden tomar medidas antropométricas, como las medidas de pliegues cutáneos y circunferencias (principalmente la circunferencia del punto medio del brazo relajado que es la que se ha asociado a desnutrición en estos pacientes)⁹, Dinamometría (HGS por sus siglas en inglés)⁵², Masa de Cuerpo Celular (BCM por sus siglas en inglés)⁵³, Bioimpedancia Eléctrica (BIA por sus siglas en inglés)⁵⁴ y Pletismografía corporal⁵⁵.

El método que se utilice dependerá mucho de la disponibilidad de los equipos que tengan los centros médicos donde se atiende al paciente, del estatus socioeconómico del paciente, o el grado de desnutrición o ascitis que presente.

Los pacientes que sufren de enfermedad hepática, a menudo presentan reducción de capacidad física, que puede ser causada por la disminución de la resistencia y fuerza muscular. En un estudio donde se utilizó un dinamómetro, para medir la fuerza muscular de los pacientes, se llegó a la conclusión que la dinamometría es la única técnica que predice una incidencia significativa de una complicación mayor a lo largo de un año en pacientes cirróticos malnutridos⁵².

Es importante saber el peso del paciente, pero es también importante considerar si este presenta ascitis o edema generalizado, puesto que alguna de estas situaciones podría enmascarar una malnutrición y alterar el registro del peso. Por lo tanto, si este paciente presenta edema o ascitis, por muy leve que sea, debemos considerar el peso seco o calcular el peso ideal para llevar acabo los cálculos dietéticos²².

El uso del Índice de Masa Corporal (IMC), que se calcula con el peso en kilogramos sobre la altura en metros al cuadrado, es controvertido en estos pacientes, pues en algunos casos podría sobreestimar el estado nutricional. Campillo y cols. realizaron un estudio validando este índice para pacientes cirróticos con los siguientes puntos de corte⁵⁶:

- 22 kg/m² pacientes sin ascitis.
- 23 kg/m² para pacientes con ascitis leve.
- 25 kg/m² para pacientes con ascitis severa.

Para cualquiera de los métodos que se use hay que tener en cuenta que los pacientes con cirrosis tienen mayor cantidad de líquido extracelular y menor intracelular en comparación con individuos sanos⁵¹. Así mismo se debe considerar que los hombres suelen perder más masa proteica que las mujeres (en promedio 20% y 11% respectivamente), en cambio en mujeres hay mayor depleción en las reservas de grasa^{32,53}.

En estos pacientes es difícil considerar a las proteínas de la sangre como marcadores proteicos de desnutrición. La recomendación general es no utilizar la prealbumina y albumina como marcadores del estado nutricional, ya que estos parámetros muestran la severidad de la enfermedad, el grado de inflamación y el pronóstico de morbilidad así como el de mortalidad, más que el estado nutricional de los pacientes cirróticos. El nivel sérico bajo de estas proteínas debe ser indicador para iniciar una terapia agresiva médica y nutricional^{22,57-63}.

Morgan y cols. desarrollaron el “Royal Free Hospital-Subjective Global Assessment” (RFH-SGA), un esquema para determinar el estado nutricional global de los pacientes cirróticos⁶⁴. Este fue valorado más tarde por Gusnar y cols. donde comprobaron que era útil, que proporciona información adicional a los datos que son

considerados en los métodos ya existentes (Child-Pugh, MELD, SGA), y resaltan a la nutrición como un factor pronóstico independiente en la cirrosis (sobre todo en la etapa descompensada). También este estudio mostró que la RFH-SGA tiene importancia para pronosticar la supervivencia después del trasplante, así como mortalidad en estos pacientes. A pesar de tener algunas limitaciones esta podría ser una buena herramienta en la evaluación nutricional y médica del paciente cirrótico¹⁰.

Manejo Nutricional

La principal meta con estos pacientes a nivel dietético es estimar correctamente la energía que cada paciente necesita, y prevenir el catabolismo proteico y deficiencias²². Las revisiones nutricionales oportunas y periódicas serán beneficiosas para los pacientes.

Los pacientes con una cirrosis compensada y pacientes estables tienen requerimientos parecidos a los normales; pero los que están en estado crítico tendrán requerimientos elevados.

Existen investigaciones que revelan que aproximadamente 70% de los pacientes compensados suelen tener un consumo energético, proteico y/o graso aumentado en comparación a una población saludable⁶⁵. Pero en pacientes descompensados, la ingesta de total de proteína y energía ingerida es menor que el requeri-

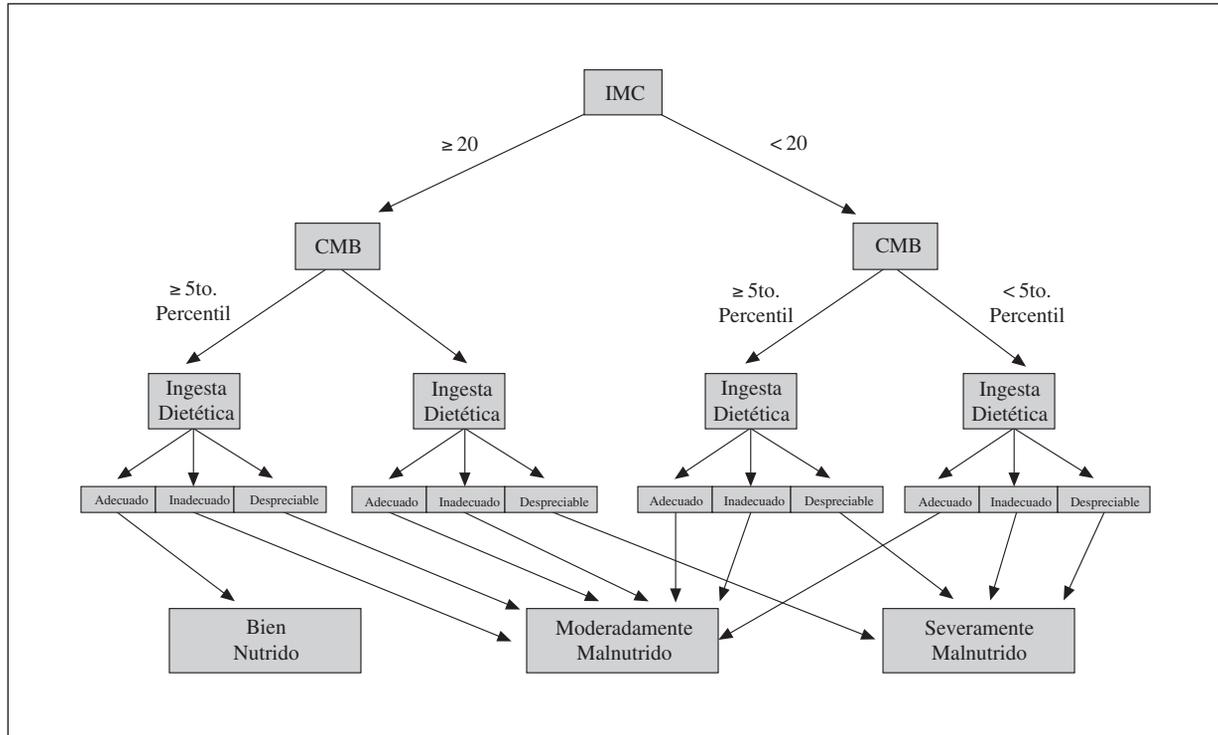


Fig. 1.—Esquema para determinar el estado nutricional en pacientes cirróticos. Se categorizan por Índice de Masa Corporal (IMC), Circunferencia Media Braquial (CMB) y la cantidad de ingesta dietética en tres categorías: Adecuado, Inadecuado, Despreciable. Llegando así a un posible estado del paciente: Bien Nutrido, Moderadamente Malnutrido o Severamente Malnutrido. Cuadro desarrollado por Morgan y cols.

miento diario (30 kcal/kg/día de energía y 1 g/kg/día proteína)⁶⁶.

Es por eso que la intervención nutricional debe ser antes, durante y después de la transición que pasan estos pacientes de la fase compensada a descompensada.

En principio, los pacientes cirróticos en fase compensada deben de comer una dieta, equilibrada y variada, que incluya todos los grupos de alimentos y en una cantidad adecuada a cada paciente, para prevenir obesidad y malnutrición. Estos pacientes deben acostumbrarse a que además de las tres comidas habituales, deben hacer un snack a media mañana y otra antes de dormir⁶⁷⁻⁶⁹.

Como se ha mencionado antes la cirrosis acelera el estado de inanición y disminuye la síntesis proteica. La resistencia al anabolismo que se acompaña de una pérdida de masa muscular o sarcopenia puede verse neutralizada tomando un suplemento antes de acostarse y reduciendo así la fase postabsortiva⁷⁰. El snack antes de dormir es una intervención que reduce la fase postabsortiva, con el potencial de mejorar la utilización de substratos (de glucosa a ácidos grasos) y revertir la sarcopenia^{67,69-73}. También la destrucción de la proteína muscular es suprimida por la ingesta de aminoácidos de cadena ramificada en la noche y se mejora la tolerancia a la glucosa por los aminoácidos de cadena ramificada junto con la ingesta de glúcidos por la noche^{74,75}.

Este snack tardío será más valioso y efectivo para preservar la masa muscular esquelética en pacientes con cirrosis compensada. La mayoría de los estudios recomiendan que esta merienda tardía sea de 150 a 250 kcal⁶⁹⁻⁷⁴. Aunque en casos en los que se quiere revertir la sarcopenia se habla de dar hasta 710 kcal en una merienda tardía⁷⁰.

Algunos estudios dieron en esta merienda nocturna entre 50 y 100 g de hidratos de carbono, y probaron que con esta cantidad se previno cetogénesis y produjo un efecto ahorrador de nitrógeno⁷²⁻⁷⁸.

Nakaya y cols. demostraron que los pacientes con un Child- Pugh A o B, son mucho más beneficiados por la merienda tardía que los pacientes con un Child- Pugh C⁷⁹.

Debemos vigilar a los pacientes a los que consuman merienda antes de dormir, pues en algunos casos podría agravar el reflujo gastroesofágico⁸⁰⁻⁸³, empeorar la resistencia a la insulina^{76,79}, o causar algún disturbio en el ciclo del sueño⁸⁴.

Energía

El estándar de oro para obtener la cantidad de energía consumida es la calorimetría indirecta⁸⁵. De no tener este recurso, debemos tomar en cuenta el peso seco de los pacientes para hacer los cálculos dietéticos, y así evitar sobreestimaciones de cantidades. De no contar con este dato se recomienda tomar en cuenta el peso ideal, en especial en pacientes con ascitis²².

Los requerimientos para pacientes con cirrosis compensada serán de 25-35 kcal/kg/día. En cambio para

pacientes malnutridos o críticos ASPEN recomienda 30-42 kcal/kg/día para promover anabolismo²² y ESPEN 35-40 kcal/kg/día^{44,85}. También podrían realizarse el cálculo de gasto energético normal, agregando un factor de 1.2 veces sobre el cálculo de energía total⁸⁶.

Siempre debemos individualizar los casos y tomar en cuenta varios factores que podrían alterar este cálculo como lo es la intensidad de actividad diaria, malnutrición proteica, intolerancia a la glucosa, intolerancia a la proteína, obesidad o sobrepeso. Es por eso que debemos ser flexibles ante las recomendaciones de las guías.

Proteína

Los pacientes cirróticos tienen requerimientos aumentados de proteína para mantener un balance nitrogenado adecuado. El limitar la cantidad de proteína de la dieta podría empeorar la condición clínica de estos pacientes⁸⁷.

Los estudios más recientes, muestran que las dietas con un alto contenido proteico, son más benéficas en cirróticos (exceptuando a los pacientes que cursan con una encefalopatía hepática)^{22,88}. ASPEN y ESPEN recomiendan para el cálculo del consumo de proteína de 1.0 a 1,5 g/kg/día o de 25 a 40 kcal/kg/día para prevenir catabolismo muscular y promover gluconeogénesis^{22,44}.

Hidratos de Carbono

Debemos tener en cuenta que en los pacientes cirróticos existe una intolerancia a la glucosa bien documentada, que puede ser el resultado de un exceso de producción de glucosa y utilización desigual así como por una insuficiencia en la secreción de insulina⁸⁹⁻⁹². Es por esto que el consumo de hidratos de carbono debe ser moderado, más no limitado. Las guías recomiendan que los pacientes cirróticos no consuman más de 5 a 6 g/kg/día de glucosa, y sus niveles deben ser monitoreados frecuentemente por lo antes comentado²².

Grasas

En los pacientes con fallo hepática se presenta un metabolismo incompleto de los triglicéridos de cadena larga. La sobrealimentación debe ser evitada ya que los lípidos se pueden acumular en el hígado. La ASPEN recomienda que del 25% al 30% del total de calorías provenientes de la dieta sean de lípidos²².

Si la esteatorrea está presente, los triglicéridos de cadena media podrían ser útiles como suplemento de un dieta baja en grasa y lo ideal es limitar los ácidos grasos de cadena larga y aumentar los de cadena corta y media en formulas, se recomienda suplementar enzimas pancreáticas especialmente en el caso de pacientes con cirrosis causada por alcohol⁹³⁻⁹⁶.

Líquidos

La recomendación de líquidos en principio se basa en la recomendación general para cualquier persona. Debe de haber un balance entre lo que se ingiere y lo que se excreta. ASPEN estipula que el consumo ideal para cualquier adulto debería ser de 1 ml/kcal/día²². La pérdida de agua corporal puede deberse a varios factores (diarrea, heridas, drenajes quirúrgicos, drenajes nasogástricos, secreciones pancreáticas, secreciones urinarias, uso de diuréticos). Se debe hacer una restricción de líquidos cuando exista hiponatremia (Niveles de sodio <120 mmol/L)³³.

Posibles deficiencias

En los pacientes cirróticos no sólo se debe cuidar la pérdida peso, si no también debe de tenerse en cuenta las posibles deficiencias que puede presentarse. Los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad comúnmente desarrollan deficiencias de micronutrientes. Es por eso que lo ideal es vigilar periódicamente los niveles séricos de estos para evitar complicaciones derivadas de estas deficiencias.

Las deficiencias de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) son comunes en estos pacientes, un bajo consumo oral, una malabsorción y por efectos hepáticos que produzcan un mala síntesis o transporte de estas²². La deficiencia de vitamina A (retinol) se ha descrito en estos pacientes y es considerada un factor de riesgo para desarrollar cáncer, incluyendo carcinoma hepatocelular⁹⁷. Los niveles retinol en pacientes con una Child Pugh A por lo general es normal, pero los pacientes con Child Pugh B o C esta vitamina esta disminuida⁶³.

El 90% de los pacientes con una enfermedad hepática avanzada presentan deficiencia de la vitamina D 25-hydroxyvitamina. Los que llegan a desarrollar cirrosis tienen el doble de incidencia de esta deficiencia^{98,99}. Existen una asociación entre los niveles de vitamina D y el grado de Child Pugh⁹⁹. Esta deficiencia contribuye a la osteopenia, osteoporosis y puede también causar dolores musculares. Una suplementación de D₂ ó D₃ de 2000 UI diarias junto con 1.200-1.500 mg de calcio temprana es 2-3 recomendada a todos los pacientes que cursan con cirrosis ya que aumenta los niveles séricos^{100,101}.

Los pacientes deficiencia de vitamina K tienden a tener niveles séricos altos de fosfatasa alcalina y niveles de bilirrubina. Para los pacientes que tienen un tiempo de protrombina alterado se debería considerar la suplementación de esta vitamina¹⁰².

Los pacientes con deficiencia de vitamina E, dada por una malabsorción podrían presentar neuropatías¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Las deficiencias de vitaminas hidrosolubles serán reflejadas en estos pacientes como síntomas neuropsiquiátricos²². Las deficiencias del complejo B y C son comunes en la cirrosis de etiología alcohólica¹⁰⁶. En el caso particular de pacientes que continúan consumien-

do alcohol están en constante riesgo de presentar una deficiencia de tiamina, folato y magnesio¹⁰⁷.

La deficiencia de Tiamina está relacionada con la cirrosis por hepatitis C y alcohólica^{108,109}. Esta se da por una ingesta deficiente, baja capacidad de almacenamiento del hígado, el transporte de tiamina se ve disminuido a través de la mucosa intestinal y una conversión disminuida de tiamina a su forma activa. Y además de esto el metabolismo del alcohol aumenta la necesidad del cuerpo de tiamina¹⁰⁹. Su deficiencia podría causar disturbios oculares, confusión y ataxia y la administración de esta recomendada a todos los pacientes cirróticos en especial a los alcohólicos³³. Los pacientes cirróticos presentan déficits de elementos traza y esta deficiencia viene determinada por la cirrosis, y no por su etiología, nivel de función hepática o por el estado nutricional (excepto el hierro)^{111,112}. La deficiencia de Zinc en pacientes cirróticos se ha atribuido a una ingesta baja, un aumento en las pérdidas gastrointestinales, una baja absorción y un aumento en la excreción urinaria^{113,114}. Es común encontrar diabetes en pacientes con deficiencia de este elemento^{115,116}. La deficiencia de Zinc precipita la encefalopatía hepática y puede producir anorexia, alteraciones en el olfato y sabor, disfunción inmune, alteraciones en el metabolismo proteico, erupciones en la piel, función mental disminuida, hipogonadismo, retraso en la curación de heridas¹¹⁶⁻¹¹⁸. Mientras los pacientes desarrollan encefalopatía esta deficiencia empeora¹¹⁹. La suplementación oral de zinc aumenta la concentración de los niveles fisiológicos en pacientes cirróticos con depleción, aumenta la función hepática y produce una ligera mejora en los índices bioquímicos nutricionales, y mejora la disposición de glucosa en cirróticos¹¹⁵.

El selenio también es un elemento que se encuentra reducido tanto séricamente como en el tejido hepático. Esta deficiencia se ha asociado a la patogénesis de daño hepático. Este elemento es importante para controlar al oxígeno tóxico y a los radicales libres¹²⁰⁻¹²² puede ser más común cuando hay alcoholismo presente. Su deficiencia podría presentar alguna cardiomiopatía¹²³.

En el curso de la cirrosis es posible que se encuentren irregularidades en los niveles séricos y en los pools de reserva del hierro. Es más común encontrar esta deficiencia en pacientes con cirrosis por alcoholismo. Se debe ser cuidadoso con la suplementación, esta debe ser sólo si es deficiente, pues el exceso de hierro es tóxico para el hígado¹²⁴.

El manganeso es un elemento que también esta disminuido en estos pacientes y algunos autores aseguran que esta deficiencia podría estar relacionada con algunos de los problemas cognitivos que estos pacientes presentan¹²⁵.

Uso de aminoácidos de cadena ramificada (ACR)

Hace varios años que el uso de ACR (valina, isoleucina y leucina) ha sido objeto de estudio en pacientes

cirróticos. Estos son aminoácidos esenciales, lo que quiere decir que no son sintetizados por el hombre, tienen que ser obtenidos de la dieta y son mayormente metabolizados por el músculo que por el hígado³³. En el músculo sirven como sustrato para producir energía, como precursores de otros aminoácidos (como la fenilalanina, triptófano y tirosina) y son un sustrato compensatorio para la metabolización de amonio^{126,127}. En el metabolismo proteico de los cirróticos, los ACR séricos tienen valores mucho más bajos a los y con un aumento de otros aminoácidos, particularmente glutamina y aminoácidos aromáticos¹²⁸. Aún no está bien definido el patrón por el cual este desequilibrio de aminoácidos pasa en los cirróticos, pero se sabe que la hiperamonemia, la baja masa muscular y la hiperinsulinemia son factores que promueven esta situación¹²⁹.

La suplementación en pacientes cirróticos de ACR tiene efectos sobre la encefalopatía hepática y puede prevenir recurrentes episodios de esta¹²⁹. Así mismo se ha reportado que esta suplementación reduce los niveles de amonio en la sangre y mejora los balances nitrogenados en estudios a largo plazo, y disminuye el riesgo de mortalidad y la progresión de la fallo hepático en pacientes con una cirrosis avanzada y evita la hepatocarcinogénesis¹³⁰⁻¹³⁴. Así mismo ingerir ACR aumenta significativamente la utilización muscular en pacientes cirróticos y aumento la producción de glutamina¹³⁴.

Un estudio multicéntrico mostró que la suplementación oral de ACR durante un año mejoró el puntaje Child, redujo las admisiones hospitalarias, y prolongó la supervivencia¹³⁰. No se ha probado ninguna toxicidad, aunque algunos pacientes dejan de tomarlos por el sabor que tienen o por la alta cantidad de líquido que es necesario³³.

Estos ACR deben ser reservados para pacientes con pacientes con una fallo hepático crónico, que tienen intolerancia a proteínas, que hayan tenido encefalopatía hepática previa, o pacientes con hipoalbuminemia. 135 Un estudio reveló que su ingesta antes de dormir era más eficaz que en cualquier otro horario. 136 Aunque esta suplementación ha demostrado mejorar la hipoalbuminemia, edema, fluido ascítico, y mejora la supervivencia^{132,134,137,138}. La respuesta a los ACR fue mejor en las fases iniciales de la falla hepática¹³⁹. Aun a este dato ESPEN y ASPEN solo recomiendan el uso de este suplemento en caso de encefalopatía^{22,44}.

Encefalopatía

La encefalopatía hepática, es una complicación muy perjudicial que se puede presentar de un 50% a un 70% en los pacientes cirróticos^{140,141}. Es un síndrome de deterioro de la función cerebral, en gran parte reversible, que puede conducir a un espectro de trastornos neuropsiquiátricos que van desde la disfunción cerebral subclínica hasta el coma¹⁴².

La producción de amonio por el intestino y su liberación al sistema portal son ahora un factor clave para

irrumper en el sistema nervioso central y producir alteraciones¹⁴³.

Lo ideal para el tratamiento de la encefalopatía es identificar al factor precipitante precozmente, y eliminarlo. Una vez identificado el objetivo del tratamiento nutricional es aportar los nutrientes adecuados para garantizar la disponibilidad de sustratos específicos, no sólo para la síntesis proteica y calórica, sino también para garantizar una supervivencia y funcionalidad normal de hepatocito¹⁴².

Los factores nutricionales que inducen a la encefalopatía hepática son el excesivo consumo de proteína en la dieta y la constipación⁸⁵.

ASPEN recomienda hacer el cálculo de gasto energético total multiplicado por un factor de 1,2-1,4²². En estos pacientes no se debe hacer una restricción proteica drástica, ya que en la encefalopatía aumenta el catabolismo muscular, la liberación de aminoácidos, los niveles séricos de amonio y una restricción proteica en la dieta sólo empeoraría la encefalopatía. ASPEN recomienda una restricción proteica temporal de 0,6-0,8 g/kg/día en pacientes con exacerbaciones agudas de la encefalopatía. Cordoba y cols. realizaron un estudio, donde llegaron a la conclusión que no hay mayor beneficio al limitar la ingesta de proteína, pues una dieta baja en proteína solo exacerba la degradación de proteínas. La recomendación que este equipo de investigadores da, es restringir la proteína durante un episodio de encefalopatía hasta un consumo moderado (0,5 g/kg/día) y poco a poco regresar a la normalidad hasta una dieta normoproteica (1-1,5 g/kg/día)¹⁴⁴.

Cuando se haga una restricción proteica, por más mínima que sea, y el paciente este cursando con una encefalopatía, esta restricción debe de ir sumada a una suplementación de ACR, ya que una restricción proteica a largo plazo promueve el catabolismo⁸⁵.

Debemos considerar aumentar las proteínas de origen vegetal, lácteas y los ACR, aportar alimentos adecuados para favorecer la masticación y deglución, y prohibir el alcohol. Existen autores que estipulan que los enfermos que consumen altas cantidades de proteínas vegetales tienen mayores niveles plasmáticos de arginina y citrulina, que pueden facilitar la retirada del amonio circulante por el ciclo Krebs-Henseleit. Además este tipo de proteínas aumenta el pH intraluminal y la excreción fecal de amonio y disminuyen el tiempo del tránsito intestinal. Lo que también sería una opción en el tratamiento nutricional de estos pacientes¹⁴².

Uso de Probióticos, Prebióticos y Simbióticos

Las bacterias del colon (en especial las que producen ureasa) juegan un papel muy importante en la patogénesis de las complicaciones de la cirrosis hepática, ya que están asociadas con la producción de amoniaco y endotoxinas, y su translocación en el intestino a la cavidad peritoneal aparentemente es el mayor mecanismo para producir peritonitis bacteriana espontánea¹⁴⁵.

La FAO/OMS estipula que un probiótico es un microorganismo vivo que cuando es administrado en las cantidades adecuadas, trae beneficios al huésped¹⁴⁶. Los prebióticos son carbohidratos indigeribles que estimulan el crecimiento benéfico de bacterias en el intestino y los simbióticos son la combinación de estos dos¹⁴⁷.

La translocación en el intestino combinado con una falla de los mecanismos de defensa antibacteriales juegan un rol clave en el desarrollo de sepsis¹⁴⁸.

En la cirrosis existe una falta de equilibrio en la flora normal del intestino, y el deterioro de la barrera intestinal que causa endotoxemia, una alta producción de citoquinas pro inflamatorias y no hay inducción a la síntesis. Estas complicaciones están acompañadas con un daño oxidativo que podría causar lesiones a los hepatocitos¹⁴⁹.

Los efectos benéficos de los probióticos en los pacientes podría incluir la disminución de endotoxinas y otros compuestos tóxicos derivados de bacterias que dañan al hígado y la disminución en la permeabilidad del intestino. Por otra parte, también pueden reducir la actividad de ureasa de algunas bacterias de la microflora, que producen amoníaco, por lo tanto se evitaría la liberación de este en el sistema portal, además de disminuir el valor fecal del pH, y reducir la absorción del amoníaco¹⁴⁵.

Se ha estudiado el efecto de estos simbióticos en los pacientes cirróticos compensados y se vio que no habría un efecto significativo en estos pacientes, pues su beneficio está asociado a los niveles basales de amoníaco¹⁵⁰.

Ascitis

La ascitis es la manifestación más frecuente en los pacientes cirróticos y se asocia con un mal pronóstico de supervivencia. En pacientes compensados los niveles de sodio suelen estar normales, mientras la cirrosis progresa, la presencia de hipertensión porta produce edema periférico y ascitis¹⁵¹. El movimiento de fluidos a las extremidades y la cavidad peritoneal, lleva a un bajo flujo sanguíneo¹⁵². Este cambio provoca una disminución en el sodio renal y fluidos renales, con un aumento de la reabsorción renal para mantener el volumen y presión sanguíneas. Con esto existe más cantidad de agua libre acumulada que retención de sodio, lo que lleva a una hiponatremia dilucional¹⁵³.

La base para el tratamiento de esta complicación, se deberá basar en una restricción del consumo de sodio, especialmente en pacientes que no responden a diuréticos. Una dieta baja en sodio (60 a 90 mEq/día que son aproximadamente 1.500 a 2.000 mg de sal por día) podría facilitar la eliminación de la ascitis y retrasar la acumulación de fluidos. Una restricción de menor cantidad no está recomendada, pues hay una mala tolerancia^{154,155}.

ASPEN recomienda que se realice una restricción de consumo de líquidos a 1,5 L/día en presencia de ascitis e hiponatremia (normalmente de <120-125 mEq/L)^{15,22,88}.

Existen otros autores que recomiendan una restricción de 1L/día^{153,155}.

Nutrición Enteral

Como en cualquier otra patología, si la el tracto gastrointestinal es funcional, se debe usar. Y en estos pacientes se debe de tomar en cuenta las complicaciones que presentan.

Las recomendaciones tanto de ASPEN como ESPEN es iniciar este tipo de nutrición en caso de que no se estén cubriendo los requerimientos proteicos-energéticos por la dieta oral. Se recomienda utilizar una fórmula estándar. En caso de ser necesario puede ser introducido una sonda nasointestinal fina, aunque el paciente tenga várices, siempre y cuando éstas no estén sangrando. Las gastrostomías percutáneas, están relativamente contraindicadas, debido a que podrían causar una sepsis en caso de que el líquido de la ascitis se infiltre. Las aspiraciones de sonda se deben realizar con precaución, ya que los pacientes cirróticos es común que presenten gastroparecia^{22,44}.

Existen estudios randomizados en pacientes cirróticos que muestran una ingesta superior por vía enteral, sobre la dieta convencional^{93,156} y otros que muestran una mejora en la función hepática^{95,96}.

Cuando se tiene un paciente con riesgo de desnutrición, la nutrición enteral se debe comenzar en las 24-48 horas después de su admisión intrahospitalaria¹⁵⁶.

Nutrición Parenteral

La nutrición parenteral debería ser reservada para esos pacientes que no toleran la vía oral y enteral. Pueden ser no toleradas en estadios avanzados de la cirrosis por la presencia de ascitis severa, distensión o molestia. La nutrición enteral ocasionalmente será no tolerada por pacientes hemodinámicamente inestables. En requerimientos proteicos energéticos que no se puedan cubrir por el intestino, esta vía debe ser considerada^{22,157}.

Los niveles de glucosa deben estar monitoreados cuidadosamente, pues es más probable un desbalance glicémico. Si se desarrolla hiperglicemia, la cantidad de dextrosa debería de ser reducida a 2-3 g/kg/día¹⁵⁷. Así como podría tener que ser concentrada para evitar retención de líquidos. La composición de dextrosa y grasa debe de ser balanceada para evitar la presencia de esteatosis. En pacientes con una parenteral de largo plazo, la emulsión lipídica parenteral no debería de pasar > 1g/kg/día para reducir la probabilidad de empeoramiento de la enfermedad hepática¹⁵⁸. Se deben hacer pruebas de función hepática y electrolitos regularmente en pacientes que tengan nutrición parenteral a largo plazo²².

ESPEN recomienda el uso de este tipo de nutrición en un estado postoperatorio temprano si los pacientes no

consumen la nutrición oral o enteral de forma adecuada, y para cuestiones prácticas también recomienda hacer el cálculo de los requerimientos agregando 1.3 veces la tasa metabólica calculada¹⁵⁷.

Se recomienda que el cobre y manganeso, que son excretados en la bilis, sean eliminados o disminuidos en la nutrición parenteral, en pacientes con cirrosis¹⁵⁷.

Conclusión

La prevalencia de malnutrición en los pacientes con cirrosis hepática podría depender en cómo y cuándo se lleva a cabo la asesoría e intervención nutricional. Una evaluación y tratamiento nutricional en los pacientes cirróticos, en fase compensada y descompensada, debe de ser esencial para poder prolongar la expectativa de vida, mejorar la calidad de vida, y prepara a los pacientes a sobrellevar un trasplante más exitoso. Es por eso que todos los profesionales de salud que estén al cargo de estos pacientes deberían tomar en cuenta los marcadores y tratamientos nutricionales para poder brindar un mejor tratamiento a estos pacientes.

Referencias

1. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44 (1): 217-31.
2. Dudrick S, Kavic S. Hepatobiliary nutrition: history and future. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9 (4): 459-68.
3. Bavdekar A, Bave S. Nutrition management in chronic liver disease. *Indian J Pediatr* 2002; 69 (5): 427-31.
4. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and Epidemiology of Cirrhosis. *Med Clin North Am* 2009; 93 (4): 787-99.
5. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74 (5): 756-62.
6. Durand F, Valla D. Assessment of Prognosis of Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28 (1): 110-22.
7. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of Cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl.): S100-S107.
8. Christensen E. Prognostic models including the Child-Pugh, MELD and Mayo risk scores- where are we and where should we go? *J Hepatol* 2004; 41: 344-50.
9. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in end stage liver disease: Recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (4): 527-33.
10. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, Terreni N, Wong C, Patch D y cols. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 563-72.
11. Kalaitzakis E, Simren M, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M y cols. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41 (12): 1464-72.
12. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: rationale and modalities for nutritional support - the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2 (4): 345-9.
13. Ma Z, Zhang Y, Huet PM, Lee SS. Differential effects of jaundice and cirrhosis on alfa- adrenoceptor signalling in three rat models of cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 1999; 30 (3): 485-91.
14. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21 (3): 317.
15. Plauth M, Schutz ET. Cachexia in liver cirrhosis. *Int J Cardiol* 2002; 85 (1): 83-7.
16. Lautz HU, Selberg O, Korber J, Burger M, Muller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Invest* 1992; 70 (6): 478.
17. Mendehall CL, Anderson S, Weessner RE, Goldberg SJ, Crolic KA. Protein calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med* 1984; 76 (2): 211.
18. Guglielmi FW, Panella C, Buda A, Budillon G, Caregaro L, Clerici C y cols. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study by the "Nutritional Problems in Gastroenterology" Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 2005; 37 (9): 681-8.
19. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57 (3): 469-72.
20. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Riggio O. Malnutrition Is a Risk Factor in Cirrhotic Patients Undergoing Surgery. *Nutrition* 2002; 18 (11-12): 978-86.
21. Moller S, Bendtsen F, Christensen E, Henriksen JH. Prognostic variables in patients with cirrhosis and oesophageal varices without prior bleeding. *J Hepatol* 1994; 21 (6): 940.
22. Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, DiBaise JK. Nutrition Assessment and Management in Advanced Liver Disease Nutr Clin Pract. *Nutr Clin Pract* 2013; 28 (1): 15-29.
23. Shaw BW Jr, Wood RP, Gordon RD, Iwatsuki S, Gillquist WP, Starzl TE. Influence of selected patient variables and operative blood loss on six-month survival after liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985; 5 (4): 385-93.
24. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199 (6): 681-4.
25. Schneeweiss B, Graninger W, Ferenci P, Eichinger S, Grimm G, Schneider B y cols. Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 11 (3): 387-93.
26. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M y cols. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (6): 1194-201.
27. Riggio O, Angeloni S, Ciuffa L, Nicolini G, Attili AF, Albanese C y cols. Malnutrition is not related to alterations in energy balance in patients with stable liver cirrhosis. *Clin Nutr* 2003; 22 (6): 553-9.
28. Kondrup J. Nutrition in end stage liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20 (3): 547-60.
29. Von Baehr V, Döcke WD, Plauth M, Liebenthal C, Küpferling S, Lochs H y cols. Mechanisms of endotoxin tolerance in patients with alcoholic liver cirrhosis: role of interleukin 10, interleukin 1 receptor antagonist, and soluble tumour necrosis factor receptors as well as effector cell desensitization. *Gut* 2000; 47 (2): 281-7.
30. Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology* 1992; 15 (5): 782-94.
31. Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni PA, Gasbarrini G. Energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27 (2): 346-50.
32. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gagne EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (5): 1257-66.
33. O'Brien A, Williams R. Nutrition in End-Stage Liver Disease: Principles and Practice. *Gastroenterology* 2008; 134 (6): 1729-40.
34. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepatol* 1989; 8 (1): 107-14.

35. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA Jr, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P y cols. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983; 72 (5): 1821-32.
36. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchauský BA, Tamburro CH y cols. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology* 1993; 17 (4): 564-76.
37. Richardson RA, Davidson HI, Hinds A, Cowan S, Rae P, Garden OJ. Influence of the metabolic sequelae of liver cirrhosis on nutritional intake. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (2): 331-7.
38. Campillo B, Richardet JP, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition* 2003; 19 (6): 515-21.
39. McCullough AJ, Bugianesi E. Protein-calorie malnutrition and the etiology of cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (5): 734-8.
40. McCullough AJ. Malnutrition and liver disease. *Liver Transpl* 2000; (4 Suppl. 1): S85-96.
41. Thuluvath PJ, Triger DR. Autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Q J Med* 1989; 72 (268): 737-47.
42. Quigley EM. Gastrointestinal dysfunction in liver disease and portal hypertension. Gut-liver interaction revisited. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (3): 557-61.
43. Gottschall CB, Alvares da Silva MR, Camargo AC, Burtett RM, Dasilveria TR. Nutrition assessment in patients with cirrhosis: the use of indirect calorimetry. *Arq Gastroenterol* 2004; 41 (4): 220-4.
44. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J y cols. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver Disease. *Clin Nutr* 2006; 25 (2): 285-94.
45. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA y cols. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11 (1): 8-13.
46. Schatzkin A, Kipnis V, Carroll RJ, Midthune D, Subar AF, Bingham S y cols. A comparison of a food frequency questionnaire with a 24-hour recall for use in an epidemiological cohort study: results from the biomarker-based Observing Protein and Energy Nutrition (OPEN) study. *Int J Epidemiol* 2003; 32 (6): 1054-62.
47. Brunner E, Stallone D, Juneja M, Bingham S, Marmot M. Dietary assessment in Whitehall II: comparison of 7 d diet diary and food-frequency questionnaire and validity against biomarkers. *Br J Nutr* 2001; 86 (3): 405-14.
48. Kipnis V, Midthune D, Freedman L, Bingham S, Day NE, Riboli E y cols. Dietary assessment in Whitehall II: comparison of 7 d diet diary and food-frequency questionnaire and validity against biomarkers. *Public Health Nutr* 2002; 5 (6A): 915-23.
49. Krall EA, Dwyer JT. Validity of a food frequency questionnaire and a food diary in a short-term recall situation. *J Am Diet Assoc* 1987; 87 (10): 1374-7.
50. Fiore P, Merli M, Andreoli A, De Lorenzo A, Masini A, Ciuffa L y cols. A comparison of skinfold anthropometry and dual-energy X-ray absorptiometry for the evaluation of body fat in cirrhotic patients. *Clinical Nutrition* 1999; 18 (6): 349-351.
51. Madden AM, Morgan MY. The potential role of dual-energy X-ray absorptiometry in the assessment of body composition in cirrhotic patients. *Nutrition* 1997; 13 (1): 40-5.
52. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; 21 (2): 113-7.
53. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of non-hospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2006; 43 (4): 269-74.
54. Pirlich M, Schutz T, Spachos T y cols. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 2000; 32 (6): 1208-15.
55. Biaggi RR, Vollman MW, Nies MA y cols. Comparison of air-displacement plethysmography with hydrostatic weighing and bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (5): 898-903.
56. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30 (10): 1137-43.
57. McClave SA, Mitoraj TE, Thielmeier KA, Greenburg RA. Differentiating subtypes (hypoalbuminemic vs marasmic) of protein-calorie malnutrition: incidence and clinical significance in a university hospital setting. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16 (4): 337-42.
58. Anderson CF, Wochos DN. The utility of serum albumin values in the nutritional assessment of hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1982; 57 (3): 181-4.
59. Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, Anderson SE, Garlick PJ, Krapf R. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 1995; 95 (1): 39-45.
60. Sreedhara R, Avram MM, Blanco M, Batish R, Mittman N. Prealbumin is the best nutritional predictor of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (6): 937-42.
61. Weinsier RL, Hunker EM, Krumdieck CL, Butterworth CE Jr. Hospital malnutrition: a prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. *Am J Clin Nutr* 1979; 32 (2): 418-26.
62. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 2004; 104 (8): 1258-64.
63. Chang WT, Ker CG, Hung HC, Lee KT, Chen LS, Chiang HC y cols. Albumin and prealbumin may predict retinol status in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2008; 55 (86-87): 1681-5.
64. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44 (4): 823-35.
65. Yasutake K, Bekki M, Ichinose M, Ikemoto M, Fujino T, Ryu T y cols. Assessing current nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis in the compensated stage. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012; 21 (3): 400-5.
66. Somi M, Rahimi A, Moshrefi B, Razaiefar P, Maghami J. Nutritional status and blood trace elements in cirrhotic patients. *Hep Mon* 2007; 7 (1): 27-32.
67. Verboeket van de Venne WP, Westerterp KR, van Hoek B, Swart GR. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. *Gut* 1995; 36 (1): 110-6.
68. Henkel AS, Buchman AL. Nutrition support in patients with chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3 (4): 202-9.
69. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ* 1989 11; 299 (6709): 1202-3.
70. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 (3): 430-41.
71. Miwa Y, Shiraki M, Kato M, Tajika M, Mohri H, Murakami N y cols. Improvement of fuel metabolism by nocturnal energy supplementation in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32 (3): 184-9.
72. Chang WK, Chao YC, Tang HS, Lang HF, Hsu CT. Effects of extra-carbohydrate supplementation in the late evening on energy expenditure and substrate oxidation in patients with liver cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21 (2): 96-9.
73. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol* 1993; 17 (3): 377-83.
74. Yamauchi M, Takeda K, Sakamoto K, Okata M, Toda G. Effect of oral branched chain amino acid supplementation in the late evening on the nutritional state of patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33 (3): 199-204.
75. Tsuchiya M, Sakaida I, Okamoto M, Okita K. The effect of a late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41 (2): 95-103.

76. Yamanaka-Okumura H, Nakamura T, Takeuchi H, Miyake H, Katayama T, Arai H y cols. Effect of late evening snack with rice ball on energy metabolism in liver cirrhosis. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60 (9): 1067-72.
77. Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L y cols. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology* 2008; 48 (2): 557-66.
78. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60 (8): 646-9.
79. Nakaya Y, Harada N, Kakui S, Okada K, Takahashi A, Inoi J y cols. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: effect of oral branched-chain amino-acid-enriched nutrient mixture. *J Gastroenterol* 2002; 37 (7): 531-6.
80. Piesman M, Hwang I, Maydonovitch C, Wong RK. Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (10): 2128-34.
81. Arsene D, Bruley des Varannes S, Galmiche JP, Denis P, Chayvialle JA, Hellot MF y cols. Gastro-oesophageal reflux and alcoholic cirrhosis. A reappraisal. *J Hepatol* 1987; 4 (2): 250-8.
82. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166 (9): 965-71.
83. Orr WC, Harnish MJ. Sleep-related gastro-oesophageal reflux: provocation with a late evening meal and treatment with acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12 (10): 1033-8.
84. Sherlock S, Summerskill WH, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy: neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954; 267 (6836): 454-7.
85. 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 (2): 43-55.
86. Yasutake K, Kohjima M, Nakashima M, Kotoh K, Nakamura M, Enjoji M. Nutrition therapy for liver diseases based on the status of nutritional intake. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 859697.
87. Kondrup J, Mueller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1997; 27 (1): 239-47.
88. Bianchi G, Marzocchi R, Lorusso C, Ridolfi V, Marchesini G. Nutritional treatment of chronic liver failure. *Hepatol Res* 2008; 38 (Suppl. 1): S93-S101.
89. Kruszynska YT, Meyer Alber A, Darakhshan F, Home PD, McIntyre N. Metabolic handling of orally administered glucose in cirrhosis. *J Clin Invest* 1993; 91 (3): 1057-66.
90. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose metabolism in cirrhosis: a review with some perspectives for the future. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5 (8): 691-709.
91. Riggio O, Merli M, Cangiano C, Capocaccia R, Cascino A, Lala A y cols. Glucose intolerance in liver cirrhosis. *Metab Clin Exp* 1982; 31 (6): 627-34.
92. Taylor R, Heine RJ, Collins J, James OF, Alberti KG. Insulin action in cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5 (1): 64-71.
93. Mendenhall C, Bongiovanni G, Goldberg S, Miller B, Moore J, Rouster S y cols. VA cooperative study on alcoholic hepatitis III: changes in protein-calorie malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutritional therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9 (5): 590-6.
94. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Bañares F y cols. Effect of total enteral nutrition on the short term outcome of severely malnourished cirrhotics: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990; 98 (3): 715-20.
95. Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rink M y cols. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992; 102 (1): 200-5.
96. De Lédinghen V, Beau P, Mannant PR, Borderie C, Ripault MP, Silvain C y cols. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci* 1997; 42 (3): 536-4.
97. Newsome PN, Beldon I, Moussa Y, Delahooke TE, Pouloupoulos G, Hayes PC y cols. Low serum retinol levels are associated with hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (10): 1295-301.
98. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55 (9): 2624-28.
99. Rode A, Furlanos S, Nicoll A. Oral vitamin D replacement is effective in chronic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34 (11): 618-20.
100. Abbott-Johnson W, Kerlin P, Clague A, Johnson H, Cuneo R. Relationships between blood levels of fat soluble vitamins and disease etiology and severity in adults awaiting liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (9): 1402-10.
101. Malham M, Jrgensen SP, Ott P, Agnholt J, Vilstrup H, Borre M y cols. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (7): 922-5.
102. Kowdley KV, Emond MJ, Sadowski JA, Kaplan MM. Plasma vitamin K1 level is decreased in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (11): 2059-61.
103. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136 (6): 734-8.
104. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK y cols. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (12): 1107-15.
105. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (11): 2485-90.
106. Cabré E, Gassull MA. Nutritional aspects of chronic liver disease. *Clin Nutr* 1993; 12 (Suppl.): S52-S63.
107. Leevy CM, Moroianu SA. Nutritional aspects of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9 (1): 67-81.
108. Lévy S, Hervé C, Delacoux E, Erlinger S. Thiamine deficiency in +hepatitis C virus and alcohol-related liver diseases. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (3): 543-8.
109. Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol Alcohol* 2006; 41 (2): 151-8.
110. McClain CJ, Marsano L, Burk RF, Bacon B. Trace metals in liver disease. *Semin Liver Dis* 1991; 11 (4): 321-39.
111. Loguercio C, De Girolamo V, Federico A, Feng SL, Crafa E, Cataldi V y cols. Relationship of blood trace elements to liver damage, nutritional status, and oxidative stress in chronic nonalcoholic liver disease. *Biol Trace Elem Res* 2001; 81 (3): 245-54.
112. Loguercio C, De Girolamo V, Federico A, Feng SL, Cataldi V, Del Vecchio Blanco C y cols. Trace Elements and Chronic Liver Diseases. *J Trace Elem Med Biol* 1997; 11 (3): 158-61.
113. Lieber CS. Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 395-430.
114. Yoshida Y, Higashi T, Nouse K, Nakatsukasa H, Nakamura SI, Watanabe A y cols. Effects of zinc deficiency/zinc supplementation on ammonia metabolism in patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta Med Okayama* 2001; 55 (6): 349-55.
115. Marchesini G, Bugianesi E, Ronchi M, Flaminia R, Thomaseth K, Pacini G. Zinc supplements improve glucose disposal in patients with cirrhosis. *Metabolism* 1998; 47 (7): 792-8.
116. Rahelic D, Kujundzic M, Romic Z, Brkic K, Petroveckii M. Serum concentration of zinc, copper, manganese and magnesium in patients with liver cirrhosis. *Coll Antropol* 2006; 30 (3): 523-8.
117. Bianchi G. Nutritional effects of oral zinc supplementation in cirrhosis. *Nutr Res* 2000; 20 (8): 1079-89.
118. Halifeoglu I, Gur B, Aydin S, Ozturk A. Plasma trace elements, vitamin B₁₂, folate, and homocysteine levels in cirrhotic patients compared to healthy controls. *Biochemistry (Mosc)* 2004; 69 (6): 693-6.
119. Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, Foeken K, De Jong G. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology* 1991; 100 (4): 1114-8.

120. Lin CC. Selenium, iron, copper, and zinc levels and copper-to-zinc ratios in serum of patients at different stages of viral hepatic diseases. *Biol Trace Elem Res* 2006; 109 (1): 15-24.
121. Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care* 2002; 5 (2): 75-9.
122. Capocaccia L, Merli M, Piat C, Servi R, Zullo A, Riggio O. Zinc and other trace elements in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23 (6): 386-91.
123. Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br J Nutr* 2008; 100 (2): 254-68.
124. Jurczyk K, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boron-Kaczmarek A, Sych Z. Serum iron parameters in patients with alcoholic and chronic cirrhosis and hepatitis. *Med Sci Monit* 2001; 7 (5): 962-5.
125. Hamed SA, Hamed EA, Farghaly MH, Ezam KA. Trace elements and flapping tremors in patients with liver cirrhosis. Is there a relationship? *Saudi Med J* 2008; 29 (3): 345-51.
126. Kato M, Miwa Y, Tajika M, Hiraoka T, Muto Y, Moriwaki H. Preferential use of branched-chain amino acids as an energy substrate in patients with liver cirrhosis. *Intern Med* 1998; 37 (5): 429-34.
127. Shiraki M, Shimomura Y, Miwa Y, Fukushima H, Murakami T, Tamura T y cols. Activation of hepatic branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex by tumor necrosis factor- α in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328 (4): 973-8.
128. Mobarhan SA, Russell RM, Recker RR, Posner DB, Iber FL, Miller P. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: a comparison of the effect of vitamin D₂, 25-hydroxyvitamin D of supportive treatment. *Hepatology* 1984; 4 (2): 266-73.
129. Dam G, Ott P, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2013.
130. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L y cols. 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 (1): 92-101.
131. Horst D, Grace ND, Conn HO, Schiff E, Schenker S, Viteri A y cols. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portalsystemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1984; 4 (2): 279-87.
132. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C y cols. Nutritional supplementation with branched chain amino acids in advanced cirrhosis: a double blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003; 124 (7): 1792-801.
133. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A y cols. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (7): 705-13.
134. Dam G, Keiding S, Munk OL, Ott P, Buhl M, Vilstrup H y cols. Branched-chain amino acids increase arterial ammonia in spite of enhanced intrinsic muscle ammonia metabolism in patients with cirrhosis and healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301 (2): G269-77.
135. Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, Moriwaki H, Kato A, Miwa Y y cols. BCAA enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* 2007; 23 (2): 113-20.
136. Fukushima H, Miwa Y, Ida E, Kuriyama S, Toda K, Shimomura Y y cols. Nocturnal branched-chain amino acid administration improves protein metabolism in patients with liver cirrhosis: comparison with daytime administration. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27 (5): 315-22.
137. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A y cols. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavy patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2006; 35 (3): 204-14.
138. Yatsuhashi H, Ohnishi Y, Nakayama S, Iwase H, Nakamura T, Imawari M. Anti-hypoalbuminemic effect of branched-chain amino acid granules in patients with liver cirrhosis is independent of dietary energy and protein intake. *Hepatol Res* 2011; 41 (11): 1027-35.
139. Kato A, Suzuki K. How to select BCAA preparations. *Hepatol Res* 2004; 30S: 30-5.
140. Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (7): 1968-76.
141. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34 (5): 768-7.
142. Jurado García J, Costán Rodero G, Calañas Continente A. Importance of nutritional support in patients with hepatic encephalopathy. *Nutr Hosp* 2012; 27 (2): 372-81.
143. Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2003; 61 (2): 307-13.
144. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F y cols. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004; 41 (1): 38-43.
145. Imani Fooladi AA, Mahmoodzadeh Hosseini H, Nourani MR, Khani S, Alavian SM. Probiotic as a novel treatment strategy against liver disease. *Hepat Mon* 2013; 13 (2): e7521.
146. Culligan EP, Hill C, Sleator RD. Probiotics and gastrointestinal disease: successes, problems and future prospects. *Gut Pathog* 2009; 1 (1): 19.
147. Riordan SM, Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 45: 744-57.
148. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 203-17.
149. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999; 104 (9): 1223-33.
150. Pereg D, Kotliroff A, Gadoth N, Hadary R, Lishner M, Kitay-Cohen Y. Probiotics for patients with compensated liver cirrhosis: a double-blind placebo-controlled study. *Nutrition* 2011; 27 (2): 177-81.
151. Oliver JA, Verna EC. Afferent mechanisms of sodium retention in cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 2010; 77 (8): 669-80.
152. Sigal SH. Hyponatremia in cirrhosis. *J Hosp Med* 2012; 7 (Suppl. 4): S14-S17.
153. Ginés P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jiménez W y cols. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 28 (3): 851-64.
154. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27 (1): 264-72.
155. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350 (16): 1646-54.
156. Cabré E, Gassull MA. Nutrition in liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8 (5): 545-51.
157. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T y cols. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 436-44.
158. Kowdley KV, Emond MJ, Sadowski JA, Kaplan MM. Plasma vitamin K1 level is decreased in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (11): 2059-61.