

# Etiología y mecanismos de desnutrición en el paciente cirrótico

## Etiology and mechanisms of undernourishment in the cirrhotic patient

Herman Vildózola Gonzales<sup>1,a</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Docente Extraordinario Experto, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0597-9751>

An Fac med. 2020;81(2):234-41. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i2.18404>.

### Correspondencia:

Herman Vildózola Gonzales  
[hvildosolag@unmsm.edu.pe](mailto:hvildosolag@unmsm.edu.pe)

Recibido: 13 de febrero 2020

Aceptado: 22 de mayo 2020

Publicación en línea: 30 de junio 2020

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés.

### Fuente de financiamiento:

Autofinanciado

Citar como: Vildózola H. Etiología y mecanismos de desnutrición en el paciente cirrótico. An Fac med. 2020;81(2):234-41. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i2.18404>.

### Resumen

El hígado juega un rol en la homeostasis calórica; está comprometido en el proceso digestivo, y es frecuente encontrar desnutrición en la cirrosis, por incapacidad para satisfacer sus requerimientos de macro y micronutrientes. La patogénesis de desnutrición en la cirrosis es multifactorial, compleja y difícil de ser comprendida, incluye ingesta reducida de nutrientes, biosíntesis disminuida, aumento de la pérdida de proteína, absorción intestinal deficiente, disturbios en la utilización del sustrato, anomalías en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas así como aumento de citoquinas pro inflamatorias, resultando en hipermetabolismo y aumento del gasto proteína-energía y de los requerimientos. La evaluación nutricional es trascendental para un enfoque clínico-terapéutico, por su implicancia pronóstica y la respuesta al trasplante hepático. Aún con la evidencia de la prevalencia de desnutrición en cirróticos, continúa poco reconocida, poco diagnosticada y muy poco tratada. Existe controversia si la desnutrición puede ser revertida en cirróticos; aunque hay un acuerdo sobre la necesidad de mejorar la ingesta de alimentos evitando las limitaciones y restricciones no basadas en la evidencia.

**Palabras clave:** Cirrosis Hepática; Etiología; Desnutrición Proteica (fuente: DeCS BIREME).

### Abstract

The liver plays a role in the caloric homeostasis; it is involved in the digestive process, so it is not surprising to find malnutrition in cirrhosis, because they have an inability to meet their macro and micronutrient requirements. The pathogenesis of malnutrition is multifactorial and complex and frequently difficult to understand and includes reduced nutrient intake, decreased protein biosynthesis and increased loss, poor intestinal absorption, disturbances in the use of the substrate, abnormalities in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins and increased of pro-inflammatory cytokines resulting in a hypermetabolic state as well as increase in protein-energy expenditure and requirements. The evaluation of nutritional status is transcendental for a clinical-therapeutic approach, due to its influence on the prognosis and response to liver transplantation. Despite the evidence on the prevalence of malnutrition in liver cirrhosis, this condition remains poorly recognized, poorly diagnosed and poorly treated. It is controversial, if malnutrition can be reversed in cirrhotic; there is an agreement about the need to improve the food intake, avoiding limitations and restrictions that are not based on evidence

**Keywords:** Liver Cirrhosis; Etiology; Protein-Energy Malnutrition (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

El hígado es un órgano con funciones de síntesis, regulación, detoxificación, y tiene un rol en la regulación de la homeostasis calórica<sup>(1)</sup>; realiza más de quinientas funciones metabólicas, muchas relacionadas a la nutrición<sup>(2)</sup>. Su integridad funcional es importante para el abastecimiento y tráfico inter-órganos de los nutrientes esenciales. En el metabolismo, es el órgano clave y esencial en el mantenimiento del status nutricional en individuos sanos. En la cirrosis, se altera este balance incluyendo un incremento del catabolismo de las proteínas, un decrecimiento en la síntesis de glucógeno del músculo esquelético y un aumento de la lipólisis<sup>(3)</sup>.

El sistema digestivo en general y el hígado en particular participan en casi todos los pasos de la digestión, absorción, asimilación y utilización de diferentes micronutrientes, por lo que es frecuente encontrar desnutrición en cirrosis<sup>(4)</sup>.

La relación entre nutrición y el hígado es muy estrecha de modo que si uno se afecta, se refleja en el otro<sup>(5)</sup>. La etiología de la cirrosis es múltiple, pero se puede describir como los efectos de una enfermedad metabólica crónica acompañada de una disminución significativa de la ingesta alimenticia<sup>(5)</sup>. Aunque es difícil evaluar, se estima que 844 millones de personas en el mundo sufren de cirrosis, con una tasa de mortalidad de aproximadamente 2 millones por año<sup>(6)</sup>. De aquellos afectados, cerca del 20% con cirrosis compensada y 65% a 95% con cirrosis descompensada, tienen desnutrición proteico-calórica<sup>(7)</sup>.

La cirrosis representa el estadio final de la enfermedad hepática crónica de cualquier etiología, caracterizada por fibrosis progresiva, que destruye la arquitectura normal del hígado. El tejido funcional hepático es destruido y reemplazado por nódulos de regeneración pero que no restauran las funciones hepáticas. Los cirróticos frecuentemente son desnutridos por la incapacidad para satisfacer sus requerimientos de macro y micronutrientes a través de la ingesta.

Los factores fisiopatológicos que llevan a los cirróticos a variados grados de

desnutrición son complejos y muy difíciles de ser totalmente comprendidos. A medida que la cirrosis progresa, la desnutrición se vuelve más pronunciada; sin embargo, los factores que la causaron empezaron bastante antes de que los signos físicos de desnutrición fueran reconocidos. Los mayores roles incluye una disminución de la ingesta de alimentos, gasto de energía incrementado, disturbios metabólicos, pobre absorción de nutrientes ingeridos/perdidas intestinales y factores iatrogénicos<sup>(8)</sup>.

Estudios utilizando métodos sofisticados de selección para identificar cambios en los compartimentos y la masa del cuerpo, han demostrado que en cirróticos bien compensados -y no obvia desnutrición-, ya tienen cambios en la composición del cuerpo con algún grado de desnutrición. Los mayores compartimentos del cuerpo son el de agua corporal, extracelular como intracelular, la masa de células corporales y la grasa total del cuerpo<sup>(9)</sup>; mientras la masa celular es lo metabólicamente activo, compuesto principalmente de músculo, la grasa total del cuerpo es el reservorio de energía<sup>(10)</sup>. Un estudio incluyó 79 cirróticos y 17 controles, sobre el efecto en la composición del cuerpo, concluyó que la cirrosis fue caracterizada por significativa reducción en la masa de células y grasa corporal, así como por una redistribución del agua corporal. Ocurrieron significativas reducciones aun en pacientes con leve enfermedad. Hubo una pérdida más pronunciada de grasa en los estadios iniciales, seguida por una pérdida acelerada de la masa de células en los estadios avanzados de la cirrosis<sup>(11)</sup>. Asimismo, McCullough y col. han reportado aumento en el agua corporal antes que la ascitis y el edema se evidencien clínicamente<sup>(12)</sup>.

Algunos detalles del comportamiento de los cirróticos merecen destacarse para comprender la importancia de la nutrición en su evolución posterior y calidad de vida. Aun si un cirrótico consumiera el número de calorías como una persona sana, mostraría un 33% más de gasto de energía, principalmente en forma de ácidos grasos, procedentes de la ruptura del músculo y grasa<sup>(13)</sup>.

La circulación hiperdinámica lleva a vasodilatación sistémica y expansión del

volumen sanguíneo intravascular, consiguientemente el volumen sanguíneo cardiaco es más alto con un mayor uso de macro y micronutrientes, constituyendo una de las causas más comunes del alto gasto de energía y demanda<sup>(14)</sup>. La desnutrición produce debilidad que disminuye la capacidad de funcionar independientemente. Los individuos cirróticos con una edad promedio de 57 años, exhiben una fragilidad equivalente a mayores de 85 años; es decir, la cirrosis adiciona aproximadamente 30 años a la edad fisiológica del paciente<sup>(15)</sup>. La cirrosis condiciona un estado hipermetabólico e hipercatabólico que favorece el desarrollo de desnutrición proteico-calórica, con pocas posibilidades de regeneración hepática, niveles inmunitarios muy bajos, sepsis frecuentes y aumento de la mortalidad, constituyendo un factor de mal pronóstico para la supervivencia del paciente<sup>(16,17)</sup>. En cirrosis de cualquier etiología, un pobre estado nutricional es un criterio de mal pronóstico en cuanto a tasa de complicaciones como ascitis, varices sangrantes, infección, encefalopatía hepática, pobre calidad de vida y supervivencia<sup>(18,19)</sup>.

Patek y col. fueron los primeros en resaltar la importancia de la nutrición en el manejo de los cirróticos, al demostrar en un estudio publicado en 1948 que una dieta de 3500 calorías y 140 gramos de proteínas, mejoró los resultados a 1 y 5 años comparado con cirróticos que no recibieron la dieta<sup>(20)</sup>. La desnutrición es una complicación frecuente de la cirrosis y es diagnosticada entre el 5% y 99% de pacientes dependiendo de los métodos de evaluación usados. Aunque la prevalencia de desnutrición en la cirrosis varía, se ha demostrado que no existe diferencia entre la desnutrición en cirrosis alcohólica y no alcohólica<sup>(21)</sup>.

La desnutrición se consideró uno de los factores pronósticos más importantes en la clasificación original de Child-Turcotte, que se usó hasta 1973 para evaluar el pronóstico de la enfermedad. Con la clasificación modificada de Child-Pugh, se sustituyó por la actividad de la protrombina<sup>(22,23)</sup>. En un estudio de 300 pacientes cirróticos alcohólicos (71%) y no alcohólicos (29%) utilizando parámetros

antropométricos, bioquímicos, y el score de Mendenhall para el diagnóstico nutricional<sup>(24)</sup>, se encontró en más del 75% de pacientes con cirrosis avanzada, algún grado de desnutrición proteico-energética, y casi 40% con moderada a severa desnutrición; en el mismo estudio, 95% de pacientes con Child-Pugh C presentaron desnutrición, comparado con 84% y 46% de clases B y A, respectivamente<sup>(25)</sup>. Otro estudio en pacientes ambulatorios Child-Pugh A, encontró desnutrición aun en estadios tempranos de la enfermedad, con efectos sobre la mortalidad de los pacientes. En este estudio, una cohorte de pacientes Child-Pugh A, la tasa de mortalidad anual en desnutridos fue 20%, mientras que en no desnutridos no murió ninguno<sup>(26)</sup>.

Actualmente es controversial si la desnutrición puede ser revertida en los cirróticos. Aunque existe un acuerdo de la necesidad de mejorar la ingesta alimentaria, evitando las limitaciones y restricciones no basadas en la evidencia. Fialla y col. realizaron una revisión sistemática y metanálisis de ensayos sobre terapia nutricional en cirróticos que cubran al menos el 75% de la demanda nutricional diaria, concluyendo que tiene efectos clínicos relevantes en pacientes cirróticos y con hepatitis alcohólica; igualmente, hay beneficio sobre la mortalidad y otro potencial sobre la prevención de encefalopatía hepática abierta e infecciones. Sin embargo, el análisis secuencial de subgrupos demostró que el resultado puede ser parcial y por lo tanto los aparentes efectos favorables pueden estar sobrestimados<sup>(27)</sup>. Ney y col. en una revisión sistemática y metanálisis sobre estudios con suplementos nutricionales administrados oral y enteralmente concluyeron que existe insuficiente evidencia para establecer definitivamente esta terapia, por lo que recomiendan que por ahora debemos ser cautelosamente optimistas<sup>(28)</sup>. Está establecido que cirróticos con deficiencia nutricional tienen un pobre resultado clínico a largo plazo<sup>(7,29)</sup>. El exceso de morbilidad, mortalidad y costos en esos pacientes han sido atribuidos a su pobre status nutricional<sup>(29,30)</sup>. La relación no puede ser establecida como causación. El pronóstico pobre y el deficiente status nutricional pueden simplemente

representar la enfermedad más avanzada; si eso es así, los nutrientes pueden no mejorar el pronóstico<sup>(30)</sup>.

La evaluación nutricional en cirróticos, como condicionantes de desnutrición proteico-calórica y el análisis de sus consecuencias, desempeñan un papel trascendental en el enfoque clínico terapéutico de las hepatopatías, por su influencia en el pronóstico y en la respuesta al trasplante hepático<sup>(3)</sup>. Una evaluación nutricional correcta de los cirróticos puede ser extremadamente difícil; aun cuando existan similitudes, no significa una población homogénea y las causas de desnutrición son complejas, por lo que una evaluación y un plan de tratamiento individualizado son necesarios para cada paciente<sup>(7)</sup>.

Aun con la evidencia de la prevalencia de desnutrición en cirrosis, esta condición continúa poco reconocida, poco diagnosticada y muy poco tratada<sup>(1)</sup>. Hay un gran reto para investigar las diferentes variables como edad, sexo, etiología de la cirrosis y comorbilidades como diabetes, obesidad y otras, como paso previo para una efectiva terapia nutricional y la consecuente mejoría de la expectativa y calidad de vida.

El objetivo de la presente revisión, el primero de cinco artículos sobre diferentes aspectos de la nutrición en cirrosis, es analizar lo publicado en la literatura sobre las causas y mecanismos de desnutrición, considerando que tienen que ser individualizadas, para un enfoque terapéutico más acorde con los causantes de esta complicación. Para esto se recurrió a seleccionar la bibliografía en PubMed, Medline, Google Scholar, búsqueda manual, utilizando las palabras clave: cirrosis hepática, etiología, desnutrición.

## DESARROLLO DEL TEMA

### Causas y mecanismos de malnutrición

El hígado es esencial para abastecer los nutrientes esenciales; además, juega un rol crucial en el metabolismo intermedio. Regula la síntesis, almacenamiento y la ruptura del glucógeno, y las enzimas generadas por los hepatocitos. Pueden sintetizar glucosa de varios precursores como aminoácidos, piruvato, y

lactato (gluconeogénesis). El hígado es el principal lugar de ruptura de ácidos grasos y síntesis de triglicéridos; esta ruptura provee un origen alternativo de energía cuando la glucosa está limitada como en el ayuno y cuando se padece de hambre<sup>(1)</sup>.

La patogénesis de la desnutrición en cirrosis es multifactorial y compleja e incluye ingesta reducida de nutrientes debido a anorexia y restricciones dietéticas, biosíntesis disminuida de proteína, absorción intestinal deficiente, aumento de la pérdida de proteínas, disturbios en la utilización del sustrato, anomalías en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, así como al aumento de citoquinas pro inflamatorias, resultando en un estado hipermetabólico, un incremento del gasto proteína-energía y de los requerimientos<sup>(30)</sup> (Tabla 1).

Los factores de desnutrición en el cirrótico se resumen en tres grandes grupos: 1) disminución de la ingesta de nutrientes, 2) alteración de la digestión y absorción de nutrientes, y 3) alteración del metabolismo de los nutrientes

### 1. Disminución de la ingesta

Es una de las principales causas, originada por anorexia, disgeusia, balonamiento, dolor abdominal, náusea o vómitos y una alterada motilidad del tracto gastrointestinal, que facilitan la producción de una dispepsia funcional<sup>(31)</sup>; su fisiopatología involucra factores relacionados a la severidad de la cirrosis, a distrés psicológico y disfunción gastrointestinal (aumento de la sensibilidad gástrica a la distensión y retraso del tránsito gastrointestinal); y en hospitalizados, los largos periodos de ayuno para la realización de pruebas de laboratorio y procedimientos diagnósticos y terapéuticos<sup>(5)</sup>. De igual manera, la ascitis provoca una alterada acomodación gástrica y disminuida capacidad expansiva, causanetes de vaciamiento gástrico retardado y saciedad precoz<sup>(32)</sup>.

La anorexia es un síntoma asociado con cirrosis. Hace una significativa contribución a la desnutrición, causando síntomas gastrointestinales como náusea, balonamiento abdominal, fatiga y vómito, comunes en estos pacientes, reportán-

**Tabla 1.** Causas y mecanismos de malnutrición en cirrosis.

<b>1. Disminución de la ingesta</b>
○ Anorexia
○ Náuseas, vómitos
○ Disgeusia (por déficit de zinc)
○ Discomfort abdominal
○ Balonamiento abdominal
○ Largos periodos de ayuno (pacientes hospitalizados de ascitis)
○ Alterada acomodación gástrica
○ Disminuida capacidad de expansión gástrica
○ Vaciamiento gástrico retardado
○ Saciedad precoz
○ Aumento de secreción de leptina
<b>2. Alteración de la digestión y absorción de nutrientes</b>
○ Hipertensión portal
○ Shunts portosistémicos
○ Enteropatía pierde proteínas
○ Colestasis con malabsorción de ácidos grasos de cadena larga y vitaminas liposolubles
○ Sobrecrecimiento bacteriano
○ Síntesis inadecuada de proteínas
○ Disminución de capacidad de almacenaje del hígado
○ Diarrea
○ Alcohol
<b>3. Alteración del metabolismo energético</b>
○ Metabolismo energético alterado
○ Hipermetabolismo (30% de pacientes)
○ Gluconeogénesis y lipólisis comprometida
○ Catabolismo proteico alterado
○ Hipermetabolismo durante las complicaciones (ascitis, encefalopatía hepática, infecciones, etc)
○ Aumento de la oxidación lipídica
○ Resistencia a la insulina
○ Bajo cociente respiratorio

dose hasta en 80%<sup>(33)</sup>. La anorexia puede ser desencadenada por un desbalance entre hormonas orexigénica y anorexigénicas así como por aumento crónico de citoquinas circulantes<sup>(34)</sup>. Un estudio cooperativo realizado en Estados Unidos indicó que el 60% de pacientes con hepatitis alcohólica (la mayoría con cirrosis) tenían anorexia, y la mayor severidad de la enfermedad hepática estaba asociada con severa anorexia<sup>(35)</sup>; de igual manera, un estudio en la India en 200 pacientes ambulatorios con cirrosis alcohólica, el 100% presentó anorexia<sup>(36)</sup>. Los pacientes con cirrosis alcohólica presentan ano-

rexia antes de la hospitalización en 53%, en quienes tienen alimentación irregular en 40%, y en 36% en quienes consumen una comida al día, que lleva a la ruptura muscular<sup>(37)</sup>.

La pérdida de apetito puede relacionarse con una sobrerregulación de mediadores de la inflamación y el apetito<sup>(38,39)</sup>. McCullough y col., en un estudio en 28 cirróticos, 18 hombres y 10 mujeres, comparados con 23 controles sanos: 15 hombres y 8 mujeres, encontraron que la leptina estaba elevada respecto al grupo control con significación estadística ( $p < 0,01$ ), en ambos sexos, cuan-

do se expresaron en kilogramo de masa grasa; igualmente, los niveles del factor de necrosis tumoral estuvieron elevados comparados con control<sup>(39)</sup>. Otro estudio en 43 cirróticos de diferentes etiología y cincuenta controles sanos, pareados por edad e índice de masa corporal, en los cuales se midió los niveles séricos de grelina, una hormona orexigénica de origen entérico relacionada con la ingesta de alimentos, confirmó las relaciones previamente observadas de grelina en ayunas en enfermedades asociadas a desnutrición, en que en anorexia hay una hiper-grelinemia que podría indicar un mecanismo compensatorio para estimular la ingesta de alimentos<sup>(40)</sup>. Finalmente, estudios en animales y en humanos demostraron niveles plasmáticos y cerebrales elevados de triptófano (aminoácido precursor de la serotonina) en ratas con cirrosis inducida por tioacetamida, como en pacientes con cirrosis, comparados con grupos controles sin la enfermedad. Esto apoyaría la hipótesis que la serotonina tendría un importante rol en la patogénesis de anorexia asociada a cirrosis hepática<sup>(41,42)</sup>; además, que la serotonina estaría involucrada en la regulación de la ingestión alimenticia bajo condiciones fisiológicas<sup>(43)</sup>. Otros factores importantes que reducen la ingesta de alimentos son las náuseas, vómitos, y el balonamiento abdominal observado frecuentemente en cirróticos. En el estudio de Mendenhall en pacientes alcohólicos, la mayoría de ellos con cirrosis, aproximadamente el 50% tuvieron náuseas<sup>(44)</sup>; en otro estudio, en un grupo de cirróticos no elegibles para trasplante, el 58% tuvieron náuseas<sup>(45)</sup>. Una reciente publicación afirma en pacientes que presentaron dolor abdominal, náuseas y vomito, los síntomas pueden estar relacionados a disfunción autonómica y gastroparesis que se observa frecuentemente en pacientes con cirrosis<sup>(46)</sup>. Tandon y col. afirmaron que las náuseas, vómitos y llenura precoz, están relacionados a la presión intraabdominal secundaria a ascitis<sup>(34)</sup>, y que la disgeusia resultaría de la deficiencia de zinc y magnesio<sup>(47)</sup> que a su vez contribuye a la reducción de la ingesta de dietas desabridadas por la reducción de sal.

Los pacientes con cirrosis y hepatitis alcohólica tienen una demanda nutricional incrementada; sin embargo, muchos alcanzan menos del 50% de la ingesta

calórica recomendada <sup>(48)</sup>. Sarín y col. demostraron que la desnutrición proteico-energética es tan grave en la cirrosis alcohólica como en la no alcohólica y la ingesta alimentaria disminuye por igual en ambos <sup>(48)</sup>.

La ingesta nutricional alterada no está completamente aclarada. Además de los factores externos ya considerados, existiría una asociación entre la hipertensión portal y disturbios de la motilidad gástrica, que genera un problema de acomodación gástrica. Esta incertidumbre respecto a resultados inconsistentes se debería a diferentes metodologías utilizadas o a la selección de los pacientes. Izbeki y col. en un estudio que incluyó 15 voluntarios sanos y 21 cirróticos alcohólicos, que recibieron un alimento líquido con un bajo contenido calórico y dos diferentes alimentos semisólidos con bajo o alto contenido calórico y contenido de grasas, luego de la evaluación ultrasonográfica, observaron una alteración del estómago proximal en cirróticos alcohólicos; el alimento líquido de bajo contenido calórico distinguió entre los pacientes cirróticos y los controles sanos <sup>(49)</sup>. En otro estudio se demostró una relajación gástrica reducida en pacientes con hipertensión portal <sup>(50)</sup>; Mientras Kalatzakis y col. reportaron aumento de la acomodación del estómago proximal más un aparente disturbio en la relación entre la acomodación gástrica y la ingesta de energía en cirróticos <sup>(51)</sup>. Asimismo, un estudio en 630 cirróticos adultos, en lista de espera para trasplante hepático, en un periodo de 9 años, con ingesta proteica promedio de 1 +/- 0,36 g/kg/día, sólo el 24% cumplieron los criterios límites del consenso de los expertos: mayor a 1,2 g de proteína por kg/día. La ingesta proteica menor a 0,8 g/kg/día fue asociada con empeoramiento de la cirrosis, medido por los scores Child Pugh y MELD. En el grupo de baja ingesta, fue un predictor independiente de desnutrición medido por la evaluación global subjetiva en un rango de 2 veces más frecuente que el grupo con ingesta proteica normal y 1,8 veces más mortalidad en el grupo en la lista de espera <sup>(52)</sup>.

## 2. Alteración de la digestión y absorción de nutrientes

Los cirróticos frecuentemente presentan malabsorción de nutrientes por múltiples factores, cuyos mecanismos no son totalmente comprendidos; la hipertensión

portal contribuye a una digestión y absorción alteradas. Como la cirrosis progresa y la hipertensión portal empeora, los nutrientes eluden el hígado a través de shunts portosistémicos, sin realizar el proceso metabólico; así, el resultado es la alterada utilización de constituyentes críticos de las células. Recientemente se ha descrito una enteropatía pierde proteínas debido a la hipertensión portal <sup>(53)</sup>; asimismo, se ha demostrado que controlando la presión en la vena porta, ya sea por la aplicación de shunt intrahepático portocava transyugular (TIPS) o medicación, mejora el estatus nutricional <sup>(54)</sup>. La reducción en el pool de sales biliares de la enfermedad hepática colestásica produce malabsorción de ácidos grasos de cadena larga, y de vitaminas liposolubles A,D,E,K <sup>(55)</sup>. El disturbio en el metabolismo de los ácidos biliares afecta la formación de micelas necesarias para la digestión y absorción de grasas y vitaminas liposolubles <sup>(55)</sup>. La prevalencia de pancreatitis crónica e insuficiencia pancreática exocrina son mayores en cirrosis alcohólica y contribuiría a una malabsorción de grasas <sup>(56)</sup>; así, un estudio que analizó autopsias de cirróticos encontró 18% de pancreatitis crónica <sup>(57)</sup>. El cultivo del contenido de intestino delgado en cirróticos encontró 61% con sobrecrecimiento bacteriano, en un estudio que explicaba la diarrea y malabsorción <sup>(58)</sup>; a su vez, la malabsorción de grasas produce una depleción del tejido adiposo que llevará a la pérdida de la masa corporal con adelgazamiento. En ausencia de una adecuada reserva de grasa, se romperá la masa muscular para producir glucosa <sup>(7)</sup>. Además, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, la congestión mucosa y la atrofia de las vellosidades intestinales, contribuyen a una alterada absorción y utilización de nutrientes <sup>(2)</sup>; existe una disminución de su función para llevar a cabo el ciclo enterohepático, siendo difícil la síntesis de varias proteínas, y una capacidad reducida para almacenar. Además, la hipertensión portal condiciona una enteropatía hipertensiva portal que produce una deficiente absorción y transporte de nutrientes <sup>(14,59)</sup>. La síntesis inadecuada de proteínas y la disminuida capacidad de almacenaje constituyen otros factores que producen reducción de proteínas corporales; por lo que se afirma que la cirrosis representa un estado acelerado de inanición, y tiene que utilizar un combustible energético diferente a la glucosa, como son las proteínas y los lípidos <sup>(60)</sup>.

La diarrea es común en cirróticos, especialmente en los estadios avanzados, que ocurre hasta en 50% de pacientes; muchas veces es iatrogénica, secundaria a la administración de lactulosa en el tratamiento y prevención de encefalopatía hepática <sup>(44)</sup>. La hipoalbuminemia condiciona colopatía portal y edema colónico generalizado que contribuiría a la consistencia fecal alterada y al aumento del rendimiento de heces en el cirrótico. Una malabsorción de larga data puede llevar a diarrea continua y malnutrición. También el déficit de la función sintética causa hipoalbuminemia, que predispone a edema de pared del intestino delgado que actúa como barrera mecánica a la absorción <sup>(45)</sup>.

El alcohol puede causar malabsorción de nutrientes incluidas las proteínas, mientras que es exacerbada por una deficiencia secundaria de tiamina y de folatos cuya absorción es inhibida por el alcohol <sup>(60)</sup>. Otros factores para la pérdida de proteínas, como la enteropatía portal hipertensiva, producirán una absorción alterada de nutrientes, por lo que debemos de proveerlo de una apropiada cantidad de energía <sup>(14)</sup>.

## 3. Alteración del metabolismo energético: aumento del gasto de energía

El gasto de energía en reposo es la cantidad que usa un individuo para realizar funciones orgánicas vitales, libre de actividad y de la digestión, como el mantenimiento de gradientes electroquímicos, el transporte de moléculas y los procesos biosintéticos; suele ser responsable de 60 a 70% del gasto total. La clarificación del gasto de energía en pacientes cirróticos es importante para comprender la combinación de eventos celulares que llevan a la insuficiencia hepática y para establecer los requerimientos nutricionales de los pacientes afectados.

Hipermetabolismo es el gasto de energía en reposo mayor a 20%, comparado con el valor predecible; tiene un efecto negativo en el pronóstico de cirróticos. Su exacta prevalencia y su asociación con los datos clínicos, el estado nutricional y la actividad beta-adrenérgica no está del todo aclarada. Muller y col. estudiaron a 473 cirróticos diagnosticados por biopsia, observando en 160 (34%) la eleva-



ción del gasto energético en reposo (hipermetabólico) y 41% de estos pacientes superaron en 30% el valor predecible en reposo; concluyeron que el hipermetabolismo no tiene relación con los datos clínicos y más bien es una manifestación extra hepática de la enfermedad (59). Otro estudio en 268 cirróticos, el 15% fueron hipermetabólicos, en los que no se pudo demostrar una asociación con el sexo, la etiología o severidad de la enfermedad, status proteico, ascitis o tumores (38). Difiere de estudios anteriores, como el de Dolz y col. en los cuales se asoció el hipermetabolismo con varios factores incluyendo ascitis e infección; se midió el gasto de energía en reposo por calorimetría indirecta y el valor predictivo del gasto en reposo se calculó con la ecuación de Harris-Benedict antes y después de la remoción del líquido ascítico por paracentesis (61); sin embargo, Müller y col. encontraron evidencia indirecta del aumento de actividad del sistema nervioso simpático, que llevaría a disturbios en la circulación hepática, que condicionaría un 25% del estado hiperdinámico de pacientes hipermetabólicos (62). Las alteraciones del metabolismo energético resultan de una oxidación de los aminoácidos, corrigiendo la deficiencia de proteínas en todas las formas de cirrosis (1).

En cirrosis, los requerimientos nutricionales están aumentados, que puede ocurrir agudamente debido a la generación de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea o hemorragia variceal (62). Mathur y col. realizaron un estudio en un subgrupo de 256 cirróticos (165 hombres y 91 mujeres, con una edad promedio de 49 años) de diferente etiología y severidad (mediana de score MELD 13, rango 6-36, y mediana de score Child Pugh 8, rango 5-15), que desarrollaron hipermetabolismo, mediados por incremento de actividad del sistema nervioso simpático y el rendimiento cardiaco. El gasto de energía en reposo se midió por calorimetría indirecta. Las medidas y el valor predictivo fueron comparados usando la ecuación basados en la masa grasa libre, la proteína corporal total y la ecuación de Harris-Benedict. Se realizó el análisis para evaluar la influencia del hipermetabolismo y los scores MELD y Child-Pugh sobre el riesgo de muerte o trasplante hepáti-

co; concluyeron que hubo una relación inversa del gasto de energía en reposo y la sobrevida libre de trasplante en un numeroso grupo heterogéneo de pacientes cirróticos (63).

El hipermetabolismo se asoció con hipertensión portal, aumento de actividad del sistema nervioso simpático, inflamación sistémica, cambios en la composición corporal, niveles plasmáticos elevados de leptina o resistencia a la insulina (64,65,66). Pocos estudios se han enfocado simultáneamente sobre múltiples factores, y aún menos han comparado directamente esas variables entre subgrupos de cirróticos hipermetabólicos y no hipermetabólicos. Por el contrario, la mayoría de datos se obtuvieron de series de pacientes ambulatorios seleccionados, de etiologías específicas y frecuentemente excluyendo la medicación o el dispositivo, tales como betas bloqueadores o TIPS (66).

Prospectivamente se estudiaron por calorimetría indirecta la utilización del sustrato, la composición del cuerpo por absorciometría de energía dual por rayos X, función hepática y niveles séricos de hormonas comprometidas en el metabolismo energético a 48 cirróticos sobre su gasto de energía en reposo. Se excluyeron pacientes con ascitis, disturbio metabólico específico, hepatocarcinoma. Los investigadores concluyeron que el cirrótico hipermetabólico se caracterizó por bajo peso, alta masa grasa libre, resistencia a la insulina y baja relación leptina/masa grasa del cuerpo, cuando se compararon con hombres hipermetabólicos (67).

Una cuestión no resuelta, es la causa del continuo estado catabólico en los cirróticos. Con la información disponible se puede postular que está mediado por las citoquinas, porque estos pacientes tienen niveles elevados de factor de necrosis tumoral y de interleucinas I y VI, con efectos catabólicos en músculo, tejido adiposo e hígado (68). Asimismo, se ha postulado el paso a la sangre de endotoxinas producidas por bacterias Gram negativas, debido a un aumento de permeabilidad de la pared intestinal. Estas provocarían la liberación de citocinas y óxido nítrico, que actuarían como mediadores del estado catabólico así como del estado hiperdinámico de los cirróticos (69).

Finalmente, algunos pacientes consumen sus alimentos en comidas voluminosas; estos tienen un aumento de periodos en estado catabólico, comparado con aquellos que comen pequeños volúmenes en cinco a siete ocasiones a través del día (14). De este hallazgo se deriva la recomendación a los cirróticos que ingieran sus alimentos en 5 a 7 comidas de poco volumen.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Purnak T, Yilmaz Y. Liver disease and malnutrition. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(4):619-29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.06.018>
2. Hasse JM. Nutrition and liver disease: complex connections. *Nutr Clin Pract.* 2013; 28(1):12-4. DOI: [10.1177/0884533612473156](https://doi.org/10.1177/0884533612473156)
3. Bemeur C, Butterworth RF. Nutrition in the management of Cirrhosis and its Neurological complications. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4(2): 141-150. DOI: [10.1016/j.jceh.2013.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.05.008)
4. Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *Journal of Clinical And Experimental Hepatology.* 2017; 7(4): 340-357. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.11.001>
5. Grochocinski A., Dandalides A., Remley L Nutrition for the Patient with advanced Liver Disease. *Curr Hepatology Rep.* 2017; 16:205-211.
6. Shergill R, Wajahat S, Ali Rizvi S, Singh S. Nutritional support in chronic liver disease and cirrhotic. *World J Hepatol.* 2018;10(10): 685-694. DOI: [10.4254/wjh.v10.i10.685](https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i10.685)
7. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and Mechanisms of Malnutrition in patients with advanced Liver Disease, and Nutrition Management Strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(2): 117-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.016>
8. Kwarda E, Nagle S, Welstead L. Update on Malnutrition in Liver Cirrhosis: Assessments and treatment. *Curr Hepatology Rep.* 2014; 13:24-34. DOI: [10.1007/s11901-014-0230-x](https://doi.org/10.1007/s11901-014-0230-x)
9. Figueredo FA, Perez RM, Freitas MM, Kondo M. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis : subjective global assessment , traditional nutritional para meters, and body composition analysis. *J Gastroenterol.* 2006; 41:476-82. DOI: [10.1007/s00535-006-1794-1](https://doi.org/10.1007/s00535-006-1794-1)
10. Bruce A, Anderson M, Arvidson B, Isaksson B. Body composition: prediction of normal body potassium, body water and body fat in adults on the basis of body height, body weight and age. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1980; 40:461-473. DOI: [10.3109/00365518009101869](https://doi.org/10.3109/00365518009101869)
11. Figueredo FA, Perez RM, Kondo M. Effect of Liver Cirrhosis on Body Composition: evidence of significant depletion even in mild disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 20(2): 209-216. DOI: [10.1111/j.1440-1746.2004.03544.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03544.x)
12. McCullough AJ, Mullen KD, Kalhan SC. Measurement of total body and extracellular water in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology.* 1991;14(6): 1102-11
13. Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni PA, Gasbarini G. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis.

- Hepatology. 1998;27(2): 346-50. DOI: 10.1002/hep.510270205
14. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos C. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional Support. *J Gastroenterol Hepatology*. 2008; 23(4): 527-533. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05369.x>
  15. Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Hayssen H, Covinsky K. Frailty predicts wait list mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant*. 2014;14(8): 1870-9. DOI: DOI: 10.1111/ajt.12762
  16. Singal AK, Kamath PS, Ziller NF, DiCecco S, Shoreibah M, Kremers W, et al. Nutritional status of patients with alcoholic cirrhosis undergoing liver transplantation: time trends and impact on survival. *Trans Int*. 2013; 26(8): 788-94. DOI: 10.1111/tri.12123
  17. Vieira PM, De-Souza DA, Olivera LC. Nutritional assessment in hepatic cirrhosis; clinical, anthropometric, biochemical and hematological parameters. *Nutr Hosp*. 2013; 28(5):1615-21. DOI:10.3305/nh.2013.28.5.6563
  18. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001; 17(6):445-50. DOI: 10.1016/s0899-9007(01)00521-4
  19. Gunsar F, Raimondo M, Jones S, Terreni N, Wong C, Patch D, et al. Nutritional Status and Prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24(4): 563-572. DOI: DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03003.x
  20. Patek AJ, Post J et al Dietary treatment of cirrhosis of the liver results in 124 patients observed during a 10 years period. *J Am Med Assoc*. 1948; 138(8): 543-9. DOI: 10.1001/jama.1948.02900080001001
  21. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(4): 602-609. DOI: 10.1093/ajcn/63.4.602
  22. Child CG, Turcotte JG. *Surgery and Portal Hypertension*. En: Child CG Editor. *The Liver and Portal hypertension*. 3a ed. Philadelphia: Saunders; 1964: p. 50-64.
  23. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MV, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60(8): 648-52. DOI: 10.1002/bjs.1800600817
  24. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, Garcia-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T, et al. VA Cooperative study on Alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 1986; 43(2): 213-218. DOI: 10.1093/ajcn/43.2.213
  25. Carvallo L, Parise ER. Evaluation of Nutritional Status of Nonhospitalized Patients with Liver Cirrhosis. *Arg Gastroenterol*. 2006; 43(4):269-274. DOI: 10.1590/s0004-28032006000400005
  26. 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): 113-117. DOI: 10.1016/j.nut.2004.02.002
  27. Fialla AD, Israelsen M, Hamburg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional Therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systemic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2015; 35(9): 2072-2078. DOI: 10.1111/liv.12798
  28. Ney M, Vandermeer B, Van Zaten SJ, Ma MM, Gramlich L, Tandon P. Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(7): 672-679. DOI: 10.1111/apt.12252
  29. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. 2009;29(9): 1396-1402. DOI: DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02077.x
  30. Maharshi S, Chander B, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality *J Gastroenterol and Hepatol*. 2015; 30(10): 1507-1513. DOI: 10.1111/jgh.12999
  31. Kalaitzakis E, Simren M, Olsson R, Henfridsson R, Henfridsson P, Hugosson, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: Associations with nutritional status and health-related quality of life. *Scandinavian J Gastroenterology*. 2006; 41(12): 1464-72. DOI: 10.1080/00365520600825117
  32. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(40): 14686-14695. DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14686
  33. Aqel BA, Scolapio JS, Dickson RC, Burton DD, Bouras EP. Contribution of ascites to impaired gastric function and nutritional intake in patients with cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(11): 1095-100. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00531-8
  34. Tandon P, Raman M, Mourtzakis, Merli M. A practical approach to Nutritional Screening and Assessment in cirrhosis. *Hepatology*. 2017; 65(3):1044-1057. DOI: 10.1002/hep.29003
  35. Mendenhall CL, Anderson AS, Weesener RE, Goldberg SJ, Crolic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med*. 1984; 76(2): 211-22. DOI: 10.1016/0002-9343(84)90776-9
  36. Ray S, Khanr D, Sonthalia N, Kundu S, Biswas K, Talukdar A, et al. Clinic-biochemical correlation to histological findings in alcoholic liver disease: a single centre study from eastern India. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(10): MC01-MC05. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8763.4968
  37. de la Vega MJ, Santolaia F, Gonzales-Reimers E, Alemán M, Milena A, Martínez-Riera A, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: the importance of the thermolabile form of the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Alcohol*. 2001; 25(2):59-67. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0741-8329\(01\)00167-7](https://doi.org/10.1016/S0741-8329(01)00167-7)
  38. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane 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. DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1257
  39. McCullough AJ, Bugianesi E, Marchesini G, Kalhan SG. Gender-dependent Alterations in Serum Leptin in Alcoholic Cirrhosis. *Gastroenterology*. 1998;115(4): 947-953. DOI: DOI:[https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70267-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70267-7)
  40. Marchesini G, Bianchi G, Lucidi P, Villanova N, Zoli M, and De Feo P. Plasma Ghrelin Concentration, Food Intake, and Anorexia in Liver Failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(5): 2136-2141. DOI: 10.1210/jc.2003-031771
  41. Haider S, Saleem S, Shameem S, Ahmed SP, Parveen T, Haleem DJ. Is anorexia in thioacetamid-induced cirrhosis related to an altered brain serotonin concentration?. *Polish J Pharmacol*. 2003;56(1): 73-78.
  42. Lavano A, Cangiano C, Riggio O, Preziosa I, Riggio O, Conversano L, et al. Plasma tryptophan levels and Anorexia in Liver Cirrhosis. *Int J Eat Disord*. 1997;21(2): 181-186. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-108X\(199703\)21:2<181::AID-EAT9>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(199703)21:2<181::AID-EAT9>3.0.CO;2-H)
  43. Leibowitz SF. The role of serotonin in eating disorders. *Drugs*. 1990;39(suppl 3): 33-48. DOI: 10.2165/00003495-199000393-00005
  44. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky, BA, Tamburro CH, et al. A study of 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. DOI: 10.1002/hep.1840170407
  45. Poonja Z, Brisebois A, Veldhuyzen van Zanten S, Tandon P, Meeberg G, Karvellas C. Patients with cirrhosis and denied liver transplants rarely receive adequate palative care or appropriate management. *Clinical Gastroenterology and hepatology*. 2014;12(4): 692-698. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.027
  46. Barve A. Malnutrition in Cirrhosis. *Vidarbha J of Intern Medicine*. 2018;25: 40-53.
  47. Madden AM, Bradbury W, Morgan MY. Taste perception in cirrhosis: Its relationship to circulating micro nutrients and food preference. *Hepatology*. 1997;26(1): 40-48. DOI: 10.1002/hep.510260106
  48. Sarin SK, Dhingra N, Bansal A, Malhotra S, Gupta RC- Dietary and nutritional abnormalities in alcoholic liver disease: a comparison with chronic alcoholics without liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(5): 777-83.
  49. Izbekín F, Kiss T, Wittmann T, Varkonyi TT, Legrády P, Lonovics J. Impaired Accommodation of Proximal Stomach in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37(12): 1403-1410. DOI: <https://doi.org/10.1080/003655202762671279>
  50. Aprile LRO, Menegghelli UG, Martinelli ALC, Monteiro C. Gastric Motility in patients with presinusoidal portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(12): 3038-44. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.07122.x
  51. Kalaitzakis E, Simren M, Abrahamsson H, Björnsen E. Role of Gastric sensorimotor dysfunction in gastrointestinal symptoms an energy intake in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(2): 237-246. DOI: 10.1080/00365520600880898
  52. Ney M, Abalde JG, Mang Ma et al Insufficient Protein Intake Is Associated With Increased Mortality in 630 Patients With Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(4): 530-6. DOI: 10.1177/0884533614567716
  53. Levitt DG, Levitt MD. Protein losing enteropathy: comprehensive review of the mechanistic association with clinical and subclinical disease states. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:147-168. DOI: DOI: 10.2147/CEG.S136803
  54. Schutz T, Zillich DP, Jurczyk S, Ertel S, Lochs H, Plauth M, et al. Improvement in body composition after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS) in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology*. 1999;116: A1274.
  55. Hofmann AF. The continuing importance of bile acid in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med*. 1999; 159(22):2647-58. DOI: 10.1001/archinte.159.22.2647
  56. Palmer LB, Kufnec G, Pearlman M, Homberger C. Nutrition in Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8): 38. DOI: 10.1007/s11894-019-0706-5
  57. Pace A, de Weerth A, Bema M, Hillbricht K, Tsokos M, Blaker M, et al. Pancreas and Liver injury are as-

- sociated in individuals with increased alcohol consumption. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11):1241-1246. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.06.010
58. Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzel AK, Schwacha H, Apote JJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2962-7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04668.x
59. Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Burger M, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology*. 1992;15(5):782-794. DOI: 10.1002/hep.1840150507
60. Charlton M. Alcoholic liver disease: energy and protein metabolism in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 1998;2:781-789.
61. Dolz C, Raurich JM, Ibañez J, Obrador A, Marsé P, Gayá J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology*. 1991;100(3):738-744. DOI: 10.1016/0016-5085(91)80019-6
62. Muller MJ, Boker KH, Selberg O. Are patients with liver cirrhosis hypermetabolic?. *Clin Nutr*. 1994; 13(3): 131-144. DOI: 10.1016/0261-5614(94)90092-2
63. Mathur S, Peng S, Gane EJ, McCall J, Plank LD. Hypermetabolism predicts reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis. *Nutrition*. 2007;23(5):398-403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.02.003>
64. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nolchen B, Judmaier G, Huber C. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 1992;103(1):264-274. DOI: 10.1016/0016-5085(92)91122-k
65. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Boker KH, Schwarze M. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(6):1194-201. DOI: 10.1093/ajcn/69.6.1194
66. Ockenga J, Bischoff SC, Tillmann HL, Boker KH, Manns M, Brabant G. Elevated bound leptin correlates with energy expenditure in cirrhotics. *Gastroenterology*. 2000; 119(6):1656-1662. DOI: <https://doi.org/10.1053/gast.2000.20256>
67. Prieto-Frias C, Conchillo M, Payeras M, Iñarrairaegui M, Davola D, Frühbeck G, et al. Factors related to increased resting energy expenditure in men with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(2): 139-145. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000516
68. Khoruts A, Stahnke L, McClellan CJ, Logan G, Allen J. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology*. 1991;13(2):267-276. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.1840130211>
69. Guarnier C, Soriano G, Tomas A, Balbuena O, Novella TM, Balanzo J, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology*. 1993;18(5): 1139-1143