



Universidad Nacional Autónoma de México

Programa de maestría y doctorado en ciencias médicas, odontológicas y de la salud

Campo de conocimiento: Ciencias de la salud

Campo de estudio: Epidemiología clínica

**Asociación entre los patrones dietarios y la descompensación clínica de pacientes
con cirrosis hepática**

TESIS

Que para optar por el grado de doctora en ciencias presenta:

Marlene Guadalupe López Sánchez

Tutor:

Dr. Segundo Morán Villota

Laboratorio de Investigación en Gastro-hepatología, Hospital de Pediatría, Centro
Médico Nacional Siglo XXI.

Miembros del comité tutor:

Dr. Juan Osvaldo Talavera Piña

Enseñanza Médica, Centro Médico ABC.

Dr. Mario Efraín Flores Aldana

Área de Vigilancia de la Nutrición, Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto
Nacional de Salud Pública.

Ciudad de México, 21 de abril de 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria:

Ale, te quiero siempre.

Pao y Angel, los quiero, son mis esqueletos favoritos.

Agradecimientos:

Quiero expresar agradecimiento a todas las personas que, de muchas formas, contribuyeron a este proyecto.

Agradezco al Dr. Segundo Morán, por su guía y consejos de laboratorio.

A las Doctoras del Servicio de Gastroenterología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Rosalba Moreno, Nayeli Ortiz, y Aleida Bautista, su apoyo ha sido invaluable durante todo este tiempo.

A mis profesores y brújulas del camino:

Pili Milke, gracias por ser siempre mi referente como nutrióloga.

Juan Talavera, gracias por enseñarme mi análisis favorito y por presentarme a Pao.

Rodolfo Rivas, gracias por motivarme y por animarme a seguir adelante con mis ideas.

Mario Flores, gracias por sus valiosos comentarios, por su paciencia y disposición.

Agradezco al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por el financiamiento parcial de este proyecto y por la beca que me permitió continuar con mi formación.

Y, sobre todo, quiero expresar mi gratitud a las personas que aceptaron participar en este proyecto, así como a sus familias, quienes generosamente nos regalaron su tiempo, anécdotas, palabras, recetas, experiencias e incluso los desenlaces, ninguno de ellos fácil.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	1
1. MARCO TEÓRICO	3
1.1. Cirrosis hepática	3
1.1.1. Prevalencia.....	3
1.1.2. Etiología	3
1.1.3. Pronóstico.....	3
1.2. Hipertensión portal	4
1.3. Fases de la cirrosis hepática	4
1.3.1. Fase compensada.....	4
1.3.2. Desenlaces de la fase compensada.....	5
1.3.3. Fase descompensada.....	7
1.4. Características antropométricas asociadas a la fase descompensada	9
2. ANTECEDENTES	10
2.1. Nutrimientos asociados a complicaciones de la cirrosis	10
2.2. Patrones dietarios	11
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
4. JUSTIFICACIÓN	14
4.1. Búsqueda sistemática	14
5. OBJETIVOS	16
5.1. Objetivo general	16
5.2. Objetivos específicos	16
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
7. HIPÓTESIS	18
8. MÉTODOS	19
8.1. Diseño de estudio	19
8.2. Población de estudio	20
8.3. Tamaño de muestra	20
8.3.1. Análisis bivariado (Kaplan-Meier)	20
8.3.2. Análisis multivariable.....	22
8.4. Descripción general del estudio	23
8.4.1. Criterios de selección del estudio primario.....	23

8.4.2.	Criterios de exclusión del estudio primario.....	24
8.4.3.	Criterios de exclusión adicionales.....	24
8.5.	Recolección de la información	25
8.6.	Variables de estudio	26
8.6.1.	Variable dependiente	26
8.6.2.	Exposición: Patrón dietario	27
8.6.3.	Factores de susceptibilidad (Variables modificadoras del efecto).....	28
8.6.4.	Maniobras Conjugadas y condicionales (Variables confusoras)	32
8.6.5.	Maniobras periféricas (Variables confusoras).....	33
9.	FORMACIÓN DEL PATRÓN DE DIETA	37
9.1.	Patrón <i>a-priori</i>	37
9.1.1.	Descripción del análisis de consolidación conjunta.....	37
9.2.	Patrón <i>a-posteriori</i>	42
9.2.1.	Conceptualización del patrón dietario	42
9.2.2.	Método de formación del patrón (m)	48
10.	PLAN DE ANÁLISIS.....	51
10.1.	Pruebas de normalidad.....	51
10.2.	Análisis univariado	51
10.3.	Análisis bivariado.....	51
10.4.	Análisis multivariable.....	51
10.5.	Consideraciones adicionales.....	52
10.5.1.	Tamaño de muestra y poder estadístico.....	52
11.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	53
12.	RESULTADOS	54
12.1.	Inclusión de los sujetos de estudio	54
12.1.1.	Características basales	54
12.2.	Patrón <i>a-priori</i>	58
12.2.1.	Índice PNa: Distribución de las variables secundarias	61
12.2.2.	Índice PNa: Asociación con la descompensación clínica	66
12.3.	Patrón <i>a-posteriori</i>	70
12.3.1	Identificación y frecuencia de consumo de los componentes originales (variables candidatas) de la dieta.....	70
12.3.2.	Formación de los patrones	75

12.3.3. Demarcación de variables componentes (nomenclatura)	75
12.4. Patrones dietarios	78
12.4.1. Patrón inflamatorio	79
12.4.2. Patrón mexicano moderno	86
12.4.3. Patrón occidental	94
12.4.4. Patrón regular.....	101
12.4.5. Patrón básico actual.....	110
12.4.6. Patrón básico actual II	117
13. DISCUSIÓN	124
14. CONCLUSIONES	143
15. REFERENCIAS	144
16. ANEXOS	158
17. PUBLICACIONES	233

Índice de Cuadros

Cuadro 1. Características de los estadios de la fase descompensada de la CH	7
Cuadro 2. Ejemplo de análisis de consolidación conjunta: consumo de proteína-várices esofágicas (parte 1)	39
Cuadro 3. Ejemplo de análisis de consolidación conjunta: consumo de proteína-várices esofágicas (parte 2)	41
Cuadro 4. Categorías de descompensación: Consolidación del consumo proteína-varices esofágicas	41
Cuadro 5. Agrupación de alimentos reportados	45

Índice de Tablas

Tabla 1. Características clínicas de los participantes.....	55
Tabla 2. Características antropométricas y dietéticas de los participantes	56
Tabla 3. Asociación entre las características de la dieta y la descompensación clínica de sujetos con cirrosis compensada.	58
Tabla 4. Categorías derivadas en el índice PNa (Proteína-Sodio).....	60
Tabla 5. Índice PNa: Distribución de características clínicas	62
Tabla 6. Índice PNa: Distribución de características antropométricas y dietéticas	64
Tabla 7. Asociación entre el índice PNa-Descompensación clínica de sujetos con cirrosis compensada: Análisis de riesgos proporcionales de Cox.	68
Tabla 8. Frecuencia de consumo de 332 alimentos agrupados en 32 categorías para su análisis mediante componentes principales	70
Tabla 9. Matriz de cargas factoriales para la configuración de patrones de alimentación: Patrones dietarios y nomenclatura.....	76
Tabla 10. Análisis multivariable: asociación entre los patrones de dieta identificados y la descompensación clínica	78
Tabla 11. Patrón inflamatorio: Distribución de características clínicas.....	80
Tabla 12. Patrón inflamatorio: Distribución de características antropométricas y dietéticas	82
Tabla 13. Asociación entre el patrón inflamatorio y la descompensación clínica de la cirrosis: Análisis de riesgos proporcionales de Cox.....	85
Tabla 14. Patrón mexicano moderno: Distribución de características clínicas	87
Tabla 15. Patrón mexicano moderno: Distribución de características antropométricas y dietéticas.	89
Tabla 16. Asociación entre el patrón mexicano moderno y la descompensación clínica de la cirrosis: Análisis de riesgos proporcionales de Cox.....	92
Tabla 17. Patrón occidental: Distribución de características clínicas	95
Tabla 18. Patrón occidental: Distribución de características antropométricas y dietéticas	97
Tabla 19. Asociación entre el patrón occidental y la descompensación clínica de la cirrosis: Análisis de riesgos proporcionales de Cox.....	100
Tabla 20. Patrón regular: Distribución de características clínicas.	102
Tabla 21. Patrón regular: Distribución de características antropométricas y dietéticas.	104
Tabla 22. Asociación entre el patrón regular y la descompensación clínica de la cirrosis: Análisis de riesgos proporcionales de Cox.....	108

Tabla 23. Patrón básico actual: Distribución de características clínicas.....	111
Tabla 24. Patrón básico actual: Distribución de características antropométricas y dietéticas.	113
Tabla 25. Asociación entre el patrón básico actual y la descompensación clínica de la cirrosis: Análisis de riesgos proporcionales de Cox	116
Tabla 26. Patrón básico actual II: Distribución de características clínicas.....	118
Tabla 27. Patrón básico actual II: Distribución de características antropométricas y dietéticas.	120
Tabla 28. Asociación entre el patrón básico actual II y la descompensación clínica de la cirrosis: Análisis de riesgos proporcionales de Cox	123

Índice de Figuras

Figura 1. Diagrama de estudio	19
Figura 2. Relaciones internas (análisis multivariado).....	42
Figura 3. Diagrama de inclusión de pacientes con cirrosis compensada.....	54
Figura 4. Análisis de Kaplan-Meier: Descompensación clínica por categorías del índice Proteína-Sodio (PNa).....	66
Figura 5. Análisis de riesgos proporcionales de Cox: Descompensación clínica por categorías del índice Proteína-Sodio (PNa)	67
Figura 6. Análisis de Kaplan-Meier: Descompensación clínica por categorías del patrón regular	107
Figura 7. Análisis de riesgos proporcionales de Cox: Descompensación clínica por categorías del patrón regular	109

Índice de Anexos

Anexo 1. Concentración de estudios que evalúan factores que influyen en la descompensación clínica de pacientes con CH: factores asociados a la EHC.....	158
Anexo 2. Concentración de estudios que evalúan factores que influyen en la descompensación clínica de pacientes con CH: factores asociados a la ascitis	162
Anexo 3. Concentración de estudios que evalúan el tratamiento médico de la ascitis y la hemorragia de varices	165
Anexo 4. Concentración de estudios que evalúan el tratamiento dietético de la encefalopatía hepática	170
Anexo 5. Concentración de estudios que evalúan características de la dieta y su asociación con variables subrogadas de descompensación de la CH	173
Anexo 6. Concentración de estudios que evalúan características de la dieta y su asociación con la prevención y reversión de complicaciones de la fase descompensada	177
Anexo 7. Concentración de estudios que evalúan características de la dieta y su asociación con la mortalidad de pacientes con cirrosis hepática	179
Anexo 8. Formato de consentimiento informado	181
Anexo 9. Formato de historia clínica	185
Anexo 10. Variables secundarias.....	193
Anexo 11. Formato de recolección de datos	194
Anexo 12. Proceso de consolidación conjunta en software para análisis	195
Anexo 13. Análisis de consolidación conjunta del índice PNa.....	203
Anexo 14. Nomenclaturas preexistentes de patrones dietarios configurados en enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica	205
Anexo 15. Patrón inflamatorio: Análisis de Kaplan-Meier	209
Anexo 16. Correlación entre el índice PNa y los diversos patrones dietarios	210
Anexo 17. Patrón mexicano moderno: Análisis de Kaplan-Meier	212
Anexo 18. Patrón occidental: Análisis de Kaplan-Meier	213
Anexo 19. Patrón básico actual: Análisis de Kaplan-Meier	214
Anexo 20. Patrón básico actual II: Análisis de Kaplan-Meier.....	215
Anexo 21. Patrón inflamatorio iraní de Ibrahim MK et al.	216
Anexo 22. Patrón tradicional coreano de Goh Eun Chung et al.	218
Anexo 23. Patrón occidental iraní de Salehi-sahlabadi et al.....	220
Anexo 24. Patrón occidental iraní de Soleimani D et al.....	222
Anexo 25. Patrón occidental iraní de Talenezhad N et al.....	223

Anexo 26. Patrón occidental de Guo W et al.....	225
Anexo 27. Patrón basado en vegetales de Zhang W et al.....	226
Anexo 28. Patrón vegetal y occidental de Moussa I et al.	227
Anexo 29. Patrones configurados por Zhang S et al.	229
Anexo 30. Patrones configurados por Kalafati IP et al.	231
Anexo 31. Patrones configurados por Mansour-Ghanaei F et al.	232

Abreviaturas

AACR	Aminoácidos de Cadena Ramificada
ACP	Análisis de Componentes Principales
AFP	Alfafetoproteína
ALT	Alanina Aminotransferasa
AMDR	Rango aceptable de distribución de macronutrientes
AST	Aspartato Aminotransferasa
cAMB	Área Media Muscular de Brazo
CBP	Colangitis Biliar Primaria
CCI	coeficiente de correlación intraclase
CH	Cirrosis hepática
CMB	Circunferencia Media de Brazo
DASH	acrónimo en inglés de Dietary Approaches to Stop Hypertensión
EGS	Evaluación Global Subjetiva
EH	Encefalopatía Hepática
EHC	Encefalopatía Hepática Clínica
EHM	Encefalopatía Hepática Mínima
ERC	Enfermedad Renal Crónica
GEB	Gasto Energético Basal
GPVH	Gradiente de Presión de la Vena Hepática
H	Hombre
HCC	Hepatocarcinoma
HR	Hazard Ratio
HTA	Hipertensión Arterial
HV	Hemorragia de varices
HYHA	del inglés New York Heart Association (Asociación del Corazón de Nueva York)
IC 95 %	Intervalo de confianza al 95%
IDR	Ingesta dietética recomendada
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INR	del inglés International Normalized Ratio
LLP	líquido libre de proteínas
M	Mujer
MesH	del inglés Medical Subject Headings
MUFAs	acrónimo del inglés Monounsaturated Fatty Acids
NAFLD	del inglés Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	del inglés Non-Alcoholic Steatohepatitis
NND	Número Necesario para causar daño
NNT	Número necesario a tratar
ON	óxido nítrico
PCT	Pliegue Cutáneo Tricipital
PNa	índice Proteína-Sodio
PNa-I	Categoría I del Índice Proteína-Sodio

PNa-II	Categoría II del Índice Proteína-Sodio
PNa-III	Categoría III del Índice Proteína-Sodio
RAR	Reducción Absoluta del Riesgo
RFH	Royal Free Hospital
RI	Rango Intercuartil
RR	Riesgo Relativo
SFAs	acrónimo del término en inglés Saturated Fatty Acids
SHR	Síndrome Hepatorrenal
SMHS	acrónimo de Shanghai Men's Health Study
SWHS	acrónimo de Shanghai Women's Health Study
TCLSIH	acrónimo de Tianjin Chronic Low-grade Systemic Inflammation and Health
VE	Varices esofágicas
VHB	Virus de Hepatitis B
VHC	Virus de Hepatitis C

RESUMEN

▪ **Introducción.** La cirrosis hepática evoluciona de un padecimiento sin manifestaciones obvias (fase compensada) a la aparición de complicaciones como ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia de varices (fase descompensada), que se instauran tras el avance de la enfermedad, el deterioro funcional hepático y el desarrollo de hipertensión portal. Aunque son condiciones parcialmente reversibles, su aparición representa un mayor riesgo de mortalidad. En la fase compensada la alimentación depende de las conductas que el paciente adquiere después del diagnóstico de cirrosis. En la fase descompensada la alimentación se establece en función de la o las complicaciones que se presenten. Aunque se ha estudiado la relación del estado nutricional y la presencia de complicaciones, se desconoce si las características de la alimentación tienen implicaciones en la descompensación de pacientes originalmente compensados. **Objetivo.** Estimar la asociación entre los patrones de dieta —derivados *a-priori* y *a-posteriori*— y la descompensación clínica —como desenlace dependiente del tiempo— de pacientes con cirrosis hepática sin descompensación previa. **Metodología.** En una cohorte retroprospectiva, abierta, se incluyeron pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática sin antecedentes de ascitis, encefalopatía hepática o hemorragia de varices, asistentes al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se evaluaron variables antropométricas, clínicas y de la dieta a partir de un recordatorio de 24 horas de cinco pasos en la evaluación basal. El desenlace se identificó a partir del desarrollo del primer episodio de descompensación [ascitis, encefalopatía hepática clínica (EHC), hemorragia de varices] en el tiempo. **Consideraciones éticas.** El estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto Mexicano del Seguro Social (R-2023-3601-095). **Análisis estadístico.** Se plantearon como objetivos específicos: identificar un patrón de dieta mediante la formación un índice de consumo de proteína, energía, fibra y sodio (patrón *a-priori*) e identificar patrones de dieta a través de un análisis de componentes principales (patrón *a-posteriori*). El primer análisis incluyó la identificación de un índice de alimentación que consideró las características de nutrimentos componentes de la dieta en asociación multicategorica con el desarrollo de descompensación clínica (análisis de consolidación conjunta); la identificación de patrones a través de un método *a-posteriori* incluyó un análisis exploratorio de componentes principales a partir de 32 grupos de alimentos. Además, se planteó identificar la correlación entre el patrón de dieta establecido mediante el método *a-priori*, y los patrones dietarios derivados del método *a-posteriori*. Se emplearon análisis de sobrevida con el fin de identificar la asociación entre el índice o patrón de dieta específico

y el desarrollo de descompensación clínica a través del tiempo. **Resultados.** De la muestra incluida de 197 pacientes con cirrosis compensada 128 (65.0%) se clasificaron en el estadio II (presencia de várices esofágicas) de la cirrosis. Se identificó un Índice de dieta que incluye al consumo de proteína y sodio (PNa). Este consta de tres categorías [PNa-I: Sujetos con consumo de proteína <1.8 g/kg de peso seco/día y consumo de sodio < 2 g/día; PNa-II: Sujetos con consumo de proteína <1.8 g/kg de peso seco/día y consumo \geq 2 g de sodio al día; PNa-III: Sujetos con consumo de proteína >1.8 g/kg de peso seco/día]. Los sujetos catalogados dentro de la categoría III muestran mayor riesgo de descompensación, HR:3.18 (IC 95%: 1.28-7.85), respecto a la categoría I del índice, modelos ajustados por la presencia de varices esofágicas o trombocitopenia muestran de forma conjunta una asociación estadística con el desenlace. Adicionalmente, se identificaron seis patrones de dieta, denominados: *inflamatorio*, *mexicano moderno*, *occidental*, *regular*, *básico actual* y *básico actual II*. Al considerar la puntuación para cada patrón dietario en quintiles de clasificación, donde los sujetos clasificados en el quintil mayor (Q₅) son los que muestran mayor apego al patrón, en un análisis multivariable que consideró a los seis patrones, los sujetos con mayor apego al patrón básico actual II muestran mayor riesgo de descompensación [HR:3.17, IC 95%: 1.07-12.91], el resto de los patrones no mostró una asociación estadísticamente significativa con el desenlace propuesto [Patrón básico actual (HR: 2.99, IC 95%: 0.82-10.88), patrón regular (HR:3.98, IC 95%: 0.94-16.74), patrón occidental (HR: 1.80, IC 95%: 0.56-5.72), patrón mexicano moderno (HR:2.19, IC 95%: 0.62-7.74), patrón inflamatorio (HR:1.29, IC 95%: 0.36-4.57)]. Finalmente, el único de los patrones dietarios que mostró una correlación con el índice PNa fue el patrón inflamatorio (Correlación de Spearman; r: 0.187, p=0.009). **Conclusión.** Los resultados sugieren que el consumo excesivo de proteína y sodio puede contribuir a la descompensación de pacientes con cirrosis y signos de hipertensión portal. Aunque el consumo de un patrón de dieta inflamatorio se relaciona positivamente con el índice PNa, este patrón no se asocia directamente a la incidencia de descompensación clínica.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Cirrosis hepática

La cirrosis hepática (CH) representa la fase final de evolución de las enfermedades hepáticas crónicas; y se caracteriza por un cambio en la arquitectura normal del hígado debido al desarrollo de fibrosis y nódulos de regeneración.¹

1.1.1. Prevalencia

De acuerdo con el último informe de la secretaría de salud, las enfermedades hepáticas representaron la sexta causa de mortalidad en México durante 2018.² Según predicciones estadísticas, en el año 2020 el número de personas con CH mayores de 25 años fue 1,460,584 mayor a 1,327,874 de casos estimados en 2015 en el mismo grupo etario.³ Asimismo, el instituto nacional de estadística y geografía (INEGI) reportó que la población total de personas de 25 años o más consistía en 115, 009, 906 sujetos en el 2010, y 145, 513, 138 hombres y mujeres en el 2020, por lo que la prevalencia aproximada de cirrosis es de 1.003 %.⁴ De manera más específica, la prevalencia ajustada por edad de cirrosis compensada en México, por cada 100,000 habitantes, se estimó en un rango de 2,500 a 2,749 en el año 2017, mientras que la prevalencia de cirrosis descompensada se estimó entre 225 y 249 por cada 100,000 habitantes.⁵

1.1.2. Etiología

Entre las causas reportadas de CH en México hasta el año 2004, se encuentran el consumo excesivo de alcohol (39.5 %), la infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC) (36.6 %), cirrosis criptogénica (10.4 %), colangitis biliar primaria (CBP) (5.7 %), hepatitis asociada al virus de hepatitis B (VHB) (5.0 %), y otras causas (2.8 %).⁶ Al considerar a México como parte de la región de Latinoamérica Central, hasta 2017, las principales causas de CH, de mayor a menor reportadas, fueron: Consumo excesivo de alcohol (35.4%), VHC (28.4%), Esteatohepatitis no alcohólica (17.2%), Otras causas (13.9%) y VHB (5%) en el subgrupo de mujeres. En hombres, estas mismas causas se presentan en 37.1%, 32.4%, 15.6%, 8.0% y 6.9%, respectivamente.⁵

1.1.3. Pronóstico

Tras el diagnóstico de la enfermedad hepática crónica, se pueden identificar diferentes desenlaces, como la aparición de complicaciones ligadas al avance de la enfermedad (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia de varices), que marca la transición de la fase

compensada —asintomática— a la descompensada; el desarrollo de hepatocarcinoma (HCC), y la mortalidad asociada a complicaciones.

1.1.3.1. Complicaciones

La complicación que se desarrolla con mayor frecuencia en los pacientes con CH es la ascitis (69-73 %), siendo los pacientes con ascitis y encefalopatía aquellos con mayor mortalidad.⁷ La encefalopatía hepática clínica (EHC) se desarrolla en el 5-10 % y la hemorragia de varices (HV) en el 5-21 % de los pacientes con CH e infección por VHC.^{8,9}

La incidencia anual de complicaciones en pacientes con CH-VHC es de 3.5 % (IC 95 %: 2.5-4.7 %) en pacientes sin várices esofágicas (VE) (Estadio I) y de 8.4 % (IC 95 %: 5.2-11.5 %) en pacientes con VE (Estadio II) sin descompensación previa; mientras la incidencia de EHC es de 1.1 % (IC 95 %: 0.5-1.7 %) y 2.6 % (IC 95 %: 0.8-4.4 %), en estos mismos subgrupos de pacientes.⁹ La HV se desarrolla en el 6.0 % (IC 95 %: 3.2-8.8 %) de los pacientes compensados con VE y en el 0.4 % (IC 95 %: 0.1-0.7 %) de los pacientes sin várices.⁹

1.2. Hipertensión portal

La hipertensión portal es la aparición más temprana e importante de la CH y precede a la mayoría de las complicaciones características de la enfermedad, se presenta como resultado de la resistencia hepática al aumento en el flujo portal, que contribuye al aumento en la presión portal, esta resistencia se debe a la obstrucción mecánica por la fibrosis, a la disminución en la síntesis de óxido nítrico (ON) que resulta en una contracción activa, reversible, de la vena porta hepática. El aumento en el flujo portal es el resultado de dilatación arteriolar esplácnica y circulación hipérdinámica.^{1,10}

1.3. Fases de la cirrosis hepática

La CH, se ha redefinido como una enfermedad dinámica en la que los pacientes presentan complicaciones reversibles y episódicas a lo largo del tiempo que cursan con la enfermedad, así un paciente compensado puede descompensarse al presentar EHC, ascitis, o HV y puede regresar al estado compensado con la resolución de la complicación.

1.3.1. Fase compensada

La fase compensada de la enfermedad es aquella que se caracteriza por la ausencia de complicaciones como ascitis, EHC, HV, e ictericia.¹

1.3.2. Desenlaces de la fase compensada

1.3.2.1. Tiempo estimado hacia la descompensación

En pacientes compensados, se estima un tiempo hacia la descompensación de 65 (IC 95 %: 51-79) meses, siendo mayor el riesgo de este desenlace en pacientes con CH por etiología alcohólica (RR: 2.1, IC 95%: 1.3-3.2) respecto a otras etiologías considerando el efecto de la edad y el sexo.⁷ En personas con enfermedad hepática crónica por esteatohepatitis no alcohólica (NASH del inglés Non-Alcoholic Steatohepatitis)/criptogénica, el tiempo de descompensación a partir del diagnóstico de CH se calcula en 57 (IC 95 %: 35-79) meses.⁷

Específicamente en pacientes con CH por VHC la mediana de tiempo hacia la descompensación, se estima en 105 (IC 95 %: 60-150) meses,⁷ aunque el tiempo difiere en una cohorte de pacientes con la misma etiología de CH sin antecedentes de complicaciones [27 (rango: 2-110) meses].⁸

Las complicaciones que se desarrollan con mayor frecuencia en pacientes sin descompensación previa y CH causada por VHC, son la ascitis (51 %), hemorragia de varices (38%) y encefalopatía hepática (11.0%) tras una mediana de seguimiento de 201 (RI: 88-320) semanas.¹¹

1.3.2.2. Características asociadas a la descompensación en pacientes en el estadio I

La incidencia de cualquier complicación en un seguimiento de 6 años en pacientes con CH-VHC en el estadio I de la fase compensada es de 26% (IC 95%: 18-37 %).⁹ Factores precipitantes de descompensación en esta población son los niveles de plaquetas $<120 \times 10^9/l$ (HR: 6.8, IC 95 %: 3.1-15.1), y el desarrollo, posterior a la inclusión, de HCC (HR: 2.9, IC 95 %: 1.1-9.8).⁹

Predictores estimados de descompensación en pacientes sin la presencia de várices esofágicas y sin descompensación previa, son mayores puntajes de Child-Pugh y MELD score con HR de 2.74 (IC 95 %: 1.42-5.30) y 1.24 (IC 95 %: 1.11-1.38), respectivamente.¹² Específicamente los componentes de estos índices, mayores niveles de INR (HR: 14.26, IC 95 %: 3.14-64.77), y mayores valores de albúmina, además del gradiente de presión de la vena hepática (GPVH) ≥ 10 mmHg (HR: 3.95, IC 95 %: 2.28-6.82).¹³ Al evaluar al índice de masa corporal (IMC) como predictor de descompensación, el incremento por unidad representa un HR de 1.06 (IC 95%: 1.01-1.12) al incluir en el modelo otras variables como

disminución por unidad de albúmina sérica (HR: 4.54, IC 95%: 2.44-8.33) y el aumento en el GPVH (HR:1.14, IC 95 %:1.07-1.20).¹²

1.3.2.3. Características asociadas a la descompensación en pacientes en el estadio II

En pacientes con CH-VHC, la incidencia de cualquier complicación en un seguimiento de 6 años es de 66% (IC 95 %: 46-85 %) en sujetos del estadio II de la CH.⁹ Entre los factores precipitantes de descompensación se han encontrado a los valores de plaquetas <120 x10⁹/l, y el desarrollo de HCC posterior a la inclusión al estudio, además de mayores puntajes de Child-Pugh o MELD score, y las variables componentes de estos índices (bilirrubina, albúmina, e INR).⁹

1.3.2.4. Características asociadas a la descompensación en pacientes con cirrosis sin diferenciación entre estadios

En pacientes con CH compensada por NAFLD (del inglés Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)/NASH se ha observado una progresión a la fase descompensada, a la necesidad de trasplante hepático o al desarrollo de HCC del 12 % tras un año de seguimiento y del 45 % a 8 años de seguimiento.¹⁴

Las variables que han mostrado predecir el estado de descompensación, son la presencia de várices esofágicas, mayores puntajes Child-Pugh o MELD score, la presencia de diabetes,^{8,11} además de valores en el GPVH ≥ 10 mmHg, menores niveles de albúmina sérica,⁸ sodio sérico <134 mEq/l, niveles de colesterol <3.2 mmol/l, plaquetas <120 x 10⁹/l, y el desarrollo de HCC durante el seguimiento;⁹ existiendo un mayor riesgo de descompensación en pacientes con várices (HR: 3.5, IC 95 %: 2.3-5.3), respecto a los pacientes sin várices.⁹ De forma específica, el riesgo de desarrollo de ascitis (HR: 2.6, IC 95 %:1.6-4.4), HV (HR: 15.9, IC 95 %:5.9-42.6%), y EHC (HR: 2.5, IC 95 %:1.1-5.9%) se encuentra aumentado en pacientes en el estadio II de la CH.⁹

En pacientes con CH en la clase funcional Child-Pugh A, los niveles de albúmina, bilirrubina, Aspartato Aminotransferasa (AST), Alanina Aminotransferasa (ALT), el conteo de plaquetas, los valores de alfafetoproteína (AFP), el IMC, y la dureza hepática parecen predecir la evolución de los pacientes a la fase descompensada.^{15,16}

1.3.2.5. Supervivencia de la fase compensada

La mediana de supervivencia en pacientes con enfermedad hepática compensada se estima en 115 (IC 95 % 95-135) meses.⁷ Además, la mortalidad a 6 años en pacientes con CH compensada es mayor en aquellos con varices esofágicas sin ascitis u otra complicación (Estadio II) (45%, IC 95 %: 28-66 %) en comparación con aquellos sin varices (15 %, IC 95 % 10-21 %) (Estadio I).⁹ La incidencia de mortalidad anual relacionada a la enfermedad hepática es de 1.3% (IC 95 %: 0.6-1.19 %) en el estadio I de la fase compensada y de 5.1 % (IC 95 %: 2.6-7.6 %) en el estadio II.⁹

1.3.3. Fase descompensada

La presencia de complicaciones establece la transición a la fase descompensada de la cirrosis. En pacientes compensados sin descompensación previa clasificados en el estadio A de acuerdo con el índice de Child-Pugh, se estiman tasas de incidencia de descompensación de 0.9 %, 8.8 % y 20.7 % a uno, dos y tres años, respectivamente.¹⁵

1.3.3.1. Manifestaciones clínicas

A diferencia de la fase compensada, en la fase descompensada se presentan manifestaciones clínicas, como ascitis, EHC, y HV, a partir de valores del GPVH ≥ 10 mmHg.

1.3.3.2. Criterios de gravedad

En la fase descompensada de la CH se reconocen dos estadios (Cuadro 1).¹

Cuadro 1. Características de los estadios de la fase descompensada de la CH.

Estadio	Características	GPVH
III	Presencia de ascitis / EHC	Hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH ≥ 10 mmHg o presencia de colaterales).
IV	Hemorragia de varices	HVPG ≥ 12 mmHg.

GPVH: Gradiente de presión de la vena hepática; EHC: Encefalopatía Hepática Clínica.

La fase descompensada puede subclasificarse en una fase más grave que incluye el desarrollo recurrente de HV, ascitis refractaria, hiponatremia y síndrome hepatorenal (SHR).¹

1.3.3.3. Factores pronósticos para la fase descompensada

Algunos de los factores de riesgo para el desarrollo de la fase descompensada se han descrito en las secciones 1.3.2.2, 1.3.2.3 y 1.3.2.4. En el anexo 1 y 2 se muestran los análisis individuales de los artículos ya mencionados y de otros estudios cuyo objetivo principal difiere respecto al que se busca con este proyecto,¹⁷⁻²² pero que muestran características en asociación con el desenlace de interés para este estudio y que serán considerados factores de susceptibilidad (variables modificadoras del efecto) (Sección 8.6.3). Específicamente se han encontrado factores precipitantes de EHC (Anexo 1) y ascitis (Anexo 2).

1.3.3.4. *Desenlaces de la fase descompensada*

En la fase descompensada, pueden desarrollarse complicaciones adicionales a las consideradas dentro de las establecidas para el diagnóstico de la fase descompensada, como la hiponatremia hipervolémica, y el SHR.¹

En pacientes con CH-NAFLD/NASH que cursan la fase descompensada, el riesgo para muerte es mayor (RR:1.86, IC 95 % 1.69-2.06) en comparación a sujetos dentro de la fase compensada,¹⁴ donde los pacientes con CH descompensada muestran una mediana de supervivencia de 55 (IC 95 % 36-75) meses.⁷ Adicionalmente, en pacientes con CH y diferentes etiologías se ha reportado un HR de 3.07 (IC 95 %: 1.81-5.18) para mortalidad en pacientes descompensados respecto a los compensados.²³

1.3.3.5. *Tratamiento*

De forma profiláctica se ha propuesto el uso de betabloqueadores para evitar la HV en sujetos con CH compensada, sin embargo la reducción absoluta en el riesgo al compararlo con placebo es de 1 % tras 72 meses de seguimiento, mientras los efectos adversos son mayores en el grupo con Timolol (48 % vs 32 %, NND: 10).²⁴ Adicionalmente, en pacientes con CH compensada, el uso de un betabloqueador sobre el desarrollo de ascitis ha mostrado una reducción absoluta en la incidencia del 11%, NNT: 9.²⁵ El tratamiento de las diversas complicaciones, como la ascitis, se basa en la restricción dietética de sodio (tasa de respuesta: 9.3 %), y el uso de diferentes dosis y tipos de diuréticos (tasa de respuesta: 49.6 a 93 %), además de existir recomendaciones específicas para el tratamiento de la EHC (Anexo 3) (Consideradas en el presente estudio como variables confusoras/periféricas).²⁶⁻

1.4. Características antropométricas asociadas a la fase descompensada

De forma transversal se ha mostrado una mayor prevalencia de depleción muscular [Área muscular de brazo (cAMB): variable confusora/condicional/periférica, calculada a partir de la medida de la circunferencia media de brazo (CMB) y el pliegue cutáneo tricipital (PCT), e interpretada a partir de valores <5° percentil para edad y sexo] y de función muscular disminuida (medida por la fuerza de agarre) en pacientes con CH y algún grado de EH (Anexo 1).¹⁷ Resultados similares se encontraron en pacientes con CH que desarrollaron EHC cuando se evaluaba la presencia de sarcopenia como antecedente en su desarrollo.^{18,19}

2. ANTECEDENTES

2.1. Nutrimientos asociados a complicaciones de la cirrosis

Para evitar la recurrencia de EHC se ha propuesto el uso de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) concomitante a una dieta estándar, al compararse con una dieta estándar y un suplemento de maltodextrina, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa sobre la prevención secundaria de EHC.²⁷ Aunque no se ha reportado la tasa de respuesta de una dieta normal en proteína sobre la incidencia o reversión de la EHC, se ha observado un aumento en la síntesis y disminución en la degradación de proteína (Anexo 4).²⁸

La terapia nutricional (al menos 30 kcal/kg/día y 1 g/kg/día de proteína) ha mostrado tener un efecto sobre la reversión de encefalopatía hepática mínima (EHM) (Anexo 5) —cuya presencia incrementa el riesgo de desarrollar EHC—^{29,30} además de un consumo de fibra incrementado en 10 g respecto al consumo habitual (Anexo 6).³¹

El consumo deficiente de proteína (<0.8 g/kg/día) ha mostrado un impacto sobre la mortalidad a 12 meses en pacientes con CH en lista de espera para trasplante hepático, con una incidencia de 27.8%; mientras la incidencia en aquellos con consumo de 0.8-1.2 g/kg/día fue de 15.9%, y de 17.5% en aquellos con consumo mayor a 1.2 g/kg/día (Anexo 7).³²

Hasta la fecha, solo un estudio realizado por *Kobayashi y cols.*³³ ha tenido como objetivo identificar el efecto del consumo de AACR en la prevención de descompensación clínica en sujetos con CH-VHC compensados; sin embargo, debido a la ausencia de eventos de descompensación desarrollados en 168 semanas de seguimiento, no ha sido posible identificar el efecto de estos componentes sobre este desenlace, adicionalmente, no se especifica en dicho estudio las características de la alimentación de los participantes.³³ En pacientes con CH compensados no hay un tratamiento médico-dietético específico. De acuerdo con un consenso de expertos, los pacientes con cirrosis hepática compensada deben consumir un estimado de 32 Kcal/kg/día, considerando que los pacientes que tienen un estilo de vida sedentario. Respecto al consumo de proteína, aquellos pacientes sin desnutrición deben alcanzar, de acuerdo con este mismo consenso, un consumo de 1.2 g/kg/día, y los que presenten sarcopenia o desnutrición 1.5 g/kg/día.³⁴ Hasta ahora, el consumo máximo de proteína estudiado corresponde a 1.8 g/kg/día, asociado a un balance positivo de nitrógeno sin asociarse al desarrollo de EH.³⁵ Respecto al peso del paciente

utilizado para las recomendaciones o investigaciones, no siempre se especifica el criterio en la selección de peso (actual, seco, o ideal).

Dentro de la Evaluación Global Subjetiva(EGS)-Royal Free Hospital(RFH),³⁶ desarrollada para clasificar a pacientes con cirrosis en tres categorías excluyentes entre sí [1) buen estado de nutrición, 2) sospecha de desnutrición/desnutrición moderada o 3) desnutrición grave], se incluye la evaluación del consumo energético reportado mediante la entrevista al paciente a través del recordatorio de 24 horas correspondiente al consumo del día anterior a la evaluación, donde un consumo calórico menor a lo calculado a partir de la fórmula modificada de Harris-Benedict por Schofield para el gasto energético basal (GEB), identifica a sujetos con sospecha de desnutrición o desnutrición moderada y desnutrición grave, y cuyo pronóstico está asociado de forma negativa a la clasificación del paciente dentro de estas dos categorías.

2.2. Patrones dietarios

Aunque hay diversos factores que afectan el proceso de alimentación [Entiéndase como alimentación al: *“Conjunto de productos consumidos por un individuo con objeto de procurarse satisfacciones sensoriales y cubrir los requerimientos de su organismo. Aporta en primer lugar nutrimentos, aunque también una pequeña cantidad de sustancias variadas (de origen natural o industrial), desprovistas de valor nutritivo, pero que aumentan su aceptabilidad*].³⁷ La recomendación de la dieta [Entiéndase por dieta al *“...régimen alimenticio que se sigue diariamente”*].³⁷ por parte del personal de salud se fundamenta en las necesidades de los sujetos a quienes se les prescribe, en relación con la edad, sexo, y estado de salud o enfermedad; sin embargo, la cultura, religión, estatus socioeconómico, grado de seguridad alimentaria, y educación —además del conocimiento, sospecha o sensibilización por parte del individuo respecto a su estado de salud— condiciona la elección, adquisición, ingesta y el reporte de consumo de alimentos.^{38,39}

En diversos escenarios de la epidemiología nutricional, se ha evaluado el efecto de nutrimentos específicos de forma aislada sobre diversos desenlaces, sin embargo, los hallazgos en relación a estos componentes de la dieta como posibles agentes etiológicos o de tratamiento, no consideran: el efecto sinérgico o antagonista de los nutrimentos; como algunos componentes aparecen conjuntamente en la dieta y sus efectos no pueden separarse [por ejemplo: la evaluación del consumo de aminoácidos / proteína total y su impacto en recurrencia de EHC en pacientes con CH,²⁷ y el consumo de proteína de origen

vegetal concurrente al consumo de fibra];⁴⁰ y el efecto mínimo esperado de cada componente de la dieta sobre los desenlaces planteados.

Existen diferentes métodos para determinar patrones dietarios, incluidos el análisis por clústeres,⁴¹ el análisis de factores, el análisis de componentes principales (ACP) [métodos *a-posteriori*⁴¹] y el análisis por índices [método *a-priori*⁴²] cada uno con un enfoque diferente. En el presente proyecto se describirán el análisis por índices (Sección 9.1) y el ACP (Sección 9.2).^{43,44}

El establecimiento de un patrón permite de forma general describir una condición, reconocer cambios, hacer predicciones y elegir intervenciones, a través de la evaluación de intervenciones o identificación de conductas mediante índices clinimétricos.⁴⁵

Diversas metodologías han de considerarse en el proceso de la configuración de patrones dietarios, como:

- 1) El método de recolección de información respecto a la dieta.
- 2) La identificación de los componentes originales de la dieta.
- 3) El método de formación de los patrones.
- 4) La estabilidad de la dieta a través del tiempo.
- 5) Las variables que se asocian al consumo del patrón (variables conjugadas) y sus condicionantes basales o de cambio (variables condicionales/periféricas).

Las consideraciones anteriores se describen en las secciones 8.6, 9.1 y 9.2, con el enfoque estadístico propuesto para dar respuesta al objetivo de este proyecto de investigación.^{38,43,44,46,47}

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cirrosis hepática podría estar presente en más de un millón de mexicanos mayores de 25 años (aproximadamente en el 1 % de la población de ese grupo etario).³ El pronóstico de vida para los pacientes con CH se ve disminuido una vez que aparecen complicaciones como la ascitis, la encefalopatía hepática clínica y la hemorragia de varices.^{7,23} Se espera una incidencia anual de mortalidad de 1.3 % y 5.1 %, en pacientes compensados dentro del estadio I y II, respectivamente.⁹ Una vez que aparece alguna complicación, el riesgo anual de muerte se incrementa (RR: 1.86, I.C. 95 %:1.69-2.06) con respecto a los pacientes compensados.¹⁴ Estas condiciones suelen ser episódicas y reversibles, sin embargo, reaparecen. Puesto que las complicaciones surgen tras el aumento de la presión portal causada por los cambios en la arquitectura del hígado, se ha evaluado la eficacia del uso de beta bloqueadores como tratamiento profiláctico tentativo para la aparición de várices y el sangrado (RAR: 1.0 %), aunque no ha mostrado efecto sobre estos desenlaces, y la tasa de efectos adversos es mayor que el beneficio (Número necesario para causar daño: 7 para efectos adversos moderados-graves).²⁴ Características de la dieta han mostrado un impacto positivo en variables subrogadas de descompensación, como reversión de la encefalopatía hepática mínima.³¹ Respecto a la dieta de los pacientes compensados, solo existen recomendaciones elaboradas por expertos, sin haberse validado en relación a un fin específico,³⁴ como la prevención de la aparición de complicaciones.

4. JUSTIFICACIÓN

La incidencia anual de descompensación en pacientes con cirrosis es de 3.5 % y 8.4 % en aquellos que no presentan várices esofágicas y en pacientes dentro del estadio II, respectivamente,⁹ siendo la ascitis la complicación que se desarrolla con mayor frecuencia, en el 51-73 % de los pacientes.^{7,11} Se ha estudiado la implicación del estado nutricional en la supervivencia de los pacientes con cirrosis además de su asociación a estadios específicos de la enfermedad;^{12,17-19} y el consumo deficiente de proteína (<0.8 g/kg/día) en pacientes en lista de espera para trasplante hepático se ha asociado a una mayor mortalidad anual respecto a aquellos sujetos con consumo de 0.8-1.2 g/kg/día y >1.2 g/kg/día, con una diferencia absoluta de 11.9% y 10.3%, respectivamente; considerando una incidencia de muerte de 27.8 % en aquellos con menor consumo proteico (RR:1.8, IC 95% 1.2-2.7; riesgo ajustado).³² En pacientes con EHM que han recibido terapia nutricional y consumido 30-35 kcal/kg/día, 1-1.5 g/kg/día de proteína y 2 g/día de sal/día, al compararse con pacientes sin tratamiento nutricional, la reversión de EHM tras 6 meses de seguimiento considerando un análisis por protocolo mostró una ganancia absoluta de 48%, considerando una tasa de respuesta de 22.8% en el grupo sin tratamiento.³⁰

Puesto que existe colinealidad entre nutrientes o grupos de alimentos, se han considerado diferentes formas de analizar en conjunto los diversos componentes de la dieta —con el fin de inferir cual es el comportamiento de diversos grupos de personas que permita un entendimiento conceptual de la práctica dietética humana— dichos análisis podrían resultar de utilidad para implementar nuevas políticas de prevención o terapia en subgrupos específicos; entre ellos los pacientes con CH compensada, en quienes se desconoce si características específicas de la dieta, o del estado nutricional del paciente, contribuyen al desarrollo de complicaciones. La identificación de patrones de dieta modificables o ajustables podría utilizarse en el tratamiento profiláctico de descompensación. En la actualidad, el tratamiento de los pacientes se fundamenta en la complicación específica que se presente, y no existe un tratamiento médico-dietético específico para los pacientes con CH compensada.

4.1. Búsqueda sistemática

A través de diferentes búsquedas (con ayuda del acrónimo PICO) se intentó responder a la pregunta de investigación planteada en este proyecto, ya fuera al incluir como desenlace la descompensación clínica de la cirrosis o la aparición de cada una de las complicaciones de la enfermedad. Se incluyeron en diferentes combinaciones con los términos MeSH “Liver

cirrhosis”, “cirrhosis”, “dietary patterns”, “diet”, “anthropometric”, “dietetic” “predictor”, “impact”, “stimated”, “decompensation”, “ascites”, “hepatic encephalopathy”, “variceal bleeding”.

No se encontró respuesta a la pregunta planteada, pero de las diferentes búsquedas se obtuvieron investigaciones incluidas en secciones anteriores.

Última actualización: 26 de octubre de 2024.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

- Estimar la asociación entre los patrones de dieta —derivados *a-priori* y *a-posteriori*— y la descompensación clínica —como desenlace dependiente del tiempo— de pacientes con cirrosis hepática sin descompensación previa.

5.2. Objetivos específicos

- Identificar un patrón de dieta mediante la formación un índice de consumo de proteína, energía, fibra y sodio (patrón *a-priori*) en una población compuesta por pacientes con cirrosis hepática compensada.
- Identificar patrones de dieta a través del análisis de componentes principales (patrón *a-posteriori*) en una población compuesta por pacientes con cirrosis hepática compensada.
- Identificar la correlación entre el patrón de dieta establecido mediante el método *a-priori*, y los patrones dietarios derivados del método *a-posteriori*.
- Identificar la asociación entre los patrones de dieta —derivados *a-priori* y *a-posteriori*— y la descompensación clínica de la cirrosis hepática.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre los patrones de dieta y la descompensación clínica de pacientes con cirrosis hepática sin descompensación previa?

7. HIPÓTESIS

Debido a que las hipótesis se plantearon *a-priori*, en la redacción se mantienen los verbos en presente:

- **General:** Existe una asociación entre los patrones de dieta y la descompensación clínica en pacientes con cirrosis (diferencia relativa 80%).
- **Específica 1:** Se identifica un patrón de dieta (que se asocia con la incidencia de descompensación clínica de pacientes con cirrosis compensada) dado por un consumo de proteína, energía, sodio y fibra, a partir de la ingesta de nutrientes que se relacionen entre sí (patrón *a-priori*).
- **Específica 2:** Se identifican diferentes patrones de dieta (que se asocian con la incidencia de descompensación clínica de pacientes con cirrosis compensada) dado un consumo de proteína, energía, sodio y fibra, a partir de la ingesta de alimentos que se relacionen entre sí, buscando una explicación de la varianza cercana al 40% (patrón *a-posteriori*).

8. MÉTODOS

8.1. Diseño de estudio

Cohorte retroprolectiva, abierta

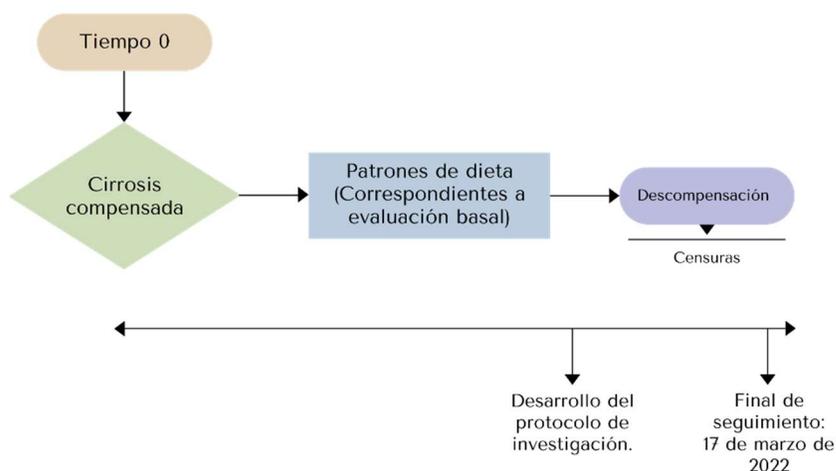


Figura 1. Diagrama de estudio

Tiempo 0: Corresponde a la primera visita de los participantes al Servicio de Gastroenterología del Hospital del Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido entre el 20 de febrero de 2017 y el 17 de marzo de 2020. En ese momento, los participantes se encontraban en la fase compensada de la cirrosis hepática.

Patrones de dieta: La información correspondiente a los patrones de dieta se tomó en la visita correspondiente al tiempo 0, cuando los participantes no recibían indicaciones dietéticas específicas para fines de investigación [Los participantes originalmente fueron incluidos en una cohorte que buscaba identificar la incidencia de encefalopatía hepática mínima (EHM), con evaluaciones cada 6 meses].

Descompensación: Corresponde al tiempo en el que se desarrolló del primer episodio de descompensación clínica (ascitis, EHC, o hemorragia de varices) a partir del tiempo 0.

Censuras: Los participantes fueron censurados si durante la fase compensada de la CH se les diagnosticaba con HCC, si no completaban un seguimiento debido al corte en el seguimiento establecido para el 17 de marzo de 2022 (lo que permitía un seguimiento máximo de 2 años para quienes ingresaron a la cohorte en marzo del 2020, lo que se considera una exclusión por tiempo calendario), o si perdían seguimiento por otras interrupciones.

8.2. Población de estudio

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática compensada, asistentes al Servicio de Gastroenterología del Hospital del Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI que aceptaron previamente participar en un estudio, cuyo propósito fue identificar la incidencia de Encefalopatía Hepática Mínima (R-2014-785-007), mediante la firma de consentimiento informado (Anexo 8). El reclutamiento de pacientes se inició el 20 de febrero de 2017 y concluyó el 17 de marzo de 2020. A todos se les realizó una historia clínica nutricional (Anexo 9), que incluía un recordatorio de 24 horas de 5 pasos, la entrevista respecto a la dieta se realizó por nutriólogas entrenadas y especializadas el día de la evaluación.

8.3. Tamaño de muestra

Para el cálculo de tamaño de muestra se consideró lo siguiente:

8.3.1. Análisis bivariado (Kaplan-Meier)

Determinación de número de eventos: Dado que no existen datos respecto a componentes de la dieta en asociación al desenlace de interés, se utilizaron datos previamente descritos considerando un RR:1.8, ajustado para mortalidad en sujetos con consumo muy bajo de proteína.³²

$$m = \frac{4(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{\theta^2}$$

Donde:

$Z_{\alpha/2}$: -1.96

Z_{β} : -0.842

θ : $\ln(\text{HR})$, dado que $\text{HR} = \exp(\theta)$

HR*: 1.8 = 91 eventos

*No existen estudios parecidos que reporten una medida de asociación correspondiente con el Hazard Ratio para el desenlace propuesto, se utilizó una medida de riesgo relativo previamente reportado para mortalidad, bajo el supuesto de que las pruebas estadísticas diseñadas para identificar diferencias entre dos o más grupos respecto a la incidencia de

desenlaces dependientes del tiempo se calculan a partir de las sumatorias de riesgos relativos para cada grupo de cada uno de los periodos, sean variables o fijos⁴⁴.

Número total de sujetos:

$$n = \frac{m}{\bar{F}(a + f)}$$

$$n = \frac{91}{0.869} = 105$$

Donde:

a: primeros años (2 años), se estimó dado el periodo de reclutamiento de los pacientes (último día de inclusión: 17 de marzo de 2020), estableciendo una fecha que correspondía a 2 años posteriores en el tiempo (17 de marzo de 2022).

f: años adicionales (3 años), la inclusión de pacientes inició en febrero de 2017, se estimó podría haber pacientes con 5 años de seguimiento.

$$\bar{F}(a + f) = 1 - \frac{1}{6} [\bar{S}(f) + 4\bar{S}(0.5a + f) + \bar{S}(a + f)]$$

$$\bar{S}(t) = \pi \times \hat{S}_0(t) + (1 - \pi) \times \hat{S}_1(t)$$

$$\bar{S}(3) = 0.50 \times 0.24 + (0.50) \times 0.077 = 0.1585$$

$$\bar{S}(4) = 0.50 \times 0.32 + (0.50) \times 0.129 = 0.12245$$

$$\bar{S}(5) = 0.50 \times 0.40 + (0.50) \times 0.192 = 0.296$$

π : proporción de sujetos en el grupo expuesto (50%).

$$\hat{S}_1(t) = [\hat{S}_0(t)]^{exp(\theta)}$$

$$\hat{S}_1(3) = 24\% (0.24) = [0.24]^{1.8} = 0.077$$

$$\hat{S}_1(4) = 32\% (0.32) = [0.32]^{1.8} = 0.129$$

$$\hat{S}_1(5) = 40\% (0.40) = [0.40]^{1.8} = 0.192$$

$$\bar{F}(a + f = 5 \text{ años}) = 0.869$$

Se consideró una tasa anual de descompensación de 8.0%⁹ (sujetos con el desenlace), por ello se esperaba una incidencia de 24% a tres años, 32% a cuatro años, y 40% a cinco

años, además de una proporción de exposición de 33% a una menor ingesta de proteína, o menor/mayor apego a un determinado patrón de dieta. El cálculo de muestra para este análisis bivariado se fundamentó en que existirían ingestas extremas (menor, mayor) y un comportamiento intermedio, por ello una exposición aproximada de 33% fue considerada.

Numero de censuras: En este escenario, donde se debía incluir a 105 sujetos, se adicionó el 20% (21 sujetos), por lo que se requerían 126 sujetos para el análisis de Kaplan-Meier, y la prueba de Log-rank o prueba generalizada de Wilcoxon.

8.3.2. Análisis multivariable

De acuerdo con los estudios descritos en las secciones 1.3 y 1.4, considerando adicionalmente la maniobra principal (patrón de dieta), se deberían incluir en los modelos estadísticos hasta 14 variables para el ajuste multivariable (Anexo 10) al seleccionar como desenlace la descompensación clínica (aparición de cualquier complicación: primer episodio de ascitis, encefalopatía, o hemorragia de varices). Puesto que al menos en el análisis bivariado de los artículos que los reportaban mostraron una relación con la descompensación.

Para mantener la estabilidad de los datos durante el análisis multivariable (análisis de regresión de Cox), se estimó un cálculo de tamaño de muestra de acuerdo con el número de eventos por variable:

$$n = 10 * (k + 1)$$

Donde:

K= número de variables incluidas en el modelo (Anexo 10), donde se incluirían tentativamente un mínimo de seis y hasta 14 variables.

Por lo que:

Tamaño de muestra mínimo de sujetos con el desenlace:

$$n = 10 * (6 + 1)$$

$$n = 70$$

Tamaño de muestra máximo de sujetos con el desenlace:

$$n = 10 * (14 + 1)$$

$$n = 150$$

Se esperaba una descompensación del 24% de los pacientes a tres años (menor de los grupos), se debería contar con una muestra mínima de 292 pacientes y una máxima de 625.

Debido a que se seleccionaron sujetos de un estudio primario, excluyendo a los sujetos que no cumplían criterios de selección, el tamaño de muestra de 292 participantes no fue posible; por ello se planteó calcular poder estadístico para las asociaciones identificadas.

8.4. Descripción general del estudio

Pacientes con CH fueron invitados a realizar unas pruebas psicométricas para evaluar la presencia de EHM, quienes se incluían en el estudio primario tras firmar un consentimiento informado para permitir evaluar periódicamente su estado mental, nutricional, y clínico en diferentes visitas. Del 20 de febrero del 2017 al 17 de marzo de 2020, se incluyeron 252 pacientes con las siguientes características.

8.4.1. Criterios de selección del estudio primario

- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología, excepto consumo de alcohol.
- Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).
- Hombres y mujeres entre 18 y 75 años.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

8.4.2. Criterios de exclusión del estudio primario

- Historia reciente de abuso en el consumo de alcohol, o drogas (menor a seis semanas).
- Analfabetismo (por la incapacidad de realizar las pruebas psicométricas con las que se establecía el diagnóstico de EHM, la requerir conocimiento de letras y números).
- Antecedentes de EHC.
- Consumo de medicamentos psicotrópicos (benzodiacepinas, antiepilépticos).
- Estar bajo tratamiento para la EH (lactulosa, lactitol, rifaximina, neomicina, metronidazol, o suplementos con fibra).
- Antecedente de enfermedad renal crónica (ERC) (creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl), o insuficiencia cardíaca (NYHA >2: marcada limitación para realizar actividad física).
- Pacientes con hemorragia gastrointestinal.
- Antecedente de desórdenes neurológicos o psiquiátricos que afecten la habilidad para desarrollar las pruebas neuropsicológicas.
- Diagnóstico de cáncer de hígado.
- Pacientes con trastornos oftalmológicos no tratados.
- Consumo reciente de antibióticos (menor a 6 semanas)
- Hiponatremia

8.4.3. Criterios de exclusión adicionales

- Pacientes con antecedente de ascitis, o hemorragia de varices.

8.5. Recolección de la información

La información de los pacientes fue recabada en expedientes individuales (Anexo 9) en cada visita de forma prolectiva. Sin embargo, el momento de la aparición del desenlace planteado (primer episodio de descompensación) en este estudio no fue una variable que se consideró durante el seguimiento, se revisaron expedientes y archivos electrónicos de los diferentes centros de atención médica del paciente, y se mantuvo contacto con los pacientes vía telefónica en búsqueda del primer registro de descompensación [descompensación por cualquier complicación (ascitis, encefalopatía, hemorragia de varices)], los datos tanto de la descompensación como de variables conjugadas, y de cambio se registraron en un formato de recolección de datos (Anexo 11).

A pesar de que en la evaluación basal del proyecto primario se cuestionaba al paciente respecto al desarrollo previo a la inclusión de episodios de descompensación (ascitis, EHC, HV), para evitar errores en el **ensamble de la población, el investigador 1** se encargó de confirmar en los datos del expediente electrónico que los participantes no habían presentado ningún evento de descompensación en el momento de la evaluación basal del proyecto original.

Para disminuir el **sesgo de susceptibilidad**, los pacientes que presentaban EHM en la primera visita no se incluyeron, aunque se incluyeron pacientes del estadio I y II de la CH.

- El **investigador 2** se encargó de realizar el análisis de dieta y de construir la base de datos de forma exclusiva con esta información asignando un folio individual a los pacientes; así se simulaba el cegamiento de la maniobra observacional.
- El **investigador 1**, buscó en cada expediente de la investigación original y archivos electrónicos (notas médicas, resultados de laboratorio, ultrasonido, censos de hospitalización) en visitas posteriores a la visita basal y documentó en las hojas de recolección de datos las variables de cambio (tratamiento médico) hasta identificar el primer evento de descompensación, así como variables de exclusión (desarrollo de hepatocarcinoma); toda esta fase de búsqueda se llevó a cabo de forma cegada de la maniobra, el investigador contaba con la información necesaria para la búsqueda de la información de cada paciente, pero no tenía acceso a la información de los pacientes respecto a la exposición de la dieta.

8.6. Variables de estudio

8.6.1. Variable dependiente

- Descompensación clínica¹

Definición conceptual: Estado de descompensación (sintomático) del paciente con insuficiencia hepática.

Definición operacional: Presencia de cualquier complicación: ascitis, encefalopatía hepática o hemorragia de varices.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: Presente, ausente

- Ascitis⁴⁸

Definición conceptual: Presencia o ausencia de retención de líquido en la cavidad peritoneal.

Definición operacional: Presencia de cualquier grado de ascitis, no complicada, de acuerdo con las características y juicios emitidos gracias a mediciones de ultrasonido, y la exploración física para la clasificación de distensión abdominal.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: Presente, ausente

- Encefalopatía hepática clínica⁴⁹

Definición conceptual: Síndrome neuropsiquiátrico asociado a la presencia de enfermedad hepática.

Definición operacional: Presencia de síntomas neurológicos que incluyen desde síntomas leves como falta trivial de conciencia, euforia o ansiedad, letargia, apatía; hasta síntomas avanzados como comportamiento inadecuado, confusión, desorientación grave, o coma.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: Presente, ausente

- Hemorragia de varices⁵⁰

Definición conceptual: Episodio de sangrado a causa de hipertensión portal y várices esofágicas.

Definición operacional: Presencia de melena o hematemesis.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: Presente, ausente

8.6.2. Exposición: Patrón dietario

- Patrón *a-priori*

Definición conceptual: características de la dieta que identifican de forma multicategórica el comportamiento de la ingesta de nutrimentos.

Definición operacional: Categorización a partir del consumo en conjunto de energía*, proteína†, fibra‡, carbohidratos§, lípidos¶ y sodio**.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Categoría I, II, III

**Energía*: El consumo de energía se estimó a partir de la fórmula de Harris-Benedict modificada por Schofield, dada la dificultad para alcanzar una ingesta perfecta a partir del cálculo, se clasificó el consumo como “adecuado” cuando era igual a lo calculado $\pm 10\%$, es decir cuando el consumo correspondía al 90-110 % de lo calculado, se identificó un consumo $< 90\%$, y mayor a 110 %.

†*Proteína*: Se considero “adecuado” cuando de acuerdo con el peso seco del paciente³⁶ se consumía 0.8-1.8 g/kg/d de proteína, considerando la recomendación mínima óptima y la máxima recomendada de acuerdo con guías de tratamiento para pacientes con cirrosis hepática;^{29,30,32,35} se identificó la ingesta < 0.8 g/kg/d y > 1.8 g/kg/d de proteína.

‡*Fibra*: Se considero “adecuado” cuando la ingesta diaria era igual o mayor a 25 g, una ingesta menor se consideró insuficiente.^{31,51}

§*Carbohidratos*: Se considero “adecuado” cuando de acuerdo con la estimación del consumo energético, el consumo de hidratos de carbono aportaba 44-60 % de las kilocalorías estimadas.⁵¹

¶*Lípidos*: Se considero “adecuado” cuando de acuerdo con la estimación del consumo energético, el porcentaje de grasa se encontraba entre 20-33 %, una ingesta menor a 20 % se identificó como tal, así como un consumo $> 33\%$.⁵¹

***Sodio*: Se considero “adecuada” la ingesta diaria que correspondía a < 2 g, un consumo igual o mayor a 2 g se identificó de esa forma.²⁶

- Patrón *a-posteriori* (Puntaje del factor)

Definición conceptual: características de la dieta en relación con la covarianza que existe entre múltiples componentes (grupos de alimentos), que en conjunto forman un constructo de comportamiento de dieta.

Definición operacional: Puntaje obtenido mediante la identificación de componentes de la dieta, su covarianza, factor loadings, eigenvalues e interpretación gráfica.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Continua

Unidad de medición: Puntos

- Factore score (Agrupación)

Definición conceptual: características de la dieta en relación con la covarianza que existe entre múltiples componentes (grupos de alimentos), que en conjunto forman un constructo de comportamiento de dieta.

Definición operacional: Puntaje obtenido mediante la identificación de componentes de la dieta, su covarianza, factor loadings, eigenvalues e interpretación gráfica [Patrón inflamatorio, Patrón mexicano moderno, Patrón occidental, Patrón regular, Patrón básico actual, Patrón básico actual II].

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Ordinal

Unidad de medición: Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅ (Quintiles de consumo)

8.6.3. Factores de susceptibilidad (Variables modificadoras del efecto)

- Edad

Definición conceptual: Edad del individuo en función al tiempo transcurrido desde el nacimiento.

Definición operacional: Años cumplidos al momento de la inclusión en el estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Discreta

Unidad de medición: Años

- Sexo

Definición conceptual: Distinción biológica que clasifica a las personas en hombres y mujeres.

Definición operacional: Definido a partir de caracteres sexuales biológicos, tales como los órganos reproductivos que distinguen a los machos y hembras de la especie.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: Hombre, mujer

- Tiempo desde el diagnóstico de cirrosis

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de cirrosis hepática y el ingreso al estudio.

Definición operacional: Años transcurridos desde el momento del diagnóstico de cirrosis y el momento de la primera entrevista al paciente.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: 0-10 años, >10 años.

- Etiología de la cirrosis

Definición conceptual: Causa conocida de la enfermedad hepática crónica.

Definición operacional: 1) Cirrosis hepática por virus B o C: Establecida a través de pruebas serológicas [presencia de anticuerpos para virus C (con/sin tratamiento previo) y antígeno de superficie para virus B]. 2) Cirrosis hepática criptogénica: Incluye a pacientes cuya causa de cirrosis no es identificada. 3) Colangitis Biliar Primaria: Establecida tras el aumento de concentraciones de anticuerpos antimitocondriales en suero, ecografía, hepatograma o biopsia hepática confirmatoria. 4) Cirrosis hepática por consumo excesivo de alcohol [Diagnóstico tras la ingesta diaria de alcohol >80 g en hombres y >60 g en mujeres en un periodo de por lo menos 5 años y los resultados sean negativos para marcadores metabólicos, autoinmunes y virales]. 5) Cirrosis hepática por hepatitis autoinmune: Establecida por medio de marcadores de autoinmunidad específicos (anticuerpos antinucleares, antimicrosomales de hígado y riñón o anticuerpos anti-músculo liso). 6) Otras causas: Se clasificó para los pacientes con colangitis biliar secundaria, síndrome de sobreposición entre colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune, atresia de vías biliares, coinfección VHC-CHB, fármacos, e hígado graso no alcohólico.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Virus C, otras.

- Varices esofágicas⁵⁰

Definición conceptual: Presencia de varices esofágicas asociadas a hipertensión portal.

Definición operacional: Identificación de varices esofágicas a través de panendoscopia.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: Presente, ausente

- Edema

Definición conceptual: Retención hídrica en miembros inferiores o, retención generalizada.

Definición operacional: Retención hídrica de acuerdo con cuatro grados (Tobillo, rodilla, raíz de la pierna, anasarca).

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Ordinal

Unidad de medición: +/++++, ++/++++, +++/++++, ++++/++++

- Índice de Child-Pugh²³

Definición conceptual: Clasificación que identifica la capacidad de la función hepática.

Definición operacional: Puntaje que clasifica en una categoría correspondiente a la función hepática a partir de valores de INR, bilirrubina total, albúmina sérica, grado de ascitis y encefalopatía hepática.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Ordinal

Unidad de medición: A, B, C

- MELD score/MELD-Na²³

Definición conceptual: Puntaje que identifica la probabilidad de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática

Definición operacional: Puntaje calculado a partir de los niveles de creatinina sérica, bilirrubina e INR, en el caso del MELD-Na se adiciona el sodio en suero.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: <9 puntos, 10-19 puntos

- Sodio en suero

Definición conceptual: Niveles séricos disminuidos de sodio expresados en mEq/l.

Definición operacional: Valores séricos de sodio menores a 140 mEq/l.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: <140 mEq/l, ≥140 mEq/l

- Plaquetas

Definición conceptual: Niveles de plaquetas en la sangre.

Definición operacional: Valores de plaquetas expresados en unidades por microlitro.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: <120 (10⁹ L), ≥120 (10⁹ L)⁹.

- Diabetes mellitus

Definición conceptual: Grupo de enfermedades caracterizado por un metabolismo anormal de la glucosa.

Definición operacional: Glucosa plasmática en ayuno ≥126 mg/dl, o diagnóstico conocido previamente por el participante.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Presente, ausente

- Hipertensión arterial

Definición conceptual: Condición crónica caracterizada por una elevación persistente de la presión sistólica y/o diastólica en las arterias.

Definición operacional: Definida como una presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Presente, ausente

8.6.4. Maniobras Conjugadas y condicionales (Variables confusoras)

- Furosemida

Definición conceptual: Diurético de asa.

Definición operacional: Prescripción médica de diurético.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: Positivo, negativo

- Espironolactona

Definición conceptual: Diurético ahorrador de potasio.

Definición operacional: Prescripción médica de diurético.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: Positivo, negativo

- Beta-bloqueador no selectivo (Propranolol)

Definición conceptual: Medicamento antagonista de receptores beta adrenérgicos.

Definición operacional: Prescripción médica de beta bloqueador durante seguimiento.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: Positivo, negativo

- Pérdidas durante seguimiento

Definición conceptual: Situación en la cual un participante de la investigación no completa el seguimiento estipulado,

Definición operacional: Identificación de pérdida de información de participantes debido a tiempo de seguimiento insuficiente.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: No, Sí

8.6.5. Maniobras periféricas (Variables confusoras)

- Depleción muscular

Definición conceptual: Disminución de tejido muscular respecto a lo normal para edad y sexo en población mexicana.

Definición operacional: Valores <5° percentil para edad y sexo a partir de calores calculados para el área media muscular de brazo (cAMB).

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: Depleción muscular presente, Depleción muscular ausente

- Fuerza de agarre

Definición conceptual: Componente que refleja la funcionalidad del músculo a través de la fuerza muscular estática máxima.

Definición operacional: Fuerza aplicada a través de la presión manual, se calcula a partir del promedio de 3 mediciones en la mano no dominante con el dinamómetro análogo (Takei, Japón)

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Continua

Unidad de medición: Kilogramos

- Índice de masa corporal

Definición conceptual: Peso en kilogramos entre la estatura en metros cuadrados.

Definición operacional: Cálculo realizado con el peso ajustado de acuerdo con el grado de edema presente.

Tipo de variable: Cualitativa (Los valores cuantitativos se utilizan adicionalmente)

Escala: Ordinal

Unidad de medición: Bajo peso, peso normal, sobrepeso, obesidad

- Proteínas totales de la dieta

Definición conceptual: Macronutrientes esenciales que se encuentran en los alimentos y están compuestas por aminoácidos.

Definición operacional: Ingesta reportada de proteínas (de todas las fuentes) a través del recordatorio de 24 de horas de 5 pasos del día previo a la entrevista, reporte en gramos por día.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Continua

Unidad de medición: g/d

- Proteínas de la dieta ajustadas al peso corporal

Definición conceptual: Macronutrientes esenciales que se encuentran en los alimentos y están compuestas por aminoácidos.

Definición operacional: Ingesta reportada de proteínas (de todas las fuentes) a través del recordatorio de 24 de horas de 5 pasos del día previo a la entrevista, reporte en gramos por día ajustado al peso seco del paciente [se dividió el total de proteína consumida en gramos entre el peso (seco) en kilogramos del paciente].

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Continua

Unidad de medición: g/kg de peso seco/d

- Proteínas (% del GEB)

Definición conceptual: Macronutrientes esenciales que se encuentran en los alimentos y están compuestas por aminoácidos.

Definición operacional: Ingesta reportada de proteínas (de todas las fuentes) a través del recordatorio de 24 de horas de 5 pasos del día previo a la entrevista, reporte en gramos por día ajustado al gasto energético basal (GEB) del paciente [se consideró el consumo de kilocalorías de proteína en relación con el GEB calculado para cada paciente de acuerdo con la fórmula de Harris-Benedict modificada de Schofield].

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Continua

Unidad de medición: % del GEB

- Kilocalorías totales

Definición conceptual: Medida de la energía que los alimentos proporcionan al cuerpo a través de la alimentación y metabolismo de estos.

Definición operacional: Ingesta reportada de energía a través del recordatorio 24 de horas de 5 pasos del día previo a la entrevista, reporte en kilocalorías por día.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Continua

Unidad de medición: Kilocalorías/día

- Kilocalorías ajustadas al peso

Definición conceptual: Medida de la energía que los alimentos proporcionan al cuerpo a través de la alimentación y metabolismo de estos.

Definición operacional: Ingesta reportada de energía a través del recordatorio de 24 de horas de 5 pasos del día previo a la entrevista, reporte en kilocalorías por día ajustado al peso seco del paciente [se dividió el total de energía consumida entre el peso (seco) en kilogramos del paciente].

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Continua

Unidad de medición: Kilocalorías/kg de peso seco/día

- Adecuación de consumo de energía

Definición conceptual: Medida de la energía que los alimentos proporcionan al cuerpo a través de la alimentación y metabolismo de estos.

Definición operacional: Ingesta reportada de energía a través del recordatorio de 24 de horas de 5 pasos del día previo a la entrevista, reporte en kilocalorías por día ajustado al gasto energético basal (GEB) del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Ordinal

Unidad de medición: <90% del GEB, 90-110% del GEB, >110% del GEB

- Hidratos de carbono (% del GEB)

Definición conceptual: Macronutrientes que constituyen una fuente principal de energía en la dieta humana.

Definición operacional: Ingesta reportada de hidratos de carbono a través del recordatorio de 24 de horas de 5 pasos del día previo a la entrevista, reporte en gramos por día ajustado al gasto energético basal (GEB) del paciente (se consideró además el consumo en un intervalo aceptable para pacientes con cirrosis de hidratos de carbono).

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: ordinal

Unidad de medición: <45% del GEB, 45-60% del GEB, >60% del GEB

- Fibra dietaria

Definición conceptual: Tipo de carbohidrato que el cuerpo humano no puede digerir.

Definición operacional: Ingesta reportada de fibra a través del recordatorio de 24 de horas de 5 pasos del día previo a la entrevista, reporte en gramos por día.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Continua

Unidad de medición: g/día

- Sodio dietario

Definición conceptual: Mineral esencial y electrolito que desempeña un papel crucial en la regulación del equilibrio de líquidos, la transmisión de impulsos nerviosos y la contracción muscular.

Definición operacional: Ingesta reportada de fibra a través del recordatorio de 24 de horas de 5 pasos del día previo a la entrevista, reporte en gramos por día (adicionalmente a la escala dicotómica, se describe como variable cuantitativa).

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: < 2 g/d, ≥2 g/día

- Vitaminas y minerales

Definición conceptual: Sustancias que recomiendan para asegurar una ingesta adecuada de nutrientes esenciales que pueden no ser obtenidos en cantidades suficientes a través de la dieta regular.

Definición operacional: Incluye el reporte de consumo de al menos uno de los siguientes [Complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, folato, cobalamina) / ácido fólico / vitamina B / calcio / polivitaminas / sulfato ferroso / vitamina D o análogos (calcitriol o colecalciferol) / vitamina C / sulfato de magnesio].

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: No, Sí

- Suplemento

Definición conceptual: Suplemento proteico derivado de la caseína.

Definición operacional: Reporte de consumo realizado por el paciente a través del recordatorio de 24 de horas de 5 pasos del día previo a la entrevista, aunque se cuestionaba a los participantes por diversos tipos de suplementos, todos los participantes que consumían alguno reportaron ingesta de caseinato de calcio.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: No, caseinato de calcio

9. FORMACIÓN DEL PATRÓN DE DIETA

9.1. Patrón *a-priori*

Actualmente se ha explorado el posible efecto de diferentes componentes de la dieta, específicamente nutrimentos, en relación con la reversión de complicaciones no específicas de la fase descompensada de la CH, como la EHM,^{29-31,52} al tratamiento de la fase descompensada y la mortalidad.^{27,28,32,48}

Para la formación del índice se exploró la relación de categorías de ingesta de nutrimentos y la descompensación de la enfermedad, aquellos nutrimentos que se relacionaban con el desenlace se incluyeron en una variable compuesta a partir de aquellas características que de forma bivariada mostraron una asociación con el desarrollo de descompensación considerando un valor de $p < 0.05$, además del juicio clínico. Con el fin de simplificar la complejidad del modelaje estadístico, se redujo el número de variables a incluir utilizando solamente aquellas que diferenciaban mejor a los pacientes con desarrollo de descompensación de los compensados. Se formaron clústeres considerando las diferencias estadísticas entre las multicategorías de la estratificación, además de considerar la diferencia entre gradientes (doble gradiente) entre estas subcategorías a partir de decisiones clínicas, para construir categorías que conservaran homogeneidad entre las uniones de cada subgrupo y se diferenciaron de otras uniones.

9.1.1. Descripción del análisis de consolidación conjunta

El análisis de consolidación conjunta es un método multivariable de estratificación multicategoría que se centra en combinar completamente las variables para asegurar una homogeneidad tanto sustancial como estadística. Este enfoque evita la formación de categorías heterogéneas al consolidar todas las categorías de cada variable, sin dejar elementos "remanentes" que puedan luego integrarse en combinaciones incongruentes, como ocurre en métodos multicategoría alternativos (p. ej., secuestro secuencial y partición recursiva). A diferencia de otros enfoques, el proceso de consolidación conjunta incluye cada variable en su totalidad en cada etapa del análisis, buscando reducir el número de variables mediante la creación de variables compuestas que contienen categorías constitutivas multivariadas, en lugar de simplemente aislar o agregar categorías.

En el análisis se estima una variable de desenlace —formación de un índice compuesto— a partir de la combinación del efecto individual (gradiente de riesgo/prevalencia/incidencia) de al menos dos variables categóricas para crear un nuevo resultado (gradiente de

riesgo/prevalencia/incidencia), que puede conservar la dirección del efecto de cada variable sobre el desenlace o modificar su impacto y dirección tras la interacción de dichas variables. Una de sus principales aplicaciones es la reducción de variables —entiéndase como reducción al proceso que busca reducir el número de variables o categorías para mejorar el entendimiento del fenómeno— evitando la multiplicidad e inclusión de variables en los modelos que podrían causar complejidad en la interpretación de los resultados.

En este tipo de análisis se puede observar la modificación en la dirección y asociación dentro de cada subgrupo formado a partir de las categorías originales de las variables, o confirmar la tendencia vista en el análisis bivariado para cada variable incluida en el análisis.

Al realizar la consolidación, se observan los nuevos gradientes formados a partir del efecto interactivo de las variables propuestas sobre el desenlace (dicotómico). Los nuevos gradientes formados permiten la consolidación conjunta entre subcategorías similares, se considera la homogeneidad biológica y estadística para evitar la formación de categorías (clústeres) heterogéneas, donde cada clúster se forma en base a reglas de decisión que dependen principalmente de la coherencia biológica/clínica.

El proceso para realizar el análisis inicia al examinar todas las posibles variables que impactan en el desenlace en tablas de 2x2 (Paso 1).

Posteriormente se seleccionan aquellas variables que se asocian al desenlace de forma individual biológica/clínica o estadísticamente (Paso 2).

El proceso práctico del análisis consiste en crear tablas de contingencia donde se incluyen tres variables (simples o compuestas), dos de ellas son seleccionadas a partir de la asociación que tienen en el desenlace, la cual es la tercera variable incluida (Paso 3). En este proyecto el desenlace que se buscó fue el desarrollo de complicaciones en pacientes con cirrosis originalmente compensados; se pondrá como ejemplo la siguiente consolidación para ver la interacción entre el consumo de proteína, la presencia de varices esofágicas y el desarrollo de cualquier complicación (Cuadro 2) (El proceso en software estadístico SPSS versión 25.0 se muestra en el anexo 12).

La formación del cuadro 2, corresponde al paso 4 del proceso. En la parte superior de la tabla (primera fila), se observa la variable “**Varices esofágicas**” dividida en dos categorías (Ausentes, presentes), en la primera columna se observa la variable “**Proteína kg/d**”, dividida en las categorías 0.8-1.8 g/kg/d (consumo adecuado), <0.8 g/kg/d, y >1.8 g/kg/d. En la quinta fila se observa el gradiente de desarrollo de complicaciones de la cirrosis correspondiente a cada categoría de la variable “**Varices esofágicas**” [9.37% de incidencia en los sujetos sin varices, y 25.20% para sujetos con varices], en la cuarta columna se observan los gradientes para las categorías de la variable “**Proteína kg/d**” [16.84%, 18.98%, 46.15%], estos gradientes corresponden a los resultados del análisis bivariado entre cada variable y el desarrollo de complicaciones.

Cuadro 2. Ejemplo de análisis de consolidación conjunta: consumo de proteína-varices esofágicas (parte 1).

Varices esofágicas			
Proteína g/kg/d	Ausentes (n=64)	Presentes (n=123)	Gradiente (Proteína) A
			16.84%-46.15% p=0.035
0.8-1.8 (n=95)	3/38 (7.9)	13/57 (22.8)	16/95 (16.8%)
<0.8 (n=79)	3/23 (13.0)	12/56 (21.4)	15/79 (18.9%)
>1.8 (n=13)	0/3 (0.0)	6/10 (60.0)	6/13 (46.2%)
Gradiente B (VE)			
9.37%-25.20%	6/64 (9.4%)	31/123 (25.2%)	37/187 (19.8%)
p=0.009			

Los números en las casillas interiores representan los casos de sujetos descompensados (numerador) dentro de cada subgrupo de pacientes en riesgo (denominador). El denominador corresponde al número total de pacientes con ambas características, es decir había un total de 38 pacientes sin varices esofágicas, con un consumo entre 0.8-1.8 g/kg/d de proteína. Dentro de ese subgrupo, 3 pacientes desarrollaron alguna complicación (7.9%). El porcentaje corresponde al gradiente de desarrollo del desenlace en cada subgrupo.

La última fase de la consolidación consiste en unir las celdas (subcategorías) con similitud clínica o en el gradiente en clústeres, en el ejemplo, la celda de la segunda fila-segunda columna (azul), corresponde a los pacientes sin varices con consumo de proteína adecuado (7.9%). La celda de la tercera fila-segunda columna, muestra un gradiente de descompensación de 13.0% (3/23), la diferencia entre absoluta entre gradientes corresponde a 5.1%, una prueba de X^2 demuestra que esta diferencia no estadísticamente significativa ($p=0.812$). La celda de la cuarta fila-segunda columna, muestra una incidencia de 0% (0/3), este gradiente no muestra ser diferente estadísticamente del resto de las celdas de la misma columna (pacientes sin varices), $p=1.000$.

En este ejemplo la dirección del efecto en el gradiente no se mantiene respecto al análisis bivariado, que se observa en la cuarta columna "**Gradiente A**" donde pacientes con un consumo de proteína menor a lo recomendado (18.98%) muestran un mayor gradiente de descompensación (respecto al consumo adecuado), y el gradiente se incrementa a 46.15% con un consumo que excede a las recomendaciones ($p=0.035$). En la última fila, se pueden observar los gradientes de descompensación a partir de la ausencia o presencia de varices esofágicas, 9.37% vs 25.20%, $p=0.009$ (**Gradiente B**).

Ahora se muestran las categorías de descompensación derivadas (Cuadro 3), en color azul, se exponen las celdas con gradientes similares entre sí ($p=0.861$) (primera unión), las celdas en color amarillo son similares entre sí y muestran una diferencia respecto a categoría que incluye a todos los pacientes sin varices (azul), $p=0.046$, mientras la celda en color naranja muestra ser diferente de las otras dos uniones, además de estadísticamente, respecto al doble gradiente.

Entiéndase como consolidación conjunta al proceso de unificar dos o más categorías de una nueva variable compuesta (índice formado a partir de la asociación de dos variables sobre un desenlace) en estratos similares (Cuadro 4).^{53,54}

En este ejemplo, la consolidación es de utilidad para conocer dentro del grupo con mayor susceptibilidad de descompensación (pacientes con varices) el posible efecto del consumo de proteína y el desarrollo de descompensación; en la sección 15, se muestra la utilidad para combinar variables de la dieta dentro de una sola variable.

Cuadro 3. Ejemplo de análisis de consolidación conjunta: consumo de proteína-várices esofágicas (parte 2).

Várices esofágicas			
Proteína kg/d	Ausentes (n=64)	Presentes (n=123)	Gradiente (Proteína) A 16.84-46.15% p=0.035
0.8-1.8 (n=95)	3/38 (7.9)	13/57 (22.8)	16/95 (16.8%)
<0.8 (n=79)	3/23 (13.0)	12/56 (21.4)	15/79 (18.9%)
>1.8 (n=13)	0/3 (0.0)	6/10 (60.0)	6/13 (46.2%)
Gradiente B (VE) 9.37-25.20% P=0.009	6/64 (9.4%)	31/123 (25.2%)	37/187 (19.8%)

Cuadro 4. Categorías de descompensación: Consolidación del consumo proteína-Varices esofágicas.

Categorías formadas	Sujetos que desarrollaron descompensación	Total de sujetos en el estrato	Gradiente de descompensación	Diferencia con gradiente previo	p
1	3+3+0 =6	38+23+3 =64	9.37%	-	
2	13+12=25	57+56=113	22.12%	12.75%	0.046
3	6	10	60.0%	37.88%	0.001 ^a 0.032 ^b
Total	37	187	19.78%		

^aRespecto a categoría 1, ^bRespecto a categoría 2.

La categoría 1 corresponde a sujetos sin várices esofágicas, independientemente del consumo de proteína; la categoría 2 incluye a sujetos con várices esofágicas con consumo ≤ 1.8 g/kg/d de proteína, mientras la categoría 3 representa a sujetos con várices esofágicas e ingesta de proteína > 1.8 g/kg/d, donde el riesgo de descompensación es mayor respecto a las otras dos categorías (p=0.001 respecto a sujetos sin varices, y p=0.032 respecto a sujetos con varices con menor ingesta de proteína).

9.2. Patrón *a-posteriori*

9.2.1. Conceptualización del patrón dietario

Una de las principales razones para identificar una variable compuesta (o patrón) es la necesidad de describir un concepto o constructo específico. En el caso del patrón dietario, el objetivo es representar el comportamiento de alimentación de los individuos.^{38,45}

Múltiples variables pueden combinarse en diferentes patrones a través de clústeres formados mediante reglas de decisión o la creación de modelos algebraicos. El análisis de componentes principales (ACP), es un tipo de análisis multivariado que identifica las relaciones múltiples de variables entre sí, no dirigidas a un desenlace (relaciones internas) y brinda como resultado un modelo algebraico (**Figura 2**).⁵³

$$\left\{ \begin{array}{c} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \\ X_4 \\ X_5 \end{array} \right\}$$

Figura 2. Relaciones internas (análisis multivariado)

Fuente: Feinstein A. Multivariable analysis: An introduction, 1996.

Con el ACP, se busca identificar relaciones múltiples entre distintas características de la dieta entre sí (relaciones internas) sin orientarlas hacia un desenlace específico. Este análisis exploratorio es útil para ordenar o clasificar un gran número de variables, revelando patrones de relaciones que no eran obvios antes del análisis, y facilitando así la formulación de hipótesis.

El objetivo de estos análisis es reducir las variables dentro de un conjunto menor de “factores” [componentes principales: caracterizados por asociaciones de partes componentes, donde cada factor explica un porcentaje de la varianza]. Estos factores contienen información que permite especificar explícitamente los componentes de un juicio sobre una “condición” previamente implícita.

Existen determinantes socioeconómicos para la combinación de patrones, susceptibles a ser identificados por un ACP basados en la relación de cada componente del patrón de dieta, esto también puede ser modificable por la cultura, religión y determinantes de las cocinas nacional o regional.⁵⁵

9.2.1.1. *Área de aplicación*

Debido a que cada índice clínico puede ser considerado matemáticamente una variable, la variable propuesta podría ser usada en esta y futuras investigaciones como un índice descriptivo de la caracterización de la dieta de pacientes con cirrosis compensada.

9.2.1.2. *Efecto de las variables*

De acuerdo con las investigaciones previas descritas en la sección 4, algunos nutrimentos de interés en el presente estudio son la cantidad de kilocalorías, proteína, sodio y fibra.^{28,31,32,34}

9.2.1.3. *Método de recolección de información*

El recordatorio de 24 horas de cinco pasos,³⁸ es un método que provee información sobre el consumo del día anterior a la entrevista (se incluye en la historia clínica del anexo 9). De forma sistemática se preguntaba a los participantes el consumo de alimentos de 24 horas considerando el consumo de medianoche a medianoche del día anterior. Para la estimación del tamaño de porciones se orientaba al paciente respecto al tamaño de porciones mostrándole fotografías y réplicas de alimentos.

Todas las entrevistas fueron hechas en el idioma español (idioma nativo de todos los participantes), por nutriólogas con experiencia en el método; el orden del recordatorio se empezaba con la primera comida o bebida tomada en el día, se realizaban preguntas neutrales, y con conciencia respecto a la mezcla de alimentos que pueden comerse en combinación o paralelamente, con el fin de averiguar la ingesta de alimentos que no se mencionaban. Las entrevistas durante el seguimiento se realizaban en diferentes días de la semana (siempre de lunes a viernes, que corresponden a consumos de domingo a jueves).

Algunas desventajas del método corresponden a: 1) No provee estimados confiables del consumo debido a la variación día a día, aunque la validez del consumo medio de nutrimentos se ha comparado con registros de peso, historias de dieta, y marcadores biológicos; 2) Respecto a la frecuencia de consumo de alimentos, no establece una clasificación basándose en el consumo habitual (pasado reciente).

9.2.1.4. Identificación de los componentes originales de la dieta (p)

Habitualmente, los datos obtenidos del consumo se interpretan como consumo de nutrimentos; aunque el consumo de los alimentos también puede categorizarse de acuerdo con: especies, acción biológica, composición, origen, preparación, alimentos prohibidos, biodisponibilidad, valor nutrimental, alimentos de exclusión, políticas de salud, y se pueden agrupar de acuerdo con la “similitud” entre alimentos. Sin embargo, la definición de “suficientemente similar” depende de la naturaleza del estudio.^{43,45,46,56}

En este caso se consideró:

- *Origen de la proteína:* La fuente de proteína se clasificó en, a) animal, b) vegetal, y c) mixta (hay productos cuyos ingredientes contienen ambas fuentes de proteína).
- *Fibra:* Las fuentes de proteína vegetal también son fuente de fibra, este componente no se consideró para una agrupación más exhaustiva.
- *Sodio:* La composición similar respecto al sodio se razonó en función a lo reportado en porciones de 100 g de producto sólido o en el contenido en 100 ml de producto, considerando las políticas públicas mexicanas reportadas en la “MODIFICACIÓN a la Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010, Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados- Información comercial y sanitaria, publicada el 5 de abril de 2010”, donde se identifica a un producto con exceso de sodio cuando su contenido es ≥ 1 mg de sodio por kcal o ≥ 300 mg por cada 100 g de producto sólido, adicionalmente en bebidas sin calorías, se considera un exceso de sodio cuando el contenido es ≥ 45 mg por cada 100 ml.⁵⁷
- *Consideraciones adicionales:* Cuando existía controversia sobre agregar alimentos en un solo grupo o evaluarlos de forma aislada, se recurrió al contenido de grasa de los alimentos además de considerar la frecuencia *a-priori* de consumo dentro de la población mexicana.

A partir de los recordatorios de 24 horas de los sujetos incluidos en el estudio primario, se identificaron 332 alimentos diferentes (Cuadro 5). Estos alimentos se agruparon en un total de 32 categorías.

Cuadro 5. Agrupación de alimentos reportados.

Grupo derivado	Alimento, frecuencia de consumo (%)
1.Antojitos	Pizza, Tamal, Tacos de canasta, Pozole, Sopes, Tlacoyo.
2.Dulces/postres bajos en sodio.	Mermelada, Chicle, Dulce, Chocolate, Helado, Gomititas, Paleta de hielo de agua, Pulpa de tamarindo, Flan, Paleta de hielo de leche, Cajeta, Dulce de calabaza, Ate, Chocolate en polvo, Crema chantilly, Dulce de tamarindo, Durazno en almíbar, Ponche, Malvavisco.
3.Bebidas lácteas y fermentables	Leche e Leche deslactosada, Yogurt natural, Atole, Leche light, Leche en polvo, Yogurt bebible de sabor, Yakult®, Yogurt de sabor, Crema de verduras, Bio 4®, Leche Liconsa, Búlgaros, Leche saborizada, Chocolate.
4.Carne roja	Carne de res, Carne de cerdo, Costillitas de cerdo, Chuleta de cerdo, Barbacoa, Carne enchilada, Picadillo, Carne al pastor, Pierna ahumada, Suadero, Sesos, Albóndigas.
5.Pollo	Carne de pollo, Tinga de pollo.
6.Pescado y mariscos	Atún, Pescado, Camarón, Almeja, Surimi, Salmón, Jaiba, Pulpo, Sardina.
7.Condimentos	Ajo, Chile en polvo, Chile chipotle, Orégano, Canela, Vainilla, Laurel, Vinagre, Achiote, Jengibre, Pimienta, Clavo.
8.Edulcorantes y suplementos no calóricos	Splenda®, Stevia®, Cell food®, Aloe vera, Sábila, Sábila líquida.
9.Bebidas sin azúcar	Café sin azúcar, Té sin azúcar, Agua mineral.
10.Bebidas azucaradas	Agua de fruta, Refresco, Café con azúcar, té con azúcar, Agua saborizada, Jugo industrializado, Capuchino, Icee® "raspado de hielo".
11.Bebidas deportivas	Electrolit®, Suero, Gatorade®.
12.Bebidas alcohólicas	Tepache, Rompope, Vino tinto.
13.Grasas	Aceite, Crema, Mayonesa, Aguacate, Mantequilla, Guacamole, Aceite en aerosol, Crema en polvo, Margarina, Aderezo.

14.Cereales	Arroz blanco, Papa, Avena, Tostadas, Elote, Espagueti cocido, Arroz rojo, Amaranto, Maíz pozolero, Camote poblano, Maicena, Masa, Salmas, Sushi, Pasta, Alegría, Harina, Trigo, Tapioca, Linaza.
15.Azúcar	Azúcar, Miel, Arándano deshidratado, Pasas, Piloncillo, Almíbar, Fruta cristalizada, Dátil.
16.Frutas	Plátano, Manzana, Papaya, Limón, Mango, Piña, Pera, Melón, Uvas, Fresas, Guayaba, Jugo de naranja, Naranja, Tuna, Durazno, Jugo de fruta, Mandarina, Chicozapote, Cerezas, Ciruela, Toronja, Lichis, Mamey, Mora azul, Coctel de fruta, Zarzamora, Higos, Kiwi, Ciruela pasa, Granada, Chabacano, Guanábana, Sandía, Lima, Tejocote, Zapote, Pitahaya, Maracuyá.
17.Verduras	Jitomate, Cebolla, Lechuga, Nopal, Calabaza, Chayote, Chile poblano, Cilantro, Pepino, Chile, Espinacas, Chícharo, Brócoli, Ejotes, Verduras, Apio, Champiñones, Jícama, Rábano, Pimiento morrón, Tomate, Zanahoria, Coliflor, Perejil, Jugo verde, Verdolagas, Betabel, Hongos, Flor de calabaza, Hierbabuena, Cebolla caramelizada, Col, Acelga, Pápalo, Alcaparras, Esparrago, Quelite, Caldillo de jitomate, Caldillo de tomate, Pico de gallo, Huitlacoche, Berros, Romeritos, Epazote, Huazontle, Germen de lenteja.
18.Semillas y frutos secos	Nuez, Almendra, Pepita, Ajonjolí, Chía(semilla), Pistache, Semillas, Mazapán, Piñón.
19.Tortilla	Tortilla.
20.Soya y derivados de origen vegetal	Leche vegetal, Soya, harina de soya.
21.Leguminosas	Frijol, Garbanzo, Lentejas, Habas.
22.Agua	Agua natural.
23.Suplementos	Ensure®, Caseinato de calcio, Ensure® en polvo, Inmunocal®, Dieta polimérica con fibra, Dieta polimérica líquida, Proteína en polvo, Suplemento.
24.Dulces con exceso de sodio	Gelatina de agua, Leche evaporada, Gelatina de leche, Palanqueta, Lechera, Cacahuete garapiñado, Leche condensada,

		Dulce de coco, Nutella, Helado mordisco, Oblea tostada, Muégano, Natilla.
25.Carne	con	Pata, Cecina, Lengua, Machaca, Caracol, Moronga.
26.Embutidos,	en	Jamón, chicharrón, Salchicha, Tocino, Chorizo, Longaniza,
carnes altas	grasa,	Nuggets de pollo, Mortadela, Birria, Pancita, Hígado de res.
27.Cereales	con	Bolillo, Pan de caja, Cereal de caja, Granola, Galleta maría, Pan
exceso de sodio		tostado, Pan molido, Telera, Tortilla de harina, Galleta saladas,
		Totopos, Palomitas acarameladas, Puré de papa, Pan de hot-dog,
		Pan de hamburguesa, Barquillo, Molletes, Croutones, Nachos,
		Arroz inflado.
28.Huevo		Huevo, Claras de huevo.
29.Postres	con	Pan dulce, Pastel, Galleta de chocolate, Galleta, Hot cakes,
exceso de sodio		Polvorones, Arroz con leche, Pay, Barrita de cereal, Waffle,
		Gansito®, Churro.
30.Quesos		Queso panela, Queso Oaxaca, Queso Cotija, Queso manchego,
		Queso rallado, Queso crema, Requesón, Queso grouyere, Queso
		amarillo, Queso cottage, Queso cheddar, Queso chihuahua,
		Queso gouda, Queso parmesano, Queso mozzarella.
31.Botanas		Cacahuete, Sabritas®, Palomitas de mantequilla, Aceituna,
		Cacahuete enchilado, Churritos Barcel®, Papas fritas
		industrializadas.
32.Sal y salsas		Sal, Salsa de chile, Caldo de pollo, Salsa de jitomate, Knorr® suiza
		(consomé de pollo), Cátsup, Mostaza, Mole, Caldo de res,
		Consomé de borrego, Chamoy, Caldo de pescado, Salsa
		Valentina®, Salsa inglesa, Salsa de soya, Salsa de cacahuete.

Modificación de la escala original

Tras identificar las variables iniciales (también llamadas variables candidatas), se observó que el consumo reportado en gramos para cada grupo de alimentos no seguía una distribución normal (ver criterios de distribución normal en la sección 10.1). Por este motivo, los valores originales fueron estandarizados, expresándolos como el porcentaje de

consumo en gramos de cada grupo en relación con el consumo total en gramos de cada individuo.⁴⁴

9.2.2. Método de formación del patrón (m)

A continuación, se describen diversas consideraciones necesarias para la derivación de los diversos patrones de dieta.^{43,45,46,56}

9.2.2.1. Retención de variables importantes

El ACP es un método para transformar un conjunto de variables (p) en otro conjunto (m). Dicha transformación se lleva a cabo mediante la identificación de una “ecuación propia” para cada “factor” (m) y la producción de *valores propios* (del inglés *eigenvalues*) y *vectores propios* (del inglés *eigenvectors*) asociados a la matriz de covarianza de las variables (p). De acuerdo con la hipótesis correspondiente al ACP, los nuevos factores (m) no deben correlacionarse el uno con el otro, pero están compuestos de variables con interrelaciones sustanciales (Figura 2). Así podemos entender que un factor consiste en la unión de variables que están altamente correlacionadas entre ellas.

Las siguientes actividades fueron necesarias para la identificación de los nuevos factores (m).

9.2.2.2. Extracción de componentes principales

Este proceso permitió la identificación de variables que mostraban la relación lineal más fuerte y explicaban una mayor porción de la varianza de los datos (eje principal).

Previamente se ha establecido un punto de corte de 1.0 o superior para la extracción de los componentes principales a través de la identificación de valores propios y su análisis gráfico mediante la prueba de sedimentación (del inglés *scree-test*). En este proyecto se conservaron los componentes con valores propios ≥ 1.5 .

Después de seleccionarse los factores principales, se evaluaron las cargas factoriales (del inglés *factor loadings*) de las variables individuales. Se conservaron dentro de cada factor aquellas con cargas ≥ 0.2 .^{58,59}

9.2.2.3. Ilustraciones biplot

A través de este método pueden reconocerse los ejes principales (factores) de forma gráfica al existir una reducción de las variables. La localización de cada miembro asociado al componente se traza de acuerdo con las coordenadas del primer y segundo componente.

9.2.2.4. Rotación

Después de que los componentes prominentes o “principales” se identificaran y se estableciera la varianza compartida; fue necesario establecer una forma que permitiera una mayor interpretabilidad a través de la rotación de factores, provocando que cada variable se relacionara a un solo factor. Con la rotación del tipo “Varimax” se intentó minimizar la complejidad de las cargas dentro de cada factor. Al mejorar la estructura espacial de las variables y los factores, se volvieron visibles, permitiendo notar una relación independiente entre factores principales, manteniendo una separación máxima (ejes perpendiculares). Este proceso creó una matriz rotada, y una nueva carga (cargas factoriales) de las variables a cada factor, que proveen una imagen más clara para establecer que variables pertenecen a cada factor.

9.2.2.5. Demarcación de variables componentes (escala)

Los coeficientes indican el impacto de las variables componentes asociadas entre sí, y los factores fueron nombrados de acuerdo con los constituyentes con mayor impacto. Ya que el análisis se realizó sin hipótesis o juicio previo —solo respecto a la nomenclatura— los nombres de cada patrón se establecieron al considerar la relación teórica de las variables o características en común.

9.2.2.6. Combinación de variables y subescalas

En el ACP, se le asigna un coeficiente (o peso) a cada variable, y estas se combinan de algebraicamente en una configuración que sigue un patrón geométrico lineal ($Y = a + bX$).

Donde:

Puntaje (score) del factor: se refiere a la creación de un conjunto reducido de puntajes compuestos. Para cada factor, se calculan sub-puntajes multiplicando el valor de cada variable por un “peso” específico y luego sumando estos puntajes para todas las variables que componen el factor, con el fin de obtener una escala final.

9.2.2.7. Escala final

El análisis de componentes principales es una transformación matemática de variables originales en un modelo matemático de asociación que genera un puntaje final, reflejando el comportamiento final de las variables involucradas.⁴⁶

Los componentes se representan mediante una puntuación (*del inglés component score*), la cual se obtiene al combinar las variables originales, ponderadas según las cargas factoriales correspondientes a su componente de correlación (*del inglés component loadings*).

$$\text{Component score: } \sum_j [(b_{ij}/l_i)X_j]$$

Donde:

B_{ij}: carga factorial de la variable “j” en el componente (factor) “i”.

l_i: Valor propio (eigenvalue) asociado.

10. PLAN DE ANÁLISIS

Una vez establecidos los diferentes patrones de dieta, se evaluó la relación de cada uno con la variable dependiente (descompensación clínica), mediante los análisis y consideraciones descritos a continuación.

10.1. Pruebas de normalidad

Para conocer la distribución de las variables continuas, se tomaron en cuenta los valores de simetría (± 0.5) y curtosis (± 1.0) de los datos (métodos mentales).

10.2. Análisis univariado

Las variables se describen como frecuencias y porcentajes en caso de las variables categóricas. Respecto a las variables continuas y discretas se describen como medianas y rango intercuartil (RIQ) al ser de libre distribución.

10.3. Análisis bivariado

Para analizar la distribución de las variables secundarias entre los diferentes subgrupos formados para cada patrón, se realizaron análisis mediante la prueba de Kruskal-Wallis (en el caso de variables continuas y discretas) o de ANOVA, según fuera necesario. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de X^2 o prueba exacta de Fisher cuando fue preciso. Para demostrar la asociación entre el patrón dietario y la descompensación clínica en el tiempo, se empleó un análisis de Kaplan-Meier, utilizando la prueba generalizada de Wilcoxon en todos los casos.

Se utilizó el análisis de correlación de Spearman para identificar la linealidad entre el índice PNa (variable ordinal) y los quintiles de consumo de cada patrón (variable ordinal). La elección de los quintiles se consensuó con el fin de discriminar a aquellos con mayor apego al patrón dietario.

10.4. Análisis multivariable

Se utilizaron análisis de riesgos proporcionales de Cox para identificar la asociación entre el patrón de dieta y la descompensación clínica, evaluando el cambio en las medidas de impacto de cada patrón al considerar la contribución de factores de susceptibilidad (Sección 8.6.3), variables conjugadas y condicionales (Sección 8.6.4) y variables periféricas (Sección 8.6.5) con significancia estadística o relevancia clínica.

10.5. Consideraciones adicionales

10.5.1. Tamaño de muestra y poder estadístico

Debido a que el estudio es parcialmente retrolectivo y la información del estado basal ya había sido recolectada al plantear el presente estudio, no fue posible obtener el tamaño de muestra para mantener la estabilidad de los datos durante el análisis multivariable, así que se realizaron modelos de análisis multivariable ajustando por una sola variable adicional al patrón de dieta, siempre considerando la lógica clínica.

El análisis estadístico se realizó en el paquete estadístico SPSS versión 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Todos los cálculos necesarios para el análisis de consolidación conjunta, incluido el poder estadístico (secciones 9.1.1 y 12.2) se realizaron en la versión online de OpenEpi⁶⁰: https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos basales necesarios para el estudio se tomaron de un estudio previamente aprobado por el comité de ética del Instituto Mexicano del Seguro Social (R-2014-785-007), cada paciente tuvo la oportunidad de leer el consentimiento informado y dar acceso a la información para el estudio primario y el seguimiento. Adicionalmente el estudio actual fue aprobado por el comité de ética local del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI (R-2023-3601-095).

12. RESULTADOS

12.1. Inclusión de los sujetos de estudio

En el periodo de inclusión se identificaron 197 pacientes que cumplían las características para participar en este proyecto (**Figura 3**).

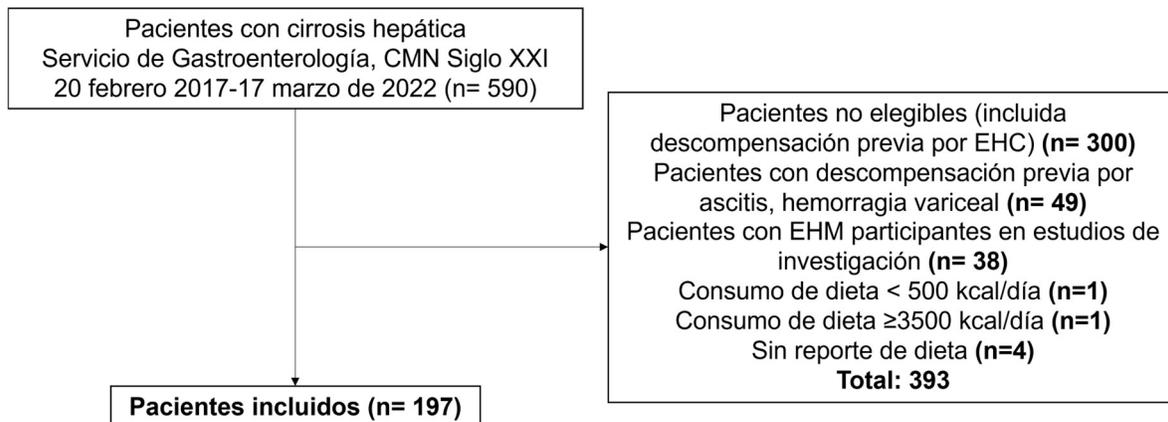


Figura 3. Diagrama de inclusión de pacientes con cirrosis compensada.

EHC: Encefalopatía hepática clínica; EHM: Encefalopatía hepática mínima.

12.1.1. Características basales

La descripción de las características clínicas y antropométricas de los participantes se muestran en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Características clínicas de los participantes.

Variable	Total (n=197)
Edad (años)	58 (50-63)
Sexo: Mujer	149/197 (75.6)
Tiempo desde el diagnóstico: >10 años	21/197 (10.7)
Tiempo desde el diagnóstico (años)	3 (1-6)
Etiología: Virus C^a	133/197 (67.5)
Várices esofágicas	128/197 (65.0)
Edema: Grado I	45/197 (22.8)
Índices de función hepática	
Child-Pugh:	
A	181 (91.9)
B	16 (8.1)
MELD:	
<9	118 (59.9)
10-19	79 (40.1)
MELD-Na:	
<9	96 (48.7)
10-19	101 (51.3)
Sodio: <140 mEq/l	77/197 (39.1)
Plaquetas: <120 x 10⁹/l	126/197 (64.0)
Diabetes	45/197 (22.8)
Hipertensión	47/197 (23.9)
Propranolol	57/197 (28.9)
Furosemida	18/197 (9.1)
Espironolactona	20/197 (10.2)
Pérdidas^b	10/197 (5.1)

^aEn la etiología de la cirrosis se consideran otras causas, donde se incluyen pacientes con colangitis biliar secundaria, síndrome de sobreposición entre colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune, atresia de vías biliares, coinfección VHC-CHB, fármacos, e hígado graso no alcohólico; ^bSujetos sin participación en tiempo.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / # (%).

Tabla 2. Características antropométricas y dietéticas de los participantes.

Variable	Total (n=197)
Proteína g/kg peso seco^a/día	0.89 (0.60-1.20)
Sodio (mg/día)	1215.85 (642.01-765.82)
Depleción muscular	11/197 (5.6)
Fuerza de mano (kg)	20.91±7.46
IMC	
Normal ^b	54 (27.7)
25-30	79 (40.5)
>30	62(31.8)
Día de r24h: Lunes a jueves	139/197 (70.6)
Proteínas (g)	59.2 (43.15-74.99)
Proteína (% del GEB)^c	18.99 (13.63-24.93)
Kilocalorías totales	1442.07 (1160.19-1807.89)
Kcal/peso seco/día	20.65 (16.64-26.93)
Adecuación consumo^c:	
90-110%	48 (24.4)
<90%	50 (25.4)
>110%	99 (50.3)
Hidratos de carbono (% del GEB)^c	
45-60%	55 (27.9)
<45%	33 (16.8)
>60%	109 (55.3)
Grasa (% del GEB)^c	
20-33%	72 (36.5)
<20%	49 (24.9)
Más del 33%	76 (38.6)
Fibra: < 25 g/día	183/197 (92.9)
Vitaminas/Minerales^d	48/197 (24.4)
Suplemento: Caseinato	4/197 (2.0)

R24h: Recordatorio de 24 horas; GEB: Gasto energético basal; IMC (índice de masa corporal) calculado a partir del peso seco del paciente.

^aSe utilizó el peso seco calculado del paciente, considerando la presencia de edema.

^bNo se incluyen a 2/197 (2.06%) sujetos con IMC <18.5 kg/m².

^cPorcentaje del requerimiento calculado a partir de la fórmula de Harris-Benedict modificada de Schofield.

^dIncluye al menos uno de los siguientes: Complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, folato, cobalamina) / ácido fólico / vitamina B / calcio / polivitaminas / sulfato ferroso / vitamina D o análogos (calcitriol o colecalciferol) / vitamina C / sulfato de magnesio.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / Media±Desviación estándar / # (%).

12.2. Patrón a-priori

En la tabla 3 se muestran las categorías establecidas en la sección 8.6.2 respecto al consumo adecuado o en diferentes grados de los nutrimentos proteína, energía, grasa, hidratos de carbono, fibra y sodio. Mostrando una relación con la descompensación clínica el consumo individual de proteína y sodio.

Tabla 3. Asociación entre características de la dieta y la descompensación clínica de sujetos con cirrosis compensada.

Estrato de consumo	Descompensación 37/187 (19.8%)
Proteína^a	
0.8-1.8 g/kg/día	16/95 (16.8)
<0.8 g/kg/día	15/79 (19.0)
>1.8 g/kg/día	6/13 (46.2) ^{*‡}
Energía (del GEB)^b	
90-110%	9/44 (20.5)
<90%	5/47 (10.6)
>110%	23/96 (24.0) [*]
Grasa (% del GEB)^b	
20-33%	16/67 (23.9)
<20%	8/47 (17.0)
>33%	13/73 (17.8) [*]
Carbohidratos (% del GEB)^b	
45-60%	9/51 (17.6)
<45%	2/32 (6.3) [*]
>60%	26/104 (25.0)
Fibra	
25 g/día	1/12 (8.3)
<25 g/día	36/175 (20.6) [†]
Sodio	
<2 g/día	25/150 (16.7)
≥2 g/día	12/37 (32.4) ^{*‡}

^aSe utilizó el peso seco calculado del paciente, considerando la presencia de edema.

^bPorcentaje de requerimiento calculado a partir de la fórmula de Harris-Benedict modificada de Schofield.

Pruebas estadísticas: * χ^2 , †Prueba exacta de Fisher.

‡ $p < 0.05$.

Descripción: # (%).

Se calculó un coeficiente de correlación intraclase para conocer si el consumo total de energía y proteína coincidía entre las dos evaluaciones de un mismo recordatorio de 24 horas, obteniendo un coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0.85 (0.81-0.89), $p < 0.001$, y un CCI de 0.87 (0.83-0.90), $p < 0.001$, para energía y proteína, respectivamente.

La ingesta de proteína [en las categorías (0.8-1.8 g/kg/día, <0.8 g/kg/día, y >1.8 g/kg/día)] y sodio [en las categorías (<2 g/día, y ≥2 g/día)] se analizó de forma conjunta en un análisis de consolidación (Anexo 13). Las categorías finales establecidas se muestran en la tabla 4. Presentan mayor incidencia de descompensación los sujetos catalogados con un consumo de proteína ≥1.8 g/kg peso seco/d, independientemente del consumo de sodio [poder estadístico de 94.05%, respecto a la categoría de referencia (Consumo proteína <1.8 g/kg peso seco/día + sodio < 2 g/día)].

Tabla 4. Categorías derivadas en el índice PNa (Proteína-Sodio).

Categoría	Característica	Gradiente de descompensación (%)	de p	Poder
PNa-I	Consumo proteína <1.8 g/kg peso seco/día, sodio < 2 g/día	23/143 (9.09%)	Referencia	NA
PNa-II	Consumo proteína <1.8 g/kg peso seco/d, sodio ≥ 2 g/día	8/31 (25.8%)	0.305*	62.21%
PNa-III	Consumo proteína ≥1.8 g/kg peso seco/día	6/13 (46.2%)	0.033†	94.05%

NA: No aplica. PNa (Proteína-Sodio)

Pruebas estadísticas: *X², †Prueba exacta de Fisher.

12.2.1. Índice PNa: Distribución de las variables secundarias

En la tabla 5 se muestra la distribución de las características basales de los participantes respecto a las tres categorías del índice PNa. Con diferencia estadísticamente significativa para la distribución del uso de furosemida, diferencias con doble gradiente de exposición para las variables: tiempo desde el diagnóstico de la CH, etiología de la cirrosis, plaquetas ($<120 \times 10^9/l$), y diagnóstico de diabetes mellitus. Algunas otras características mostraron 10% o más diferencia en la exposición de los sujetos a dichas categorías de variables [Presencia de várices esofágicas, presencia de edema grado I, MELD-Na entre 10-19 puntos, Sodio en suero <140 mEq/l, diagnóstico de hipertensión arterial sistémica].

En la tabla 6 se muestra la distribución de características de la dieta o asociadas al estado de nutrición, donde la mayoría de estas se distribuyen de forma heterogénea entre las categorías del índice PNa.

Tabla 5. Índice PNa: Distribución de características clínicas.

Variable	I (n=152)	II (n=32)	III (n=13)
Edad (años)*	58 (51-63)	56 (49-62)	56 (51-57)
Sexo: Mujer†	118/162 (77.6)	22/32 (68.8)	9/13 (69.2)
Tiempo desde el diagnóstico: >10 años†	16/162 (10.5)	2/32 (6.3)	3/13 (23.1)
Tiempo desde el diagnóstico (años)*	3 (1-6)	3 (1-6)	3 (3-6)
Etiología: Virus C^{a,†}	97/162 (63.8)	24/32 (75.0)	12/19 (92.3)
Várices esofágicas†	98/162 (64.5)	20/32 (62.5)	10/13 (76.9)
Edema: Grado I†	31/162 (20.4)	10/32 (31.3)	4/13 (30.8)
Índices de función hepática			
Child-Pugh:†			
A	141 (92.8)	28 (87.5)	12 (92.3)
B	11 (7.2)	4 (12.5)	1 (7.7)
MELD:†			
<9	93 (61.2)	18 (56.3)	7 (53.8)
10-19	59 (38.8)	14 (43.8)	6 (46.2)
MELD-Na:†			
<9	75 (49.3)	16 (50.0)	5 (38.5)
10-19	77 (50.7)	16 (50.0)	8 (61.5)
Sodio: <140 mEq/l†	64/162 (42.1)	8/32 (25.0)	5/13 (38.5)
Plaquetas: <120 x 10⁹/l†	94/162 (61.8)	23/32 (71.9)	9/13 (69.2)
Diabetes†	37 (24.3)	4 (12.5)	4 (30.8)
Hipertensión†	37 (24.3)	6 (18.8)	4 (30.8)
Propranolol†	44 (28.9)	9 (28.1)	4 (30.8)
Furosemida†	15 (9.9)	0 (0.0)	3 (23.1)‡
Espironolactona†	17 (11.2)	2 (6.3)	1 (7.7)
Pérdidas^{b,†}	9 (5.9)	1 (3.1)	0 (0.0)

^aEn la etiología de la cirrosis se consideran otras causas, donde se incluyen pacientes con colangitis biliar secundaria, síndrome de sobreposición entre colangitis biliar primaria y

hepatitis autoinmune, atresia de vías biliares, coinfección VHC-CHB, fármacos, e hígado graso no alcohólico.

^bSujetos sin participación en tiempo.

Pruebas estadísticas: *Kruskal-Wallis, †X².

‡p<0.05.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / # (%).

Tabla 6. Índice PNa: Distribución de características antropométricas y dietéticas.

Variable	I (n=152)	II (n=32)	III (n=13)
Proteína g/kg peso seco^a/día*	0.80 (0.56-1.09)	1.01 (0.79-1.25)	1.89 (1.83-2.06) [‡]
Sodio (mg/día)*	933.67 (532.85-1349.48)	2319.94 (2107.90- 2827.08)	1990.05 (1284.24- 2788.07) [‡]
Depleción muscular[†]	5/152 (3.3)	4/32 (12.5)	2/13 (15.4) [‡]
Fuerza de mano (kg)[¶]	20.51±7.12	22.75±8.03	20.09±9.14
IMC[†]			
Normal ^b	39 (26.0)	8 (25.0)	7 (53.8)
25-30	60 (40.0)	17 (53.1)	2 (15.4)
>30	51 (34.0)	7 (21.9)	4 (30.8)
Día de r24h:[†]			
Lunes-jueves	110/152 (72.4)	20/32 (62.5)	9/13 (69.2)
Proteínas (g)*	55.87 (39.63-69.68)	69.23 (56.05-82.19)	128.09 (99.78-137.77) [‡]
Proteína (% del GEB)^{c,*}	17.52 (12.55-22.81)	21.38 (16.51-25.32)	38.41 (35.95-42.94) [‡]
Kilocalorías totales*	1342.82 (1087.45-1650.03)	1805.86 (1356.84-2039.35)	2350.19 (1878.15-2554.16) [‡]
Kcal/peso seco/día*	19.53 (15.21-24.69)	26.45 (18.84-33.33)	36.31 (28.35-42.72) [‡]
Adecuación consumo^{c,†}			
90-110%	41 (27.0)	7 (21.9)	0 (0.0)
<90%	47 (30.9)	3 (9.4)	0 (0.0)
>110%	64 (42.1)	22 (68.7)	13 (100.0) [‡]
Hidratos de carbono (% del GEB)^{c,†}			
45-60%	46 (30.3)	9 (28.1)	0 (0.0)
<45%	32 (21.1)	1 (3.1)	0 (0.0)
>60	74 (48.7)	22 (68.8)	13 (100.0) [‡]

Grasa (% del GEB)^{c,†}			
20-33%	58 (38.2)	11 (34.4)	3 (23.1)
<20%	45 (29.6)	4 (12.5)	0 (0.0)
Mas del 33%	49 (32.2)	17 (53.1)	10 (76.9)‡
Fibra: <25 g/día[†]	144/152 (94.7)	29/32 (90.6)	10/13 (76.9)‡
Vitaminas/Minerales^{d,†}	37/152 (24.3)	4/32 (12.5)	7/13 (53.8)‡
Suplemento: Caseinato[†]	0/152 (0.0)	4/32 (12.5)	0/13 (0.0)‡

IMC: (índice de masa corporal), calculado a partir del peso seco calculado del paciente.

r24h: recordatorio de 24 horas

^aSe utilizó el peso seco calculado del paciente, considerando la presencia de edema.

^bNo se incluyen a 2/197 (2.06%) sujetos con IMC <18.5 kg/m².

^cPorcentaje de requerimiento calculado a partir de la fórmula de Harris-Benedict modificada de Schofield.

^dIncluye al menos uno de los siguientes: Complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, folato, cobalamina) / ácido fólico / vitamina B / calcio / polivitaminas / sulfato ferroso / vitamina D o análogos (calcitriol o colecalciferol) / vitamina C / sulfato de magnesio.

Pruebas estadísticas: *Kruskal-Wallis, †X², ‡ANOVA.

‡p<0.05.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / Media±Desviación estándar / # (%).

12.2.2. índice PNa: Asociación con la descompensación clínica

Un total de 37/187 (19.78%, IC 95%: 14.1%-25.5%) sujetos presentaron un evento de descompensación en una mediana de seguimiento de 22 (RI:10-37) meses, desarrollándose con mayor frecuencia ascitis 18/187 (9.62%, IC 95%: 5.4%-13.9%), hemorragia de varices 15/187 (8.02%, IC 95%: 4.1%-11.9%), y encefalopatía hepática clínica 4/187 (2.13%, IC 95%: 0.07%-4.21%).

En las figuras 4 (Análisis de Kaplan-Meier) y 5 (Análisis de riesgos proporcionales de Cox), se muestran los análisis de asociación entre las categorías del índice PNa y la descompensación clínica de los sujetos incluidos en el estudio, considerando el desenlace (primer episodio de ascitis, EHC o HV) como una variable dependiente del tiempo. La tabla 7 muestra el análisis de riesgos proporcionales de Cox en un modelo sin ajustar (Modelo I), y ajustado por características basales que se consideraron clínicamente relevantes (aquellas que mostraron diferencia en la distribución entre categorías respecto a los siguientes criterios: diferencia de doble gradiente o diferencia mayor o igual al 10% en la exposición entre las categorías del índice PNa).

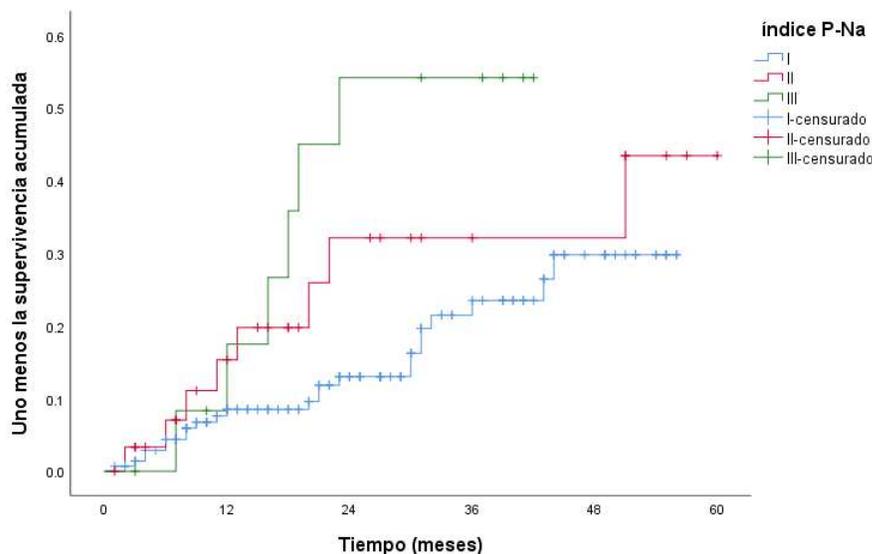


Figura 4. Análisis de Kaplan-Meier: Descompensación clínica por categorías del índice Proteína-Sodio (PNa). PNa-I: Sujetos con consumo de proteína <1.8 g/kg de peso seco/día + Sodio < 2 g/día; PNa-II: Sujetos con consumo de proteína <1.8 g/kg de peso seco/d + consumo ≥ 2 g de sodio al día.; PNa-III: Sujetos con consumo de proteína >1.8 g/kg de peso seco/día.

‡Prueba generalizada de Wilcoxon: $p=0.027$.

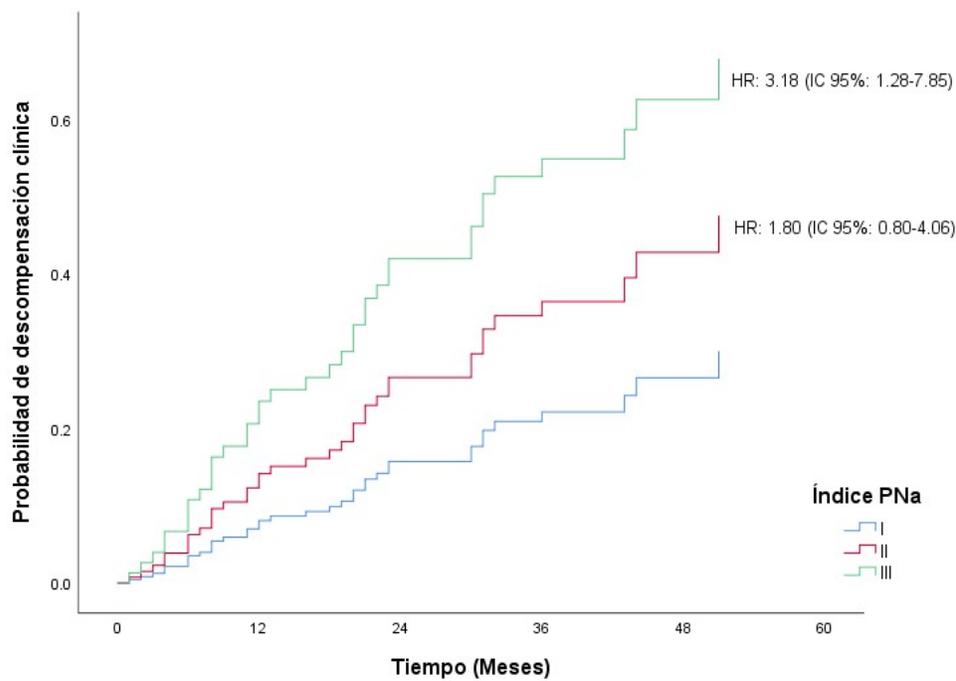


Figura 5. Análisis de riesgos proporcionales de Cox: Descompensación clínica por categorías del índice Proteína-Sodio (PNa). PNa-I: Sujetos con consumo de proteína <1.8 g/kg de peso seco/d + Sodio < 2 g/d; PNa-II: Sujetos con consumo de proteína <1.8 g/kg de peso seco/día + consumo \geq 2 g de sodio al día.; PNa-III: Sujetos con consumo de proteína >1.8 g/kg de peso seco/día[‡].

[‡]p<0.05.

Tabla 7. Asociación entre el índice PNa-Descompensación clínica de sujetos con cirrosis compensada: Análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Modelos												
PNa	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
I^a	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
II (HR)	1.80	1.80	1.87	2.03	1.73	1.80	1.84	1.84	1.88	1.85	1.92	1.51
III (HR)	3.18 [‡]	3.22 [‡]	3.64 [‡]	2.77 [‡]	3.08 [‡]	3.11 [‡]	3.27 [‡]	2.96 [‡]	2.97 [‡]	3.15 [‡]	2.69 [‡]	3.17 [‡]
HR^b	NA	0.89	1.41	2.88 [‡]	1.37	1.43	1.65	2.23 [‡]	1.66	1.43	2.00 [‡]	2.83
R²	0.002	0.002	0.002	0.004	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.003	0.002

NA: No aplica.

^aCategoría de referencia; ^bHR (del inglés Hazard ratio) de la variable de ajuste;

[‡]p<0.05; R² de Nagerlkerke.

Modelo I [PNa II HR: 1.80 (IC 95 %: 0.80-4.06); PNa III HR: 3.18 (IC 95 %: 1.28-7.85)]; **Modelo II** [PNa II HR: 1.80 (IC 95 %: 0.80-4.06); PNa III HR: 3.22 (IC 95 %: 1.29-8.01) ajustado por el tiempo evolución de la cirrosis >10 años HR:0.89 (IC 95 %:0.31-2.56)]; **Modelo III** [PNa II HR: 1.87 (IC 95 %: 0.83-4.22); PNa III HR: 3.64 (IC 95 %: 1.40-9.44) ajustado por la etiología de la cirrosis (otras) HR: 1.41 (IC 95 %: 0.70-2.85)]; **Modelo IV** [PNa II HR: 2.03 (IC 95 %: 0.90-4.59), PNa III HR: 2.77 (IC 95 %: 1.12-6.89) ajustado por la presencia de várices esofágicas HR: 2.88 (IC 95 %: 1.19-7.00)]; **Modelo V** [PNa II HR: 1.73 (IC 95 %: 0.76-3.92), PNa III HR: 3.08 (IC 95 %: 1.24-7.63) ajustado por la presencia de edema HR: 1.37 (IC 95 %: 0.68-2.74)]; **Modelo VI** [PNa II HR: 1.80 (IC 95 %: 0.80-

4.05), PNa III HR: 3.11 (IC 95 %: 1.25-7.69) ajustado por MELD-Na (10 a 19 puntos) HR: 1.43 (IC 95 %: 0.74-2.76)]; **Modelo VII** [PNa II HR: 1.84 (IC 95 %: 0.82-4.15), PNa III HR: 3.27 (IC 95 %: 1.32-8.10) ajustado por sodio en suero <140 mEq/d HR: 1.65 (IC 95 %: 0.86-3.18)]; **Modelo VIII** [PNa II HR: 1.84 (IC 95 %: 0.82-4.14), PNa III HR: 2.96 (IC 95 %: 1.19-7.33) ajustado por plaquetas <120 x 10⁹/l HR: 2.23 (IC 95 %: 1.01-4.89)]; **Modelo IX** [PNa II HR: 1.88 (IC 95 %: 0.83-4.27), PNa III HR: 2.97 (IC 95 %: 1.18-7.46) ajustado por el uso de furosemida HR: 1.66 (IC 95 %: 0.56-4.90)]; **Modelo X** [PNa II HR: 1.85 (IC 95 %: 0.82-4.19), PNa III HR: 3.15 (IC 95 %: 1.27-7.80) ajustado por la presencia de diabetes HR: 1.66 (IC 95 %: 0.56-4.90)]; **Modelo XI** [PNa II HR: 1.92 (IC 95 %: 0.85-4.34), PNa III HR: 2.69 (IC 95 %: 1.07-6.77) ajustado por el uso de vitaminas y minerales HR: 2.00 (IC 95 %: 1.01-3.97)]; **Modelo XII** [PNa II HR: 1.51 (IC 95 %: 0.61-3.64), PNa III HR: 3.17 (IC 95 %: 1.28-7.83) ajustado por el uso de suplemento de proteína HR: 2.83 (IC 95 %: 0.56-14.15)].

En el subgrupo de 126 sujetos con VHC, se evaluó el efecto del tratamiento antiviral sobre la incidencia de descompensación clínica. Se tomaron como referencia a los sujetos que lograron respuesta viral sostenida, independientemente del tratamiento recibido antes de la inclusión en el estudio. Entre los participantes que recibieron tratamiento y lograron una respuesta viral durante el seguimiento, se observó un HR de 1.045 (IC 95%: 0.343–3.185; p=0.938) en comparación con aquellos con respuesta viral previa. Aquellos sujetos sin tratamiento o sin respuesta viral, el HR fue de 1.149 (IC 95%: 0.308–4.286; p=0.836) para el desarrollo de complicaciones de la fase descompensada de la CH.

12.3. Patrón *a-posteriori*

En la sección 9.2 se especifican los métodos estadísticos correspondientes a los presentes resultados.

12.3.1 Identificación y frecuencia de consumo de los componentes originales (variables candidatas) de la dieta

En la tabla 8 se muestra la frecuencia de consumo de los 332 alimentos correspondientes a reportes recolectados mediante los recordatorios de 24 horas de todos los sujetos incluidos.

Tabla 8. Frecuencia de consumo de 332 alimentos agrupados en 32 categorías para su análisis mediante componentes principales.

Grupo	Alimento (n, %)
1.Antojitos	Pizza (4/197, 2.03%), Tamal (4/197, 2.03%), Tacos de canasta (1/197, 0.50%), Pozole (0), Sopes (0), Tlacoyo (0).
2.Dulces/postres bajos en sodio.	Mermelada (12/197, 6.09%), Chicle (12/197, 6.09%), Dulce (11/197, 5.58%), Chocolate (11/197, 5.58%), Helado (6/197, 3.04%), Gomitas (5/197, 2.53%), Paleta de hielo de agua (5/197, 2.53%), Pulpa de tamarindo (4/197, 2.03%), Flan (3/197, 1.52%), Paleta de hielo de leche (3/197, 1.52%), Cajeta (3/197, 1.52%), Dulce de calabaza (2/197, 1.01%), Ate (2/197, 1.01%), Chocolate en polvo (2/197, 1.01%), Crema chantilly (2/197, 1.01%), Dulce de tamarindo (0), Durazno en almíbar (0), Ponche (0), Malvavisco (0).
3.Bebidas lácteas y fermentables	Leche entera (43/197, 21.82%), Leche deslactosada (30/197, 15.22%), Yogurt natural (19/197, 9.64%), Atole (12/197, 6.09%), Leche light (10/197, 5.07%), Leche en polvo (8/197, 4.06%), Yogurt bebible de sabor (8/197, 4.06%), Yakult® (4/197, 2.03%), Yogurt de sabor (4/197, 2.03%), Crema de verduras (1/197, 0.50%), Bio 4® (1/197, 0.50%), Leche Liconsa (1/197, 0.50%), Búlgaros (0), Leche saborizada (0), Chocolate (0).
4.Carne roja	Carne de res (47/197, 23.85%), Carne de cerdo (13/197, 6.59%), Costillitas de cerdo (4/197, 2.03%), Chuleta de cerdo (2/197, 1.01%), Barbacoa (2/197, 1.01%), Carne enchilada (2/197,

		1.01%), Picadillo (1/197, 0.50%), Carne al pastor (1/197, 0.50%), Pierna ahumada (0), Suadero (0), Sesos (0), Albóndigas (0).
5.Pollo		Carne de pollo (65/197, 32.99%), Tinga de pollo (4/197, 2.03%).
6.Pescado y mariscos	y	Atún (7/197, 3.55%), Pescado (6/197, 3.04%), Camarón (4/197, 2.03%), Almeja (1/197, 0.50%), Surimi (1/197, 0.50%), Salmón (0), Jaiba (0), Pulpo (0), Sardina (0).
7.Condimentos		Ajo (13/197, 9.59%), Chile en polvo (9/197, 4.56%), Chile chipotle (5/197, 2.53%), Orégano (4/197, 2.03%), Canela (4/197, 2.03%), Vainilla (3/197, 1.52%), Laurel (1/197, 0.50%), Vinagre (1/197, 0.50%), Achiote (0), Jengibre (0), Pimienta (0), Clavo (0).
8.Edulcorantes y suplementos calóricos	y no	Splenda® (20/197, 10.1%), Stevia® (2/197, 1.01%), Cell food® (1/197, 0.50%), Aloe vera (1/197, 0.50%), Sábila (0), Sábila líquida (3/197, 1.52%).
9.Bebidas azúcar	sin	Café sin azúcar (106/197, 53.8%), Té sin azúcar (36/197, 18.27%), Agua mineral (5/197, 2.53%).
10.Bebidas azucaradas		Agua de fruta (68/197, 34.51%), Refresco (41/197, 20.81%), Café con azúcar (42/197, 21.31%), té con azúcar (14/197, 7.10%), Agua saborizada (11/197, 5.58%), Jugo industrializado (7/197, 3.55%), Capuchino (2/197, 1.01%), Icee® "raspado de hielo" (1/197, 0.50%).
11.Bebidas deportivas		Electrolit® (2/197, 1.01%), Suero (2/197, 1.01%), Gatorade® (1/197, 0.50%).
12.Bebidas alcohólicas		Tepache (2/197, 1.01%), Rompope (1/197, 0.50%), Vino tinto (0).
13.Grasas		Aceite (103/197, 52.28%), Crema (47/197, 23.85%), Mayonesa (32/197, 16.24%), Aguacate (31/197, 15.73%), Mantequilla (17/197, 8.62%), Guacamole (5/197, 2.53%), Aceite en aerosol (3/197, 1.52%), Crema en polvo (2/197, 1.01%), Margarina (1/197, 0.50%), Aderezo (0).
14.Cereales		Arroz blanco (60/197, 30.45%), Papa (53/197, 26.90%), Avena (27/197, 13.70%), Tostadas (19/197, 9.64%), Elote (14/197, 7.10%), Espagueti cocido (12/197, 6.09%), Arroz rojo (11/197, 5.58%), Amaranto (7/197, 3.55%), Maíz pozolero (4/197, 2.03%),

	Camote poblano (2/197, 1.01%), Maicena (1/197, 0.50%), Masa (1/197, 0.50%), Salmas (1/197, 0.50%), Sushi (0), Pasta (0), Alegría (0), Harina (0), Trigo (0), Tapioca (0), Linaza (0).
15.Azúcar	Azúcar (47/197, 23.85%), Miel (20/197, 10.15%), Arándano deshidratado (8/197, 4.06%), Pasas (6/197, 3.04%), Piloncillo (2/197, 1.01%), Almíbar (1/197, 0.50%), Fruta cristalizada (1/197, 0.50%), Dátil (0).
16.Frutas	Plátano (67/197, 34.01%), Manzana (49/197, 24.87%), Papaya (42/197, 21.31%), Limón (30/197, 15.22%), Mango (25/197, 12.69%), Piña (17/197, 8.62%), Pera (12/197, 6.09%), Melón (12/197, 6.09%), Uvas (11/197, 5.58%), Fresas (10/197, 5.07%), Guayaba (10/197, 5.07%), Jugo de naranja (8/197, 4.06%), Naranja (8/197, 4.06%), Tuna (7/197, 3.55%), Durazno (6/197, 3.04%), Jugo de fruta (5/197, 2.53%), Mandarina (5/197, 2.53%), Chicozapote (4/197, 2.03%), Cerezas (4/197, 2.03%), Ciruela (4/197, 2.03%), Toronja (2/197, 1.01%), Lichis (2/197, 1.01%), Mamey (2/197, 1.01%), Mora azul (2/197, 1.01%), Coctel de fruta (1/197, 0.50%), Zarzamora (1/197, 0.50%), Higos (1/197, 0.50%), Kiwi (1/197, 0.50%), Ciruela pasa (1/197, 0.50%), Granada (1/197, 0.50%), Chabacano (1/197, 0.50%), Guanábana (0), Sandia (0), Lima (0), Tejocote (0), Zapote (0), Pitahaya (0), Maracuyá (0).
17.Verduras	Jitomate (60/197, 30.45%), Cebolla (56/197, 28.42%), Lechuga (47/197, 23.85%), Nopal (34/197, 17.25%), Calabaza (28/197, 14.21%), Chayote (23/197, 11.67%), Chile poblano (13/197, 9.59%), Cilantro (13/197, 9.59%), Pepino (16/197, 8.12%), Chile (16/197, 8.12%), Espinacas (15/197, 7.61%), Chícharo (14/197, 7.10%), Brócoli (11/197, 5.58%), Ejotes (10/197, 5.07%), Verduras (9/197, 4.56%), Apio (7/197, 3.55%), Champiñones (7/197, 3.55%), Jícama (6/197, 3.54%), Rábano (6/197, 3.04%), Pimiento morrón (6/197, 3.04%), Tomate (5/197, 2.53%), Zanahoria (49/197, 2.48%), Coliflor (4/197, 2.03%), Perejil (4/197, 2.03%), Jugo verde (3/197, 1.52%), Verdolagas (3/197, 1.52%), Betabel (3/197, 1.52%), Hongos (3/197, 1.52%), Flor de calabaza (2/197, 1.01%), Hierbabuena (2/197, 1.01%), Cebolla caramelizada

	(1/197, 0.50%), Col (1/197, 0.50%), Acelga (1/197, 0.50%), Pápalo (1/197, 0.50%), Alcaparras (1/197, 0.50%), Esparrago (1/197, 0.50%), Quelite (1/197, 0.50%), Caldillo de jitomate (0), Caldillo de tomate (0), Pico de gallo (0), Huitlacoche (0), Berros (0), Romeritos (0), Epazote (0), Huazontle (0), Germen de lenteja (0).
18.Semillas y frutos secos	Nuez (18/197, 9.13%), Almendra (16/197, 8.12%), Pepita (4/197, 2.03%), Ajonjolí (4/197, 2.03%), Chía (semilla) (3/197, 1.52%), Pistache (2/197, 1.01%), Semillas (2/197, 1.01%), Mazapán (1/197, 0.50%), Piñón (0).
19.Tortilla	Tortilla (157/197, 79.69%).
20.Soya y derivados de origen vegetal	Leche vegetal (6/197, 3.04%), Soya (1/197, 0.50%), harina de soya (0).
21.Leguminosas	Frijol (59/197, 29.94%), Garbanzo (6/197, 3.04%), Lentejas (5/197, 2.53%), Habas (5/197, 2.53%).
22.Agua	Agua natural (162/197, 82.23%).
23.Suplementos	Ensure® (2/197, 1.01%), Caseinato de calcio (4/197, 2.03%), Ensure® en polvo (1/197, 0.50%), Inmunocal® (1/197, 0.50%), Dieta polimérica con fibra (0), Dieta polimérica líquida (0), Proteína en polvo (0), Suplemento (0).
24.Dulces con exceso de sodio	Gelatina de agua (31/197, 15.73%), Leche evaporada (8/197, 4.06%), Gelatina de leche (3/197, 1.52%), Palanqueta (3/197, 1.52%), Lechera (3/197, 1.52%), Cacahuete garapiñado (2/197, 1.01%), Leche condensada (2/197, 1.01%), Dulce de coco (2/197, 1.01%), Nutella (1/197, 0.50%), Helado mordisco (1/197, 0.50%), Oblea tostada (1/197, 0.50%), Muégano (0), Natilla (0).
25.Carne con exceso de sodio	Pata (3/197, 1.52%), Cecina (2/197, 1.01%), Lengua (1/197, 0.50%), Machaca (1/197, 0.50%), Caracol (1/197, 0.50%), Moronga (0).
26.Embutidos, carnes altas en grasa, y vísceras	Jamón (53/197, 26.90%), chicharrón (11/197, 5.58%), Salchicha (7/197, 3.55%), Tocino (6/197, 3.04%), Chorizo (6/197, 3.04%), Longaniza (3/197, 1.52%), Nuggets de pollo (1/197, 0.50%), Mortadela (1/197, 0.50%), Birria (0), Pancita (0), Hígado de res (0).

27.Cereales con exceso de sodio	Bolillo (53/197, 26.90%), Pan de caja (30/197, 15.22%), Cereal de caja (23/197, 11.67%), Granola (13/197, 9.59%), Galleta maría (13/197, 9.59%), Pan tostado (15/197, 7.61%), Pan molido (12/197, 6.09%), Telera (8/197, 4.06%), Tortilla de harina (6/197, 3.04%), Galleta saladas (6/197, 3.04%), Totopos (5/197, 2.53%), Palomitas acarameladas (4/197, 2.03%), Pure de papa (3/197, 1.52%), Pan de hot-dog (2/197, 1.01%), Pan de hamburguesa (1/197, 0.50%), Barquillo (1/197, 0.50%), Molletes (0), Croutones (0), Nachos (0), Arroz inflado (0).
28.Huevo	Huevo (73/197, 37.05%), Claras de huevo (3/197, 1.52%).
29.Postres con exceso de sodio	Pan dulce (88/197, 44.67%), Pastel (10/197, 5.07%), Galleta de chocolate (8/197, 4.06%), Galleta (7/197, 3.55%), Hot cakes (6/197, 3.04%), Polvorones (2/197, 1.01%), Arroz con leche (2/197, 1.01%), Pay (1/197, 0.50%), Barrita de cereal (1/197, 0.50%), Waffle (1/197, 0.50%), Gansito® (1/197, 0.50%), Churro (0).
30.Quesos	Queso panela (40/197, 20.30%), Queso Oaxaca (29/197, 14.72%), Queso Cotija (22/197, 11.16%), Queso manchego (15/197, 7.61%), Queso rallado (9/197, 4.56%), Queso crema (8/197, 4.06%), Requesón (3/197, 1.52%), Queso grouyere (2/197, 1.01%), Queso amarillo (3/197, 1.52%), Queso cottage (2/197, 1.01%), Queso cheddar (1/197, 0.50%), Queso chihuahua (1/197, 0.50%), Queso gouda (1/197, 0.50%), Queso parmesano (1/197, 0.50%), Queso mozzarella (0).
31.Botanas	Cacahuete (18/197, 9.13%), Sabritas® (8/197, 4.06%), Palomitas de mantequilla (3/197, 1.52%), Aceituna (2/197, 1.01%), Cacahuete enchilado (1/197, 0.50%), Churritos Barcel® (0), Papas fritas industrializadas (0).
32.Sal y salsas	Sal (69/197, 35.02%), Salsa de chile (65/197, 32.99%), Caldo de pollo (27/197, 13.70%), Salsa de jitomate(17/197, 8.62%), Knorr® suiza (consomé de pollo) (8/197, 4.06%), Cátsup (5/197, 2.53%), Mostaza (5/197, 2.53%), Mole (4/197, 2.03%), Caldo de res (2/197, 1.01%), Consomé de borrego (2/197, 1.01%), Chamoy (2/197, 1.01%), Caldo de pescado (1/197, 0.50%), Salsa Valentina® (0), Salsa inglesa (0), Salsa de soya (0), Salsa de cacahuete (0).

*El coco se eliminó debido a una frecuencia de consumo (1/197, 0.50%).

**Los complementos de vitaminas y minerales no se consideran alimentos, en cambio, se incluían en la historia clínica como parte del tratamiento farmacológico.

12.3.2. Formación de los patrones

12.3.2.1. *Retención de variables importantes*

En la tabla 9 se muestran los patrones retenidos a partir de la asociación a la matriz de covarianza de las variables incluidas, conservando aquellos con valores propios ≥ 1.5 , y que mostraran cargas dentro de cada factor ≥ 0.2 .

12.3.2.2. *Combinación de variables*

Los valores (puntajes) obtenidos para cada individuo a partir de la ecuación (Component score), se categorizaron a partir de quintiles para mejorar la interpretabilidad, siendo los sujetos del Q₁ quienes menos apego tienen al patrón de dieta, y aquellos del Q₅ quienes mayor apego tienen.

12.3.3. Demarcación de variables componentes (nomenclatura)

En el contexto de las enfermedades hepáticas, especialmente en relación con la enfermedad hepática grasa no alcohólica [o enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MAFLD, del inglés Metabolic-Associated Fatty Liver Disease)/NAFLD], se han identificado diversos patrones dietarios.⁶¹⁻⁶⁶ Estos patrones han influido en la selección de la nomenclatura para el presente estudio, tomando como referencia una analogía con las nomenclaturas preexistentes derivadas de patrones dietarios (Anexo 14).

Tabla 9. Matriz de cargas factoriales para la configuración de patrones de alimentación: Patrones dietarios y nomenclatura.

	Patrón 1		Patrón 2		Patrón 3		Patrón 4		Patrón 5		Patrón 6	
Nomenclatura	Inflamatorio		Mexicano moderno		Occidental		Regular		Básico actual		Básico actual II	
Componentes	Carga	del	Carga	del	Carga	del	Carga	del	Carga	del	Carga	del
	factor		factor		factor		factor		factor		factor	
Antojitos	-0.251	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dulces/postres bajos en sodio.	0.378	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.282
Bebidas lácteas y fermentables	-	-	-	-	-	-	0.731	-	-	-	-	-
Carne roja	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.440	-	-	-
Pollo	-	-	-	-	-	-	-	-	0.702	-	-	-
Pescado y mariscos	0.401	-	-	-	-	-	-	-	-0.359	-	-	-
Condimentos	-	-	-	-	-	-	0.428	-	-	-	-	0.201
Edulcorantes y suplementos no calóricos	0.255	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.428
Bebidas sin azúcar	-	-	0.376	-	-	-	-0.239	-	-0.367	-	-	-
Bebidas azucaradas	-	-	0.431	-	-	-	-	-	0.463	-	-	-0.451
Bebidas deportivas	0.303	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.210
Bebidas alcohólicas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grasas	0.504	-	0.300	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cereales	-	-	-	-	-	-	-	-	0.303	-	-	0.562

Azúcar	-	-	0.660	0.235	-	-
Frutas	0.210	-	-	0.629	-	-
Verduras	-	-	-	-	-	0.550
Semillas y frutos secos	0.383	-	-	0.237	0.238	-
Tortilla	-	0.474	-	-	-	-
Soya y derivados de origen vegetal	-	-	-	-	0.245	-
Leguminosas	-	-	-	0.203	-0.410	-
Agua	-0.210	-0.803	-	-0.279	-	-
Suplementos	-	-0.247	0.616	-	-	-
Dulces con exceso de sodio	-	-	-	-	-	0.323
Carne con exceso de sodio	-	-	0.793	-	-	-
Embutidos, carnes altas en grasa, y vísceras	0.659	-	-	-	-	-
Cereales con exceso de sodio	0.671	-	-	0.278	-	-
Huevo	-	0.390	-	-	-	0.230
Postres con exceso de sodio	-	0.343	0.432	-0.277	-	-
Quesos	-	-	-	-	-	-
Botanas	-	-	-	-	-	-0.379
Sal y salsas	-	0.258	-	-0.338	-	0.223
Valor propio	2.26	1.95	1.89	1.78	1.62	1.54
Varianza explicada: 34.59%	7.08	6.11	5.92	5.57	5.07	4.82

*Para la identificación de factores se empleó el uso de ilustraciones Biplot y rotación tipo Varimax para obtener mayor interpretabilidad.

12.4. Patrones dietarios

En la tabla 10 se muestra la asociación entre los 6 patrones derivados y la descompensación clínica de sujetos con cirrosis compensada, mostrando mayor riesgo de descompensación el grupo con mayor apego a los patrones regular, básico actual y básico actual II, siendo este último el único en mostrar significancia estadística al analizarse en combinación a los otros 5 patrones.

Tabla 10. Análisis multivariable: asociación entre los patrones de dieta identificados y la descompensación clínica.

	Q ₁	Q ₅	Q ₄	Q ₃	Q ₂
Patrón inflamatorio					
HR	1	1.29	1.19	0.99	1.25
IC 95 %		0.36-4.57	0.35-4.02	0.34-2.92	0.39-3.96
Patrón mexicano moderno					
HR	1	2.19	1.71	4.70	1.38
IC 95 %		0.62-7.74	0.47-6.21	1.51-14.63 [‡]	0.35-5.34
Patrón occidental					
HR	1	1.80	0.50	1.24	0.48
IC 95 %		0.56-5.72	0.13-1.92	0.38-3.98	0.14-1.62
Patrón regular					
HR	1	3.98	1.06	3.42	5.85
IC 95 %		0.94-16.74	0.20-5.47	0.71-16.45	1.29-26.56 [‡]
Patrón básico actual					
HR	1	2.99	0.50	1.78	1.69
IC 95 %		0.82-10.88	0.10-2.35	0.47-6.71	0.43-6.60
Patrón básico actual II					
HR	1	3.72	3.18	2.57	2.89
IC 95 %		1.07-12.91 [‡]	0.87-11.55	0.70-9.40	0.78-10.59

[‡]p<0.05.

12.4.1. Patrón inflamatorio

A continuación (Tabla 11) se muestra la distribución de características basales de los sujetos en las diferentes categorías de apego (Quintiles) al patrón inflamatorio, sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en la tabla 12 se observa un mayor consumo de sodio de forma cuantitativa (g/día) y mayor frecuencia de exceso de consumo de sodio (≥ 2 g/d) en los sujetos del Q₅ (41.0%), además de mayor consumo de sodio y proteína al considerar la distribución del índice PNa, donde 33.3 % de sujetos del Q₅ se encontraban en la categoría II de índice PNa (consumo de proteína < 1.8 g/kg de peso seco/ d, con consumo de sodio ≥ 2 g/día) y 10.3% en la categoría III de índice PNa.

No se observa una asociación entre el apego al patrón de dieta inflamatorio y la descompensación clínica de la CH [Anexo 15: Análisis de Kaplan-Meier, prueba generalizada de Wilcoxon, $p=0.950$], sin embargo, se muestran modelos ajustados (Tabla 13) por el consumo excesivo de sodio [Variable asociada a mayor riesgo de descompensación clínica: HR: 2.65 (IC 95%: 1.22-5.73), $p=0.013$] y el índice PNa [PNa II, HR: 2.09 (IC 95%: 0.87-5.00); PNa] III, HR: 3.30 (IC 95%: 1.28-8.52), $p= 0.013$.

La correlación entre el índice PNa y las categorías de apego al patrón inflamatorio fue de $r: 0.187$, $p=0.009$ (Correlación de Spearman) (Anexo 16).

Tabla 11. Patrón inflamatorio: Distribución de características clínicas.

Variable	Q₁ (n=39)	Q₂ (n=40)	Q₃ (n=39)	Q₄ (n=40)	Q₅ (n=39)
Edad (años)*	57 (49-61)	60 (52-63)	57 (50-63)	59 (54-63)	56 (49-62)
Sexo†					
H	7 (17.9)	8 (20.0)	12 (30.8)	8 (20.0)	13 (33.3)
M	32 (82.1)	32 (80.0)	27 (69.2)	32 (80.0)	26 (66.7)
Tiempo desde el diagnóstico†					
0-10 años	35 (89.7)	32 (80.0)	36 (92.3)	37 (82.5)	36 (92.3)
>10 años	4 (10.3)	8 (20.0)	3 (7.7)	3 (7.5)	3 (7.7)
Tiempo desde el diagnóstico (años)*					
	2 (1-7)	3 (1-6)	3 (1-7)	3 (1-5)	3 (1-5)
Etiología†					
Virus C	28 (71.8)	23 (57.5)	24 (61.5)	28 (70.0)	30 (76.9)
Otras	11 (28.2)	17 (42.5)	15 (38.5)	12 (30.0)	9 (23.1)
Várices esofágicas†					
Sin várices	11 (28.2)	16 (40.0)	11 (28.2)	16 (40.0)	15 (38.5)
Con várices	28 (71.8)	24 (60.0)	28 (71.8)	24 (60.0)	24 (61.5)
Edema†					
Ausente	30 (76.9)	31 (77.5)	29 (74.4)	31 (77.5)	31 (79.5)
Grado I	9(23.1)	9 (22.5)	10 (25.6)	9 (22.5)	8 (20.5)
Índices de función hepática					
Child-Pugh†					
A	34 (87.2)	36 (90.0)	37 (94.9)	39 (97.5)	35 (89.7)
B	5 (12.8)	4 (10.0)	2 (5.1)	1 (2.5)	4 (10.3)
MELD†					
<9	21 (53.8)	25 (62.5)	21 (53.8)	29 (72.5)	22 (56.4)
10-19	18 (46.2)	15 (37.5)	18 (46.2)	11 (27.5)	17 (43.6)

MELD-Na[†]	16 (41.0)	21 (52.5)	17 (43.6)	21 (52.5)	21 (53.8)
<9	23 (59.0)	19 (47.5)	22 (56.4)	19 (47.5)	18 (46.2)
10-19					
Sodio[†]					
<140 mEq/l	17 (43.6)	14 (35.0)	15 (38.5)	20 (50.0)	11 (28.2)
≥140 mEq/L	22 (56.4)	26 (65.0)	24 (61.5)	20 (50.0)	28 (71.8)
Plaquetas[†]					
≥120 x 10 ⁹ /l	11 (28.2)	19 (47.5)	12 (30.8)	19 (47.5)	10 (25.6)
<120 x 10 ⁹ /l	28 (71.8)	21 (52.5)	27 (69.2)	21 (52.5)	29 (74.4)
Diabetes[†]					
Ausente	30 (76.9)	31 (77.5)	31 (79.5)	33 (82.5)	27 (69.2)
Presente	9 (23.1)	9 (22.5)	8 (20.5)	7 (17.5)	12 (30.8)
Hipertensión[†]					
Ausente	26 (66.7)	27 (67.5)	36 (92.3)	30 (75.0)	31 (79.5)
Presente	13 (33.3)	13 (32.5)	3 (7.7)	10 (25.0)	8 (20.5)
Propranolol[†]					
Ausente	23 (59.0)	29 (72.5)	28 (71.8)	33 (82.5)	27 (69.2)
Presente	16 (41.0)	11 (27.5)	11 (28.2)	7 (17.5)	12 (30.8)
Furosemina[†]					
Ausente	35 (89.7)	37 (92.5)	34 (87.2)	35 (87.5)	38 (97.4)
Presente	4 (10.3)	3 (7.5)	5 (12.8)	5 (12.5)	1 (2.6)
Espironolactona[†]					
Ausente	37 (94.9)	35 (87.5)	33 (84.6)	35 (87.5)	37 (94.9)
Presente	2 (5.1)	5 (12.5)	6 (15.4)	5 (12.5)	2 (5.1)
Pérdidas*					
Sin pérdidas	37 (94.9)	36 (90.0)	38 (97.4)	40 (100.0)	36 (92.3)
Pérdidas	2 (5.1)	4 (10.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (7.7)

Pruebas estadísticas: *Kruskal-Wallis, [†]X².

†p<0.05.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / # (%).

Tabla 12. Patrón inflamatorio: Distribución de características antropométricas y dietéticas.

Variable	Q1 (n=39)	Q2 (n=40)	Q3 (n=39)	Q4 (n=40)	Q5 (n=39)
Depleción muscular*					
Ausente	38 (97.4)	38 (95.0)	38 (97.4)	39 (97.5)	33 (84.6)
Presente	1 (2.6)	2 (5.0)	1 (2.6)	1 (2.5)	6 (15.4)
Fuerza de mano (kg)[†]					
	19.5 (17.0-23.5)	19.5 (16.5-21.5)	16.75 (14.0-27.0)	20.0 (16.0-26.0)	20.5 (18.5-25.5)
IMC (kg/m²)^{a,†}					
	29.0 (26.7-32.3)	26.8 (23.7-29.8)	26.3 (24.0-29.5)	27.9 (25.9-30.9)	26.7 (23.2-30.1)
IMC*					
Normal ^b	5 (13.5)	16 (40.0)	14 (35.9)	7 (17.5)	12 (30.8)
25-30	14 (37.8)	14 (35.0)	16 (41.0)	19 (47.5)	16 (41.0)
>30	18 (48.6)	10 (25.0)	9 (23.1)	14 (35.0)	11 (28.2)
Día de r24h*					
Lunes-jueves	28 (71.8)	29 (72.5)	30 (76.9)	30 (75.0)	22 (56.4)
Domingo	11 (28.2)	11 (27.5)	9 (23.1)	10 (25.0)	17 (43.6)
Proteínas (g)[†]					
	55.0 (42.7-68.2)	57.2 (37.6-80.3)	59.8 (36.6-80.5)	61.2 (46.0-74.7)	64.9 (48.1-83.9)
Proteína g/kg peso seco^c/día[†]					
	0.77 (0.54-1.06)	0.84 (0.57-1.22)	0.90 (0.59-1.30)	0.82 (0.64-1.12)	1.01 (0.61-1.35)
Proteína (% del GEB)^{d,†}					
	17.6 (12.6-22.2)	18.5 (12.2-24.1)	18.9 (12.6-28.1)	19.5 (14.2-23.7)	20.8 (14.9-26.4)

Kilocalorías totales[†]	1299.4 (1044.9-1688.0)	1343.6 (1074.7-1769.2)	1472.2 (1034.8-1843.5)	1496.7 (1235.8-1818.3)	1623.5 (1297.0-2006.5)
Kcal/peso seco^c/día[†]	18.9 (14.8-25.6)	18.9 (15.3-26.3)	20.9 (16.0-30.4)	21.8 (17.5-26.5)	22.7 (18.4-32.0)
Adecuación consumo^{d,*}					
90-110%	8 (20.5)	10 (25.0)	11 (28.2)	11 (27.5)	8 (20.5)
<90%	12 (30.8)	12 (30.0)	10 (25.6)	6 (15.0)	10 (25.6)
>110%	19 (48.7)	18 (45.0)	18 (46.2)	23 (57.5)	21 (53.8)
Hidratos de carbono (% del GEB)^{d,*}					
45-60%	10 (25.6)	13 (32.5)	13 (33.3)	7 (17.5)	12 (30.8)
<45%	7 (17.9)	3 (7.5)	8 (20.5)	10 (25.0)	5 (12.8)
>60%	22 (56.4)	24 (60.0)	18 (46.2)	23 (57.5)	22 (56.4)
Grasa (% del GEB)^{d,*}					
20-33%	17 (43.6)	12 (30.0)	15 (38.5)	15 (37.5)	13 (33.3)
<20%	11 (28.2)	16 (40.0)	9 (23.1)	6 (15.0)	7 (17.9)
Mas del 33%	11 (28.2)	12 (30.0)	15 (38.5)	19 (47.5)	19 (48.7)
Fibra (g/día)*					
25 o más	0 (0.0)	6 (15.0)	2 (5.1)	3 (7.5)	3 (7.7)
<25	39 (100.0)	34 (85.0)	37 (94.9)	37 (92.5)	36 (92.3)
Sodio (g/día)*					
<2	35 (89.7)	36 (90.0)	31 (79.5)	34 (85.0)	23 (59.0)
≥2	4 (10.3)	4 (10.0)	8 (20.5)	6 (15.0)	16 (41.0) [‡]

Sodio (mg/d)[†]	893.8 (415.4-1346.4)	1031.2 (532.5-1491.6)	1225.0 (642.0-1733.3)	1273.8 (748.6-1734.4)	1783.9 (997.5-2232.6) [‡]
Vitaminas/Minerales*					
No	32 (82.1)	31 (77.5)	27 (69.2)	28 (70.0)	31 (79.5)
Si ^e	7 (17.9)	9 (22.5)	12 (30.8)	12 (30.0)	8 (20.5)
Índice PNa*					
I	33 (84.6)	35 (87.5)	28 (71.8)	34 (85.0)	22 (56.4)
II	4 (10.3)	3 (7.5)	6 (15.4)	6 (15.0)	13 (33.3)
III	2 (5.1)	2 (5.0)	5 (12.8)	0 (0.0)	4 (10.3) [‡]

^aIMC, calculado a partir del peso seco calculado del paciente.

^bNo se incluyen a 2/197 (2.06%) sujetos con IMC <18.5.

^cSe utilizó el peso seco calculado del paciente, considerando la presencia de edema.

^dPorcentaje del requerimiento calculado a partir de la fórmula de Harris-Benedict modificada de Schofield.

^eIncluye al menos uno de los siguientes: Complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, folato, cobalamina) / ácido fólico / vitamina B / calcio / polivitaminas / sulfato ferroso / vitamina D o análogos (calcitriol o colecalciferol) / vitamina C / sulfato de magnesio.

Pruebas estadísticas: *X², [†]Kruskal-Wallis.

[‡]p<0.05.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / # (%).

Tabla 13. Asociación entre el patrón inflamatorio y la descompensación clínica de la cirrosis:
Análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Modelos, HR (IC 95 %)			
Quintiles	I	II	III
Q₁^a	1	1	1
Q₂	1.65 (0.40-3.33)	1.22 (0.42-3.51)	1.14 (0.39-3.28)
Q₃	1.25 (0.47-3.30)	1.11 (0.44-3.07)	1.06 (0.40-2.84)
Q₄	0.83 (0.28-2.49)	0.84 (0.28-2.50)	0.89 (0.29-2.67)
Q₅	1.00 (0.35-2.86)	0.63 (0.20-1.94)	0.69 (0.22-2.09)
R²	0.048	0.046	0.044

^aCategoría de referencia.

HR (del inglés Hazard ratio).

Modelo I [Sin ajustar]; **Modelo II** [Ajustado por la ingesta de sodio ≥ 2 g/d, HR: 2.65 (IC 95 %: 1.22-5.73); **Modelo III** [ajustado por índice PNa: PNa II HR: 2.09 (IC 95 %:0.87-5.00), PNa III HR: 3.30 (IC 95 %: 1.28-8.52)].

^bp<0.05; R² de Nagelkerke.

12.4.2. Patrón mexicano moderno

En la tabla 14 se presenta la distribución de las características basales de los sujetos en las diferentes categorías de apego (quintiles) al patrón mexicano moderno, con diferencias estadísticamente significativas para la distribución de las variables edema y uso de furosemda. En la tabla 15 se observan diferencias en el consumo de proteína ajustado al peso seco del paciente, diferencias en el porcentaje de consumo de proteína respecto al GEB, en el porcentaje de consumo de hidratos de carbono de acuerdo con el GEB.

No se observa una asociación entre el apego al patrón de dieta mexicano moderno y la descompensación clínica de la cirrosis hepática [Anexo 17: Análisis de Kaplan-Meier, prueba generalizada de Wilcoxon, $p=0.300$]. En los modelos ajustados (Tabla 16) solo se muestra un mayor riesgo de descompensación clínica por la variable de ajuste del modelo VI [Índice PNa, PNa II, HR: 1.84 (IC 95 %: 0.81-4.16); PNa III, HR: 3.13 (IC 95 %: 1.24-7.85), $p=0.015$].

Tabla 14. Patrón mexicano moderno: Distribución de características clínicas.

Variable	Q₁ (n=39)	Q₂ (n=40)	Q₃ (n=39)	Q₄ (n=40)	Q₅ (n=39)
Edad (años)*	57 (48-63)	57 (46-61)	60 (55-64)	60 (55-63)	56 (51-62)
Sexo†					
H	8 (20.5)	10 (25.0)	11 (28.2)	7 (17.5)	12 (30.8)
M	31 (79.5)	30 (75.0)	28 (71.8)	33 (82.5)	27 (69.2)
Tiempo desde el diagnóstico†					
0-10 años	37 (94.9)	35 (87.5)	34 (87.2)	38 (80.0)	38 (97.4)
>10 años	2 (5.1)	5 (12.5)	5 (12.5)	2 (20.0)	1 (2.6)
Tiempo desde el diagnóstico (años)*					
	2 (1-5)	5 (3-6)	2 (1-5)	3 (1-7)	3 (1-6)
Etiología†					
Virus C	29 (74.4)	26 (65.0)	22 (56.4)	26 (65.0)	30 (76.9)
Otras	10 (25.6)	14 (35.0)	17 (43.6)	14 (35.0)	9 (23.1)
Várices esofágicas†					
Sin várices	18 (46.2)	15 (37.5)	15 (38.5)	10 (25.0)	11 (28.2)
Con várices	21 (53.8)	25 (62.5)	24 (61.5)	30 (75.0)	28 (71.8)
Edema†					
Ausente	35 (89.7)	31 (77.5)	34 (87.2)	25 (62.5)	27 (69.2)
Grado I	4 (10.3)	9 (22.5)	5 (12.8)	5 (37.5)	12 (30.8)‡
Índices de función hepática					
Child-Pugh†					
A	32 (82.1)	39 (97.5)	35 (89.7)	38 (95.0)	37 (94.9)
B	7 (17.9)	1 (2.5)	4 (10.3)	2 (5.0)	2 (5.1)
MELD†					
<9	23 (59.0)	26 (65.0)	23 (59.0)	23 (57.5)	23 (59.0)
10-19	16 (41.0)	14 (35.0)	16 (41.0)	17 (42.5)	16 (41.0)

MELD-Na[†]					
<9	19 (48.7)	22 (55.0)	18 (46.2)	21 (52.5)	16 (41.0)
10-19	20 (51.3)	18 (45.0)	21 (53.8)	19 (47.5)	23 (59.0)
Sodio[†]					
<140 mEq/l	15 (38.5)	17 (42.5)	15 (38.5)	15 (37.5)	15 (38.5)
≥140 mEq/L	24 (61.5)	23 (57.5)	24 (61.5)	25 (62.5)	24 (61.5)
Plaquetas[†]					
≥120 x 10 ⁹ /l	17 (43.6)	15 (37.5)	15 (38.5)	13 (32.5)	11 (28.2)
<120 x 10 ⁹ /l	22 (56.4)	25 (62.5)	24 (61.5)	27 (67.5)	28 (71.8)
Diabetes[†]					
Ausente	30 (76.9)	27 (67.5)	31 (79.5)	31 (77.5)	33 (84.6)
Presente	9 (23.1)	13 (32.5)	8 (20.5)	9 (22.5)	6 (15.4)
Hipertensión[†]					
Ausente	28 (71.8)	26 (65.0)	31 (79.5)	30 (75.0)	35 (89.7)
Presente	11 (28.2)	14 (35.0)	8 (20.5)	10 (25.0)	4 (10.3)
Propranolol[†]					
Ausente	30 (76.9)	31 (77.5)	25 (64.1)	25 (62.5)	29 (74.4)
Presente	9 (23.1)	9 (22.5)	14 (35.9)	15 (37.5)	10 (25.6)
Furosemida[†]					
Ausente	39 (100.0)	38 (95.0)	35 (89.7)	31 (77.5)	36 (92.3)
Presente	0 (0.0)	2 (5.0)	4 (10.3)	9 (22.5)	3 (7.7) [‡]
Espironolactona[†]					
Ausente	38 (97.4)	38 (95.0)	33 (84.6)	34 (85.0)	34 (87.2)
Presente	1 (2.6)	2 (5.0)	6 (15.4)	6 (15.0)	5 (12.8)
Pérdidas*					
Sin pérdidas	35 (89.7)	38 (95.0)	38 (97.4)	39 (97.5)	37 (94.9)
Pérdidas	4 (10.3)	2 (5.0)	1 (2.6)	1 (2.5)	2 (5.1)

Pruebas estadísticas: *Kruskal-Wallis, †X².

‡p<0.05.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / # (%).

Tabla 15. Patrón mexicano moderno: Distribución de características antropométricas y dietéticas.

Variable	Q₁ (n=39)	Q₂ (n=40)	Q₃ (n=39)	Q₄ (n=40)	Q₅ (n=39)
Depleción muscular[†]					
Ausente	35 (89.7)	38 (95.0)	38 (97.4)	37 (92.5)	38 (97.4)
Presente	4 (10.3)	2 (5.0)	1 (2.6)	3 (7.5)	1 (2.6)
Fuerza de mano (kg)[*]					
	18.5 (16.0-23.8)	21.0 (17.0-26.0)	18.8 (15.0-27.5)	18.3 (15.0-23.0)	20.5 (16.0-28.0)
IMC (kg/m²)^{a,*}					
	26.9 (23.3-30.9)	28.3 (25.3-30.8)	27.8 (25.5-32.4)	26.3 (24.6-30.8)	27.8 (24.9-30.4)
IMC[†]					
Normal ^b	13 (34.2)	9 (22.5)	9 (23.1)	13 (33.3)	10 (25.6)
25-30	13 (34.2)	20 (50.0)	15 (38.5)	14 (35.9)	17 (43.6)
>30	12 (31.6)	11 (27.5)	15 (38.5)	12 (30.8)	12 (30.8)
Día de r24h[†]					
Lunes-jueves	28 (71.8)	27 (67.5)	26 (66.7)	30 (75.0)	28 (71.8)
Domingo	11 (28.2)	13 (32.5)	13 (33.3)	10 (25.0)	11 (28.2)
Proteínas (g)[*]					
	55.0 (37.5-70.6)	60.2 (46.1-79.2)	67.8 (46.1-81.4)	66.4 (52.7-84.4)	51.3 (38.5-65.0) [‡]
Proteína g/kg peso seco^{c/día}[*]					
	0.90 (0.59-1.30)	0.87 (0.64-1.10)	0.95 (0.62-1.28)	1.07 (0.68-1.31)	0.72 (0.50-0.95) [‡]
Proteína (% del GEB)^{d,*}					
	17.8 (13.6-26.2)	19.0 (14.1-22.8)	21.5 (13.9-26.2)	22.8 (15.6-27.3)	16.2 (11.7-20.2) [‡]
Kilocalorías totales[*]					
	1347.7	1397.8	1508.3	1593.8	1357.8

	(1105.2-1803.8)	(1175.1-1835.5)	(1155.5-1904.6)	(1188.4-1890.4)	(1149.7-1655.0)
Kcal/peso seco^c/día[†]	20.1 (15.8-28.2)	20.7 (16.8-24.9)	21.5 (15.2-27.8)	23.1 (18.6-29.5)	19.1 (15.6-26.5)
Adecuación consumo^{d,†}					
90-110%	8 (20.5)	12 (30.0)	5 (12.8)	10 (15.0)	13 (33.3)
<90%	14 (35.9)	10 (24.0)	11 (28.2)	5 (12.5)	10 (25.6)
>110%	17 (43.6)	18 (45.0)	23 (59.0)	25 (62.5)	16 (41.0)
Hidratos de carbono (% del GEB)^{d,†}					
45-60%	7 (17.9)	10 (25.0)	16 (41.0)	9 (22.5)	13 (33.3)
<45%	13 (33.3)	9 (22.5)	1 (2.6)	3 (7.5)	7 (17.9)
>60%	19 (48.7)	21 (52.5)	22 (56.4)	28 (70.0)	19 (48.7) [‡]
Grasa (% del GEB)^{d,†}					
20-33%	15 (38.5)	15 (37.5)	15 (38.4)	12 (30.0)	15 (38.5)
<20%	8 (20.5)	10 (25.0)	12 (30.8)	9 (22.5)	10 (25.6)
Mas del 33%	16 (41.0)	15 (37.5)	12 (30.8)	19 (47.5)	14 (35.9)
Fibra (g/día)[†]					
25 o más	3 (7.7)	3 (7.5)	2 (5.1)	2 (5.0)	4 (10.3)
<25	36 (92.3)	37 (92.5)	37 (94.9)	38 (95.0)	35 (89.7)
Sodio (g/día)[†]					
<2	31 (79.5)	35 (87.5)	30 (76.9)	32 (80.0)	31 (79.5)
≥2	8 (20.5)	5 (12.5)	9 (23.1)	8 (20.0)	8 (20.5)
Sodio (mg/día)	1203.6 (837.9-1783.9)	1175.7 (559.8-1602.5)	1230.1 (515.2-1990.0)	1335.0 (718.3-1846.5)	1002.7 (507.7-1625.6)

Vitaminas/Minerales[†]					
No	32 (82.1)	30 (75.0)	29 (74.4)	27 (67.5)	31 (79.5)
Si ^e	7 (17.9)	10 (25.0)	10 (25.6)	13 (32.5)	8 (20.5)
Índice PNa[†]					
I	31 (79.5)	33 (82.5)	29 (74.4)	29 (72.5)	30 (76.9)
II	7 (17.9)	4 (10.0)	7 (17.9)	6 (15.0)	8 (20.5)
III	1 (2.6)	3 (7.5)	3 (7.7)	5 (12.5)	1 (2.6)

^aIMC : índice de masa corporal calculado a partir del peso seco calculado del paciente.

r24h: recordatorio de 24 horas

^bNo se incluyen a 2/197 (2.06%) sujetos con IMC <18.5.

^cSe utilizó el peso seco calculado del paciente, considerando la presencia de edema.

^dPorcentaje del requerimiento calculado a partir de la fórmula de Harris-Benedict modificada de Schofield.

^eIncluye al menos uno de los siguientes: Complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, folato, cobalamina) / ácido fólico / vitamina B / calcio / polivitaminas / sulfato ferroso / vitamina D o análogos (calcitriol o colecalciferol) / vitamina C / sulfato de magnesio.

Pruebas estadísticas: *X², †Kruskal-Wallis.

‡p<0.05.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / # (%).

Tabla 16. Asociación entre el patrón mexicano moderno y la descompensación clínica de la cirrosis: Análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Modelos, HR (IC 95 %)						
Mexicano moderno	I	II	III	IV	V	VI
Q₁^a	1	1	1	1	1	1
Q₂	1.10 (0.31-3.80)	1.02 (0.29-3.56)	1.09 (0.31-3.78)	1.11 (0.32-3.86)	1.09 (0.31-3.80)	1.17 (0.33-4.11)
Q₃	2.65 (0.91-7.68)	2.68 (0.92-7.77)	2.58 (0.89-7.50)	2.51 (0.86-7.29)	2.32 (0.79-6.80)	2.59 (0.88-7.56)
Q₄	1.41 (0.44-4.45)	1.24 (0.38-4.00)	1.19 (0.35-3.98)	1.27 (0.40-4.03)	1.15 (0.36-3.68)	1.33 (0.41-4.27)
Q₅	1.81 (0.60-5.40)	1.66 (0.55-5.00)	1.73 (0.57-5.20)	2.07 (0.68-6.28)	1.78 (0.59-5.33)	1.97 (0.65-5.92)
R²	0.029	0.039	0.036	0.046	0.029	0.066

^aCategoría de referencia.

HR (del inglés Hazard Ratio).

Modelo I [Sin ajustar]; **Modelo II** [Ajustado por la presencia de edema (Grado I), HR: 1.62 (IC 95 %: 0.79-3.30)]; **Modelo III** [Ajustado por el uso de furosemida, HR: 1.91 (IC 95 %: 0.61-5.89)]; **Modelo IV** [Ajustado por ingesta de proteína (g/kg de peso seco/d), HR: 1.82 (IC 95 %: 0.91-3.64)]; **Modelo V** [Ajustado por ingesta de hidratos de carbono: 60 % o más del GEB, HR: 1.76 (IC 95%: 0.59-5.33), <45% del GEB, HR: 1.82 (IC 95 %: 0.91-3.64)]; **Modelo VI** [ajustado por índice PNa: PNa II, HR: 1.84 (IC 95 %:0.81-4.16), PNa III, HR: 3.13 (IC 95%: 1.24-7.85)†].

‡ $p < 0.05$; R^2 de Nagerlkerke.

12.4.3. Patrón occidental

En la tabla 17 se presenta la distribución de las características basales de los sujetos en las diferentes categorías de apego (quintiles) al patrón occidental, con una diferencia estadísticamente significativa para la distribución de la variable hipertensión arterial. En la tabla 18 se observan diferencias en el porcentaje de consumo de grasa respecto al GEB, los sujetos en el Q₅ del patrón occidental tienen mayor exposición a ingesta de grasa >33% del GEB (56.4%).

No se observa una asociación entre el apego al patrón de dieta occidental y la descompensación clínica de la cirrosis hepática [Anexo 18: Análisis de Kaplan-Meier, prueba generalizada de Wilcoxon, $p=0.353$]. En los modelos ajustados (Tabla 19) solo se muestra un mayor riesgo de descompensación clínica por la variable de ajuste del modelo VI [índice PNa, PNa II, HR: 1.82 (IC 95 %: 0.79-4.19); PNa III, HR: 2.87 (IC 95 %: 1.13-7.26), $p=0.026$].

Tabla 17. Patrón occidental: Distribución de características clínicas.

Variable	Q₁ (n=39)	Q₂ (n=40)	Q₃ (n=39)	Q₄ (n=40)	Q₅ (n=39)
Edad (años)*	59 (51-61)	58 (49-63)	57 (51-63)	58 (49-64)	56 (52-63)
Sexo†					
H	10 (25.6)	7 (17.5)	6 (15.4)	13 (32.5)	12 (30.8)
M	29 (74.4)	33 (82.5)	33 (84.6)	27 (67.5)	27 (69.2)
Tiempo desde el diagnóstico†					
0-10 años	34 (87.2)	38 (95.0)	33 (84.6)	33 (82.5)	38 (97.4)
>10 años	5 (12.8)	2 (5.0)	6 (15.4)	7 (17.5)	1 (2.6)
Tiempo desde el diagnóstico (años)*					
	3 (1-6)	3 (1-5)	2 (1-5)	5 (1-8)	3 (1-3)
Etiología†					
Virus C	24 (61.5)	23 (57.5)	27 (69.2)	31 (77.5)	28 (71.8)
Otras	15 (38.5)	17 (42.5)	12 (30.8)	9 (22.5)	11 (28.2)
Várices esofágicas†					
Sin várices	15 (38.5)	16 (40.0)	11 (28.2)	11 (27.5)	16 (41.0)
Con varices	24 (61.5)	24 (60.0)	28 (71.8)	29 (72.5)	23 (59.0)
Edema†					
Ausente	27 (69.2)	33 (82.5)	30 (76.9)	30 (75.0)	32 (82.1)
Grado I	12 (30.8)	7 (17.5)	9 (23.1)	10 (25.0)	7 (17.9)
Índices de función hepática					
Child-Pugh†					
A	37 (94.9)	38 (95.0)	36 (92.3)	37 (92.5)	33 (84.6)
B	2 (5.1)	2 (5.0)	3 (7.7)	3 (7.5)	6 (15.4)
MELD†					
<9	26 (66.7)	24 (60.0)	23 (59.0)	23 (57.5)	22 (56.4)
10-19	13 (33.3)	16 (40.0)	16 (41.0)	17 (42.5)	17 (43.6)

MELD-Na[†]					
<9	23 (59.0)	17 (42.5)	18 (46.2)	20 (50.0)	18 (46.2)
10-19	16 (41.0)	23 (57.5)	21 (53.8)	20 (50.0)	21 (53.8)
Sodio[†]					
<140 mEq/l	12 (30.8)	20 (50.0)	15 (38.5)	12 (30.0)	18 (46.2)
≥140 mEq/l	27 (69.2)	20 (50.0)	24 (61.5)	28 (70.0)	21 (53.8)
Plaquetas[†]					
≥120 x 10 ⁹ /l	13 (33.3)	15 (37.5)	12 (30.8)	14 (35.0)	17 (43.6)
<120 x 10 ⁹ /l	26 (66.7)	25 (62.5)	27 (69.2)	26 (65.0)	22 (56.4)
Diabetes[†]					
Ausente	28 (71.8)	30 (75.0)	31 (79.5)	36 (90.0)	27 (69.2)
Presente	11 (28.2)	10 (25.0)	8 (20.5)	4 (10.0)	12 (30.8)
Hipertensión[†]					
Ausente	23 (59.0)	33 (82.5)	28 (71.8)	31 (77.5)	35 (89.7)
Presente	16 (41.0)	7 (17.5)	11 (28.2)	9 (22.5)	4 (10.3) [‡]
Propranolol[†]					
Ausente	30 (76.9)	30 (75.0)	25 (64.1)	23 (57.5)	32 (82.1)
Presente	9 (23.1)	10 (25.0)	14 (35.9)	17 (42.5)	7 (17.9)
Furosemina[†]					
No	37 (94.9)	34 (85.0)	34 (87.2)	37 (92.5)	37 (94.9)
Si	2 (5.1)	6 (15.0)	5 (12.8)	3 (7.5)	2 (5.1)
Espironolactona[†]					
No	37 (94.9)	35 (87.5)	33 (84.6)	35 (87.5)	37 (94.9)
Si	2 (5.1)	5 (12.5)	6 (15.4)	5 (12.5)	2 (5.1)
Pérdidas[†]					
Sin pérdidas	37 (94.9)	39 (97.5)	38 (97.4)	38 (95.0)	35 (89.7)
Pérdidas	2 (5.1)	1 (2.5)	1 (2.6)	2 (5.0)	4 (10.3)

Pruebas estadísticas: *Kruskal-Wallis, †X².

[‡]p<0.05.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / # (%).

Tabla 18. Patrón occidental: Distribución de características antropométricas y dietéticas.

Variable	Q₁ (n=39)	Q₂ (n=40)	Q₃ (n=39)	Q₄ (n=40)	Q₅ (n=39)
Depleción muscular*					
Ausente	37 (94.9)	37 (92.5)	38 (97.4)	39 (97.5)	35 (89.7)
Presente	2 (5.1)	3 (7.5)	1 (2.6)	1 (2.5)	4 (10.3)
Fuerza de mano (kg)[†]	19.5 (15.5-23.0)	19.8 (16.3-25.0)	17.5 (15.0-23.0)	19.5 (16.5-28.5)	20.25 (17.5-26.0)
IMC (kg/m²)^{a,†}	27.2 (24.7-31.2)	27.6 (25.0-31.0)	27.9 (26.0-32.4)	27.8 (25.1-30.9)	26.4 (22.3-29.4)
IMC*					
Normal ^b	10 (26.3)	10 (25.0)	8 (20.5)	10 (25.0)	16 (42.1)
25-30	14 (36.8)	18 (45.0)	17 (43.6)	17 (42.5)	13 (34.2)
>30	14 (36.8)	12 (30.0)	14 (35.9)	13 (32.5)	9 (23.7)
Día de r24h*					
Lunes-jueves	24 (61.5)	28 (75.0)	32 (82.1)	32 (80.0)	23 (59.0)
Domingo	15 (38.5)	12 (25.0)	7 (17.9)	8 (20.0)	16 (41.0)
Proteínas (g)[†]	64.9 (48.1-81.0)	59.1 (48.4-69.9)	52.3 (37.1-73.1)	58.1 (42.9-77.2)	63.4 (45.2-90.8)
Proteína g/kg peso seco^c/día[†]	0.92 (0.64-1.30)	0.86 (0.68-1.06)	0.67 (0.47-1.20)	0.91 (0.57-1.18)	0.96 (0.69-1.35)
Proteína (% del GEB)^{d,†}	20.8 (14.2-26.4)	18.9 (14.7-22.8)	15.4 (10.4-25.5)	17.7 (12.7-25.7)	20.2 (12.6-26.7)
Kilocalorías totales[†]	1442.1 (1172.3-1728.1)	1266.1 (1075.3-1650.0)	1337.4 (1099.8-1668.4)	1647.6 (1221.4-1891.1)	1742.3 (1171.6-2083.2)

Kcal/peso seco^{c/d}†	20.4 (15.2-25.7)	19.6 (15.4-23.7)	18.8 (15.4-25.0)	22.7 (16.7-28.5)	23.7 (18.6-32.9)
Adecuación consumo^{d,*}					
90-110%	7 (17.9)	14 (35.0)	10 (25.6)	9 (22.5)	8 (20.5)
<90%	13 (33.3)	9 (22.5)	12 (30.8)	10 (25.0)	6 (15.4)
>110%	19 (48.7)	17 (42.5)	17 (43.6)	21 (52.5)	25 (64.1)
Hidratos de carbono (% del GEB)^{d,*}					
45-60%	12 (30.8)	11 (27.5)	13 (33.3)	10 (25.0)	9 (23.1)
<45%	8 (20.5)	7 (17.5)	4 (10.3)	7 (17.5)	7 (17.9)
>60%	19 (48.7)	22 (55.0)	22 (56.4)	23 (57.5)	23 (59.0)
Grasa (% del GEB)^{d,*}					
20-33%	21 (53.8)	14 (35.0)	8 (20.5)	15 (37.5)	14 (35.9)
<20%	8 (20.5)	15 (37.5)	15 (38.5)	8 (20.0)	3 (7.7)
Mas del 33%	10 (25.6)	11 (27.5)	16 (41.0)	17 (42.5)	22 (56.4) [‡]
Fibra (g/día)[*]					
25 o más	1 (2.6)	4 (10.0)	2 (5.1)	3 (5.0)	4 (10.3)
<25	38 (97.4)	36 (90.0)	37 (94.9)	37 (92.5)	35 (89.7)
Sodio (g/día)[*]					
<2	30 (76.9)	35 (87.5)	34 (87.2)	33 (82.5)	27 (69.2)
≥2	9 (23.1)	5 (12.5)	5 (12.8)	7 (17.5)	12 (30.8)
Sodio (mg/día)[†]	1247.0 (693.5-1227.0)	990.0 (524.7-1496.4)	946.6 (621.4-1471.1)	1142.7 (585.8-1722.3)	1477.5 (735.2-2100.6)

Vitaminas/Minerales*					
No	28 (71.8)	33 (82.5)	29 (74.4)	31 (77.5)	28 (71.8)
Si ^e	11 (28.2)	7 (17.5)	10 (25.6)	9 (22.5)	11 (28.2)
Índice PNa*					
I	29 (74.4)	32 (80.0)	33 (84.6)	33 (82.5)	25 (64.1)
II	7 (17.9)	5 (12.5)	4 (10.3)	6 (15.0)	10 (25.6)
III	3 (7.7)	3 (7.5)	2 (5.1)	1 (2.5)	4 (10.3)

^aIMC: índice de masa corporal calculado a partir del peso seco calculado del paciente.

^bNo se incluyen a 2/197 (2.06%) sujetos con IMC <18.5.

^cSe utilizó el peso seco calculado del paciente, considerando la presencia de edema.

^dPorcentaje del requerimiento calculado a partir de la fórmula de Harris-Benedict modificada de Schofield.

^eIncluye al menos uno de los siguientes: Complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, folato, cobalamina) / ácido fólico / vitamina B / calcio / polivitaminas / sulfato ferroso / vitamina D o análogos (calcitriol o colecalciferol) / vitamina C / sulfato de magnesio.

Pruebas estadísticas: *X², †Kruskal-Wallis.

‡p<0.05.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / # (%).

Tabla 19. Asociación entre el patrón occidental y la descompensación clínica de la cirrosis: Análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Modelos, HR (IC 95 %)						
Quintiles	I	II	III	IV	V	VI
Q₁^a	1	1	1	1	1	1
Q₂	0.94 (0.33-2.69)	0.95 (0.32-2.75)	1.09 (0.31-3.78)	0.93 (0.32-2.67)	1.00 (0.34-2.87)	0.96 (0.33-2.76)
Q₃	1.16 (0.42-3.21)	1.16 (0.42-3.23)	2.58 (0.89-7.50)	1.17 (0.42-3.23)	1.36 (0.47-3.95)	1.34 (0.47-3.81)
Q₄	0.70 (0.22-2.21)	0.70 (0.22-2.26)	1.19 (0.35-3.98)	0.68 (0.21-2.17)	0.75 (0.23-2.39)	0.82 (0.25-2.62)
Q₅	1.71 (0.65-4.51)	1.73 (0.63-4.72)	1.73 (0.57-5.20)	1.48 (0.53-4.07)	1.92 (0.71-5.13)	1.63 (0.61-4.33)
R²	0.019	0.019	0.027	0.027	0.030	0.051

^aCategoría de referencia.

HR (del inglés Hazard ratio).

Modelo I [Sin ajustar]; **Modelo II** [Ajustado por la presencia de hipertensión arterial, HR: 1.02 (IC 95 %: 0.46-2.25)]; **Modelo III** [Ajustado por el uso de furosemida, HR: 1.91 (IC 95 %: 0.61-5.89)]; **Modelo IV** [Ajustado por ingesta de energía (Kcal/Kg de peso seco/d), HR: 1.01 (IC 95 %: 0.99-1.05)]; **Modelo V** [Ajustado por ingesta de grasa: <20 % del GEB HR: 0.72 (IC 95 %: 0.29-1.77), >33% del GEB, HR: 0.61 (IC 95 %: 0.28-1.29)]; **Modelo VI** [ajustado por índice PNa: PNa II HR: 1.82 (IC 95 %:0.79-4.19), PNa III HR: 2.87 (IC 95 %: 1.13-7.26)[‡]].

[‡]p<0.05; R² de Nagerlkerke.

12.4.4. Patrón regular

En la tabla 20 se presenta la distribución de las características basales de los sujetos en las diferentes categorías de apego (quintiles) al patrón regular, con diferencias estadísticamente significativas para las variables varices esofágicas e hipertensión arterial. En la tabla 21 se observan diferencias en los valores crudos de fuerza de mano e IMC respecto a los quintiles de apego al patrón.

En el análisis de Kaplan-Meier, se observa una asociación entre el apego al patrón de dieta regular y la descompensación clínica de la cirrosis hepática ($p=0.016$) (Figura 6).

En los análisis de riesgos proporcionales de Cox (Tabla 22) se muestra un mayor riesgo de descompensación clínica en los sujetos del Q2 del patrón regular ($p=0.027$) (Figura 7). Sin embargo, en el modelo ajustado por la presencia de várices esofágicas (Modelo II), el patrón de dieta no muestra asociación estadísticamente significativa con la descompensación clínica. En el modelo IV, el ajuste por la variable uso de propranolol muestra un mayor riesgo de descompensación con el uso de este (HR:3.816, IC 95 %: 1.939-7.510, $p<0.001$), en el modelo V el ajuste por los valores crudos de IMC muestran una asociación con el desenlace propuesto (HR: 0.91, IC 95 %: 0.84-0.99, $p=0.027$). El modelo VII muestra una asociación entre el índice PNa y la descompensación clínica [PNa II, HR: 1.88 (IC 95 %: 0.82-4.34); PNa III, HR: 2.68 (IC 95%: 1.04-6.87), $p=0.040$].

Tabla 20. Patrón regular: Distribución de características clínicas.

Variable	Q₁ (n=39)	Q₂ (n=40)	Q₃ (n=39)	Q₄ (n=40)	Q₅ (n=39)
Edad (años)*	56 (49-63)	57 (50-62)	58 (50-63)	60 (51-63)	59 (54-63)
Sexo†					
H	9 (23.1)	12 (30.0)	5 (12.8)	14 (35.0)	8 (20.5)
M	30 (76.9)	28 (70.0)	34 (87.2)	26 (65.0)	31 (79.5)
Tiempo desde el diagnóstico†					
0-10 años	35 (89.7)	36 (90.0)	33 (84.6)	36 (90.0)	36 (92.3)
>10 años	4 (10.3)	4 (10.0)	6 (15.4)	4 (10.0)	3 (7.7)
Tiempo desde el diagnóstico (años)*					
	3 (1-5)	4 (1-7)	3 (1-5)	3 (1-7)	3 (1-5)
Etiología†					
Virus C	21 (53.8)	30 (75.0)	27 (69.2)	28 (70.0)	27 (69.2)
Otras	18 (46.2)	10 (25.0)	12 (30.8)	12 (30.0)	12 (30.8)
Várices esofágicas†					
Sin várices	23 (59.0)	9 (22.5)	12 (30.8)	14 (35.0)	11 (28.2)
Con várices	16 (41.0)	31 (77.5)	27 (69.2)	26 (65.0)	28 (71.8)‡
Edema†					
Ausente	31 (79.5)	27 (67.5)	33 (84.6)	30 (75.0)	31 (79.5)
Grado I	8 (20.5)	13 (32.5)	6 (15.4)	10 (25.0)	8 (20.5)
Índices de función hepática					
Child-Pugh†					
A	37 (94.9)	38 (95.0)	34 (87.2)	36 (90.0)	36 (92.3)
B	2 (5.1)	2 (5.0)	5 (12.8)	4 (10.0)	3 (7.7)
MELD†					
<9	25 (64.1)	24 (60.0)	21 (53.8)	25 (62.5)	23 (59.0)
10-19	14 (35.9)	16 (40.0)	18 (46.2)	15 (37.5)	16 (41.0)

MELD-Na[†]					
<9	22 (56.4)	19 (47.5)	18 (46.2)	20 (50.0)	17 (43.6)
10-19	17 (43.6)	21 (52.5)	21 (53.8)	20 (50.0)	22 (56.4)
Sodio[†]					
<140 mEq/l	14 (35.9)	16 (40.0)	15 (38.5)	18 (45.0)	14 (35.9)
≥140 mEq/l	25 (64.1)	24 (60.0)	24 (61.5)	22 (55.0)	25 (64.1)
Plaquetas[†]					
≥120 x 10 ⁹ /l	16 (41.0)	12 (30.0)	12 (30.8)	18 (45.0)	13 (33.3)
<120 x 10 ⁹ /l	23 (59.0)	28 (70.0)	27 (69.2)	22 (55.0)	26 (66.7)
Diabetes[†]					
Ausente	30 (76.9)	32 (80.0)	29 (74.4)	30 (75.0)	31 (79.5)
Presente	9 (23.1)	8 (20.0)	10 (25.6)	10 (25.0)	8 (20.5)
Hipertensión[†]					
Ausente	34 (87.2)	35 (87.5)	28 (71.8)	25 (62.5)	28 (71.8)
Presente	5 (12.8)	5 (12.5)	11 (28.2)	15 (37.5)	11 (28.2) [‡]
Propranolol[†]					
Ausente	35 (89.7)	25 (62.5)	25 (64.1)	30 (75.0)	25 (64.1)
Presente	4 (10.3)	15 (37.3)	14 (35.9)	10 (25.0)	14 (35.9) [‡]
Furosemina[†]					
Ausente	37 (94.9)	35 (87.5)	34 (87.2)	39 (97.5)	34 (87.2)
Presente	2 (5.1)	5 (12.5)	5 (12.8)	1 (2.5)	5 (12.8)
Espironolactona[†]					
Ausente	36 (92.3)	34 (85.0)	34 (87.2)	39 (97.5)	34 (87.2)
Presente	3 (7.7)	6 (15.0)	5 (12.8)	1 (2.5)	5 (12.8)
Pérdidas[†]					
Sin pérdidas	37 (94.9)	35 (87.5)	38 (97.4)	40 (100.0)	37 (94.9)
Pérdidas	2 (5.1)	5 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (5.1)

Pruebas estadísticas: *Kruskal-Wallis, †X².

[‡]p<0.05.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / # (%).

Tabla 21. Patrón regular: Distribución de características antropométricas y dietéticas.

Variable	Q₁ (n=39)	Q₂ (n=40)	Q₃ (n=39)	Q₄ (n=40)	Q₅ (n=39)
Depleción muscular*					
Ausente	36 (92.3)	38 (95.0)	36 (92.3)	40 (100.0)	36 (92.3)
Presente	3 (7.7)	2 (5.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (7.7)
Fuerza de mano (kg)[†]	21.5 (18.0-25.5)	17.5 (13.5-28.5)	18.0 (15.5-20.0)	21.0 (19.0-27.0)	19.0 (15.0-23.0) [‡]
IMC (kg/m²)^{a,†}	26.3 (24.0-29.2)	27.7 (25.3-31.3)	28.1 (24.7-32.7)	28.9 (25.9-32.6)	25.8 (22.3-28.1) [‡]
IMC*					
Normal ^b	13 (34.2)	8 (20.5)	10 (25.6)	8 (20.0)	15 (38.5)
25-30	17 (44.7)	19 (48.7)	13 (33.3)	13 (32.5)	17 (43.6)
>30	8 (21.1)	12 (30.8)	16 (41.0)	19 (47.5)	7 (17.9)
Día de r24h*					
Lunes-jueves	21 (53.8)	32 (80.0)	30 (76.9)	26 (65.0)	30 (76.9)
Domingo	18 (46.2)	8 (20.0)	9 (23.1)	14 (35.0)	9 (23.1)
Proteínas (g)[†]	59.81 (46.42-73.96)	58.95 (35.11-77.0)	54.10 (39.45-68.62)	63.60 (47.30-81.03)	60.65 (43.00-74.97)
Proteína g/kg peso seco^{c/d}[†]	0.89 (0.66-1.23)	0.77 (0.50-1.21)	0.83 (0.54-1.05)	0.88 (0.61-1.26)	0.95 (0.69-1.28)
Proteína (% del GEB)^d	19.0 (13.7-26.1)	17.6 (11.4-25.5)	17.8 (12.5-22.3)	18.9 (14.1-26.8)	20.8 (14.2-25.8)
Kilocalorías totales[†]	1374.4	1399.2	1382.3	1532.3	1455.7

	(1128.9-1801.9)	(998.9-1812.4)	(1056.3-1742.2)	(1216.6-1936.6)	(1149.0-1803.7)
Kcal/peso seco^c/día[†]	20.1 (16.7-26.9)	19.5 (15.3-26.9)	20.6 (16.0-25.5)	21.4 (15.9-27.9)	22.7 (18.2-30.2)
Adecuación consumo^{d,*}					
90-110%	10 (25.6)	9 (22.5)	10 (25.6)	8 (20.0)	11 (28.2)
<90%	11 (28.2)	13 (32.5)	10 (25.6)	10 (25.0)	6 (15.4)
>110%	18 (46.2)	18 (45.0)	19 (48.8)	22 (55.0)	22 (56.4)
Hidratos de carbono (% del GEB)^{d,*}					
45-60%	9 (23.1)	10 (25.0)	13 (33.3)	9 (22.5)	14 (35.9)
<45%	9 (23.1)	8 (20.0)	5 (12.8)	8 (20.0)	3 (7.7)
>60%	21 (53.8)	22 (55.0)	21 (53.8)	23 (57.5)	22 (56.4)
Grasa (% del GEB)^{d,*}					
20-33%	10 (25.6)	16 (40.0)	16 (41.0)	16 (40.0)	14 (35.9)
<20%	11 (28.2)	12 (30.0)	13 (33.3)	7 (17.5)	6 (15.4)
Mas del 33%	18 (46.2)	12 (30.0)	10 (25.6)	17 (42.5)	19 (48.7)
Fibra (g/día)[*]					
25 o más	2 (5.1)	1 (2.5)	5 (12.8)	3 (5.0)	3 (7.7)
<25	37 (94.9)	39 (97.5)	34 (87.2)	37 (92.5)	36 (92.3)
Sodio (g/día)[*]					
< 2	29 (74.4)	31 (77.5)	32 (82.1)	36 (90.0)	31 (79.5)
≥2	10 (25.6)	9 (22.5)	7 (17.9)	4 (10.0)	8 (20.5)
Sodio (mg/día)[†]	1325.11 (714.25- 2004.48)	1084.99 (557.28- 1855.11)	1225.0 (567.57- 1757.38)	907.55 (557.22- 1439.02)	1215.85 (693.50- 1927.09)

Vitaminas/Minerales*					
No	30 (76.9)	33 (82.5)	28 (71.8)	29 (72.5)	29 (74.4)
Si ^e	9 (23.1)	7 (17.5)	11 (28.2)	11 (27.5)	10 (25.6)
Índice PNa*					
I	27 (69.2)	31 (77.5)	32 (82.1)	34 (85.0)	28 (71.8)
II	10 (25.6)	7 (17.5)	5 (12.8)	3 (7.5)	7 (17.9)
III	2 (5.1)	2 (5.0)	2 (5.1)	3 (7.5)	4 (10.3)

^aIMC: índice de masa corporal calculado a partir del peso seco calculado del paciente.

^bNo se incluyen a 2/197 (2.06%) sujetos con IMC <18.5.

^cSe utilizó el peso seco calculado del paciente, considerando la presencia de edema.

^dPorcentaje del requerimiento calculado a partir de la fórmula de Harris-Benedict modificada de Schofield.

^eIncluye al menos uno de los siguientes: Complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, folato, cobalamina) / ácido fólico / vitamina B / calcio / polivitaminas / sulfato ferroso / vitamina D o análogos (calcitriol o colecalciferol) / vitamina C / sulfato de magnesio.

Pruebas estadísticas: *X², †Kruskal-Wallis.

‡p<0.05.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / # (%).

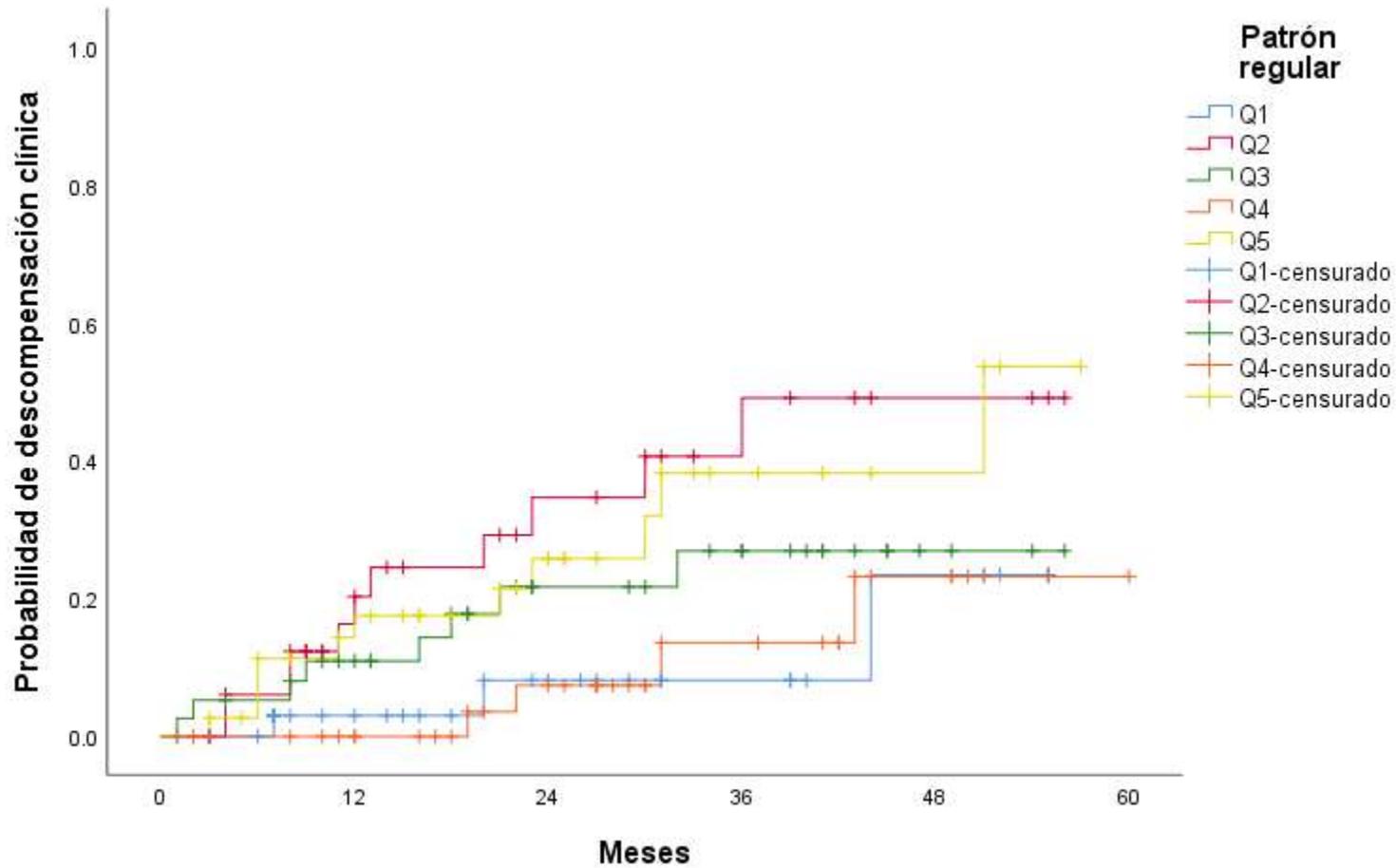


Figura 6. Análisis de Kaplan-Meier: Descompensación clínica por categorías del patrón regular.

Q₅: Corresponde a la categoría de mayor apego al patrón regular.

‡Prueba generalizada de Wilcoxon, $p=0.016$.

Tabla 22. Asociación entre el patrón regular y la descompensación clínica de la cirrosis: Análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Modelos							
Quintiles	I	II	III	IV	V	VI	VII
Q ₁	1	1	1	1	1	1	1
Q ₂	4.23 (1.17-15.17) [‡]	3.00 (0.81-11.12)	4.21 (1.17-15.16) [‡]	2.81 (0.76-10.41)	3.16 (0.85-11.77)	5.23 (1.44-18.97) [‡]	4.36 (1.20-15.84)
Q ₃	2.33 (0.61-8.81)	1.78 (0.46-6.86)	2.31 (0.60-8.85)	1.43 (0.36-5.61)	1.74 (0.44-6.78)	2.95 (0.77-11.28)	2.62 (0.68-10.05)
Q ₄	1.04 (0.23-4.69)	0.78 (0.17-3.60)	1.03 (0.22-4.76)	0.64 (0.13-2.97)	0.53 (0.08-3.19)	1.34 (0.29-6.07)	1.11 (0.24-5.05)
Q ₅	3.55 (0.99-12.73)	2.69 (0.73-9.89)	3.52 (0.97-12.80)	2.27 (0.61-8.43)	2.73 (0.74-9.99)	3.21 (0.89-11.58)	3.04 (0.83-11.12)
R ²	0.069	0.096	0.069	0.155	0.074	0.100	0.097

^aCategoría de referencia.

HR (del inglés Hazard ratio).

Modelo I [Sin ajustar]; **Modelo II** [Ajustado por la presencia de varices esofágicas, HR: 2.46 (IC 95 %: 1.00-6.05)]; **Modelo III** [Ajustado por la presencia de hipertensión arterial, HR: 1.03 (IC 95 %: 0.47-2.25)]; **Modelo IV** [Ajustado por el uso de propranolol, HR: 3.81 (IC 95 %: 1.93-7.51)[‡]]; **Modelo V** [Ajustado por los valores de fuerza de mano, HR: 0.98 (IC 95 %: 0.93-1.03)]; **Modelo VI** [Ajustado por los valores de IMC, HR: 0.91 (IC 95 %: 0.84-0.99)[‡]]; **Modelo VII** [ajustado por el índice PNa, PNa II HR: 1.88 (IC 95 %:0.82-4.34), PNa III HR: 2.68 (IC 95 %: 1.04-6.87)[‡]].

[‡]p<0.05; R² de Nagerlkerke.

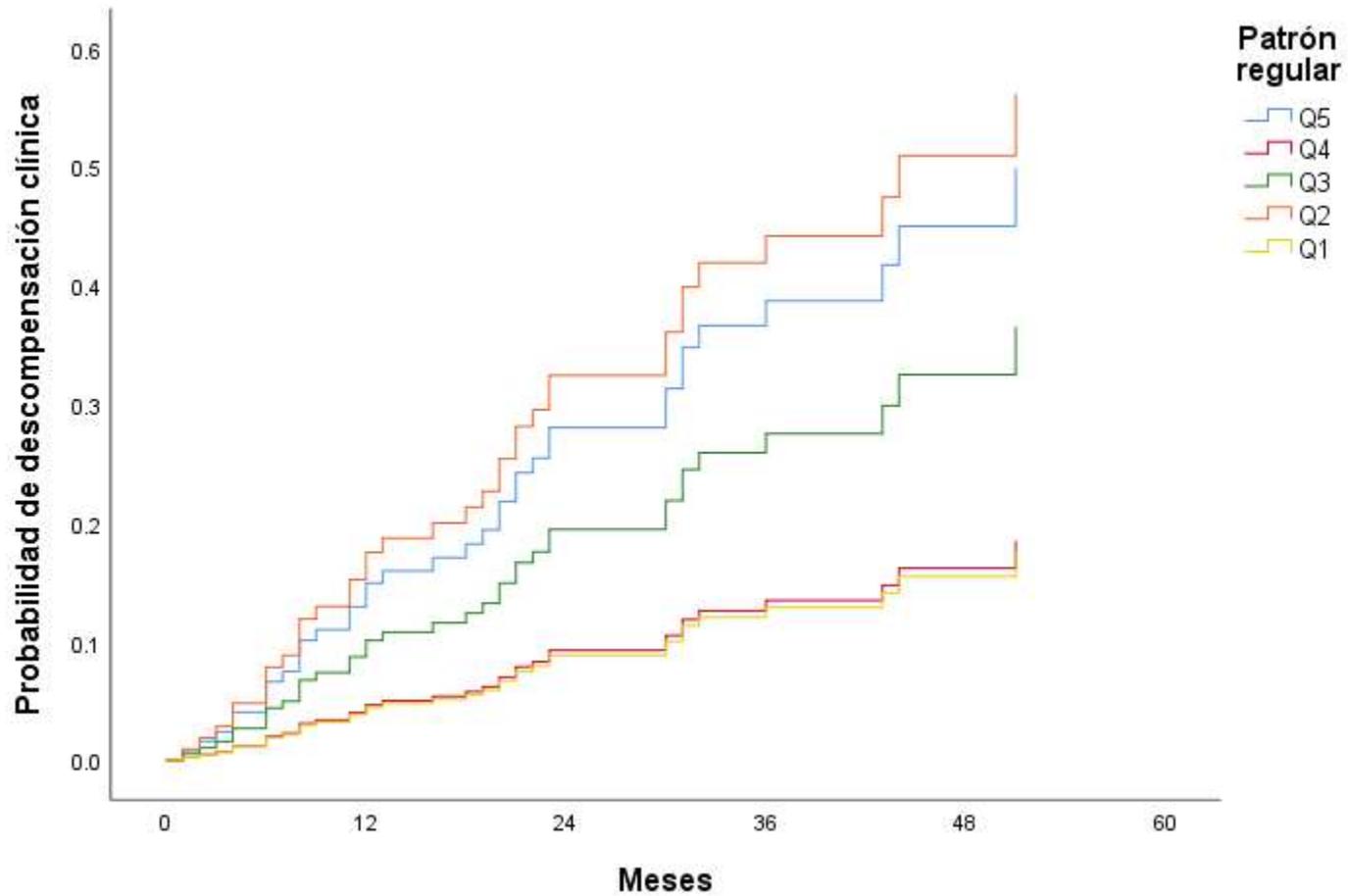


Figura 7. Análisis de riesgos proporcionales de Cox: Descompensación clínica por categorías del patrón regular.

Q₅: Corresponde a la categoría de mayor apego al patrón regular.

12.4.5. Patrón básico actual

En la tabla 23 se presenta la distribución de las características basales de los sujetos en las diferentes categorías de apego (quintiles) al patrón básico actual, con diferencias estadísticamente significativas para la variable edema. En la tabla 24 se observan diferencias respecto al consumo de proteína ajustado por el peso seco del paciente, el porcentaje de proteína consumido con relación al GEB, el consumo de fibra y sodio.

En el análisis de Kaplan-Meier no muestra asociación entre el apego al patrón de dieta básico actual y la descompensación clínica de la cirrosis hepática [Anexo 19, prueba generalizada de Wilcoxon, ($p=0.300$)].

En los análisis multivariantes ajustados (Tabla 25) se muestra la ausencia de asociación entre las diversas categorías del patrón básico actual y la descompensación clínica, ajustando por y las variables de las tablas 23 y 24, excepto en los modelos V y VI, donde se observa un mayor riesgo del desenlace en relación con un mayor consumo de sodio [HR: 2.69 (IC 95 %: 1.30-5.53), $p=0.007$] y apego al índice PNa [PNa II, HR: 2.15 (IC 95 %: 0.94-4.93); PNa III, HR: 4.46 (IC 95 %: 1.71-11.60), $p=0.002$].

Tabla 23. Patrón básico actual: Distribución de características clínicas.

Variable	Q₁ (n=39)	Q₂ (n=40)	Q₃ (n=39)	Q₄ (n=40)	Q₅ (n=39)
Edad (años)*	59 (53-63)	56 (49-63)	59 (51-63)	59 (51-63)	56 (50-60)
Sexo†					
H	13 (33.3)	11 (27.5)	7 (17.9)	9 (22.5)	8 (20.5)
M	26 (66.7)	29 (72.5)	32 (82.1)	31 (77.5)	31 (79.5)
Tiempo desde el diagnóstico†					
0-10 años	32 (82.1)	36 (90.0)	35 (89.7)	36 (90.0)	37 (94.9)
>10 años	7 (17.9)	4 (10.0)	4 (10.3)	4 (10.0)	2 (5.1)
Tiempo desde el diagnóstico (años)*					
	3 (1-8)	2 (1-4)	3 (2-5)	4 (1-6)	3 (2-5)
Etiología†					
Virus C	30 (76.9)	24 (60.0)	25 (64.1)	30 (75.0)	24 (61.5)
Otras	9 (23.1)	16 (40.0)	14 (35.9)	10 (25.0)	15 (38.5)
Varices esofágicas†					
Sin várices	14 (35.9)	17 (42.5)	12 (30.8)	14 (35.0)	12 (30.8)
Con varices	25 (64.1)	23 (57.5)	27 (69.2)	26 (65.0)	27 (69.2)
Edema†					
Ausente	25 (64.1)	34 (85.0)	35 (89.7)	31 (77.5)	27 (69.2)
Grado I	14 (35.9)	6 (15.0)	4 (10.3)	9 (22.5)	12 (30.8)‡
Índices de función hepática					
Child-Pugh†					
A	37 (94.9)	36 (90.0)	35 (89.7)	36 (90.0)	37 (94.9)
B	2 (5.1)	4 (10.0)	4 (10.3)	4 (10.0)	2 (5.1)
MELD†					
<9	25 (64.1)	23 (57.5)	23 (59.0)	26 (65.0)	21 (53.8)
10-19	14 (35.9)	17 (42.5)	16 (41.0)	14 (35.0)	18 (46.2)

MELD-Na[†]					
<9	23 (59.0)	15 (37.5)	19 (48.7)	20 (50.0)	19 (48.7)
10-19	16 (41.0)	25 (62.5)	20 (51.3)	20 (50.0)	20 (51.3)
Sodio[†]					
<140 mEq/l	10 (25.6)	22 (55.0)	13 (33.3)	17 (42.5)	15 (38.5)
≥140 mEq/L	29 (74.4)	18 (45.0)	26 (66.7)	23 (57.5)	24 (61.5)
Plaquetas[†]					
≥120 x 10 ⁹ /l	11 (28.2)	16 (40.0)	15 (38.5)	18 (45.0)	11 (28.2)
<120 x 10 ⁹ /l	28 (71.8)	24 (60.0)	24 (61.5)	22 (55.0)	28 (71.8)
Diabetes[†]					
Ausente	33 (84.6)	24 (60.0)	32 (82.1)	31 (77.5)	32 (82.1)
Presente	6 (15.4)	16 (40.0)	7 (17.9)	9 (22.5)	7 (17.9)
Hipertensión[†]					
Ausente	30 (76.9)	27 (67.5)	30 (76.9)	31 (77.5)	32 (82.1)
Presente	9 (23.1)	13 (32.5)	9 (23.1)	9 (22.5)	7 (17.9)
Propranolol[†]					
Ausente	30 (76.9)	29 (72.5)	28 (71.8)	30 (75.0)	23 (59.0)
Presente	9 (23.1)	11 (27.5)	11 (28.2)	10 (25.0)	16 (41.0)
Furosemina[†]					
Ausente	36 (92.3)	37 (92.5)	35 (89.7)	37 (92.5)	34 (87.2)
Presente	3 (7.7)	3 (7.5)	4 (10.3)	3 (7.5)	5 (12.8)
Espironolactona[†]					
No	36 (92.3)	38 (95.0)	36 (92.3)	37 (93.5)	30 (76.9)
Si	3 (7.7)	2 (5.0)	3 (7.7)	3 (7.5)	9 (23.1)
Pérdidas[†]					
Sin pérdidas	37 (94.9)	37 (92.5)	36 (92.3)	38 (95.0)	39 (100.0)
Pérdidas	2 (5.1)	3 (7.5)	3 (7.7)	2 (5.0)	0 (0.0)

Pruebas estadísticas: *Kruskal-Wallis, †X².

‡p<0.05.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / # (%).

Tabla 24. Patrón básico actual: Distribución de características antropométricas y dietéticas.

Variable	Q₁ (n=39)	Q₂ (n=40)	Q₃ (n=39)	Q₄ (n=40)	Q₅ (n=39)
Depleción muscular*					
Ausente	36 (92.3)	39 (97.5)	36 (92.3)	38 (95.0)	37 (94.9)
Presente	3 (7.7)	1 (2.5)	3 (7.7)	2 (5.0)	2 (5.1)
Fuerza de mano (kg)†	21.0 (17.5-29.0)	20.5 (16.0-25.0)	18.0 (15.0-26.0)	19.0 (17.0-27.0)	19.5 (15.25-22.0)
IMC (kg/m²)^a	26.7 (23.7-3.7)	28.1 (26.3-30.7)	28.2 (25.3-32.5)	27.0 (24.9-31.7)	26.6 (23.3-30.1)
IMC*					
Normal ^b	12 (31.6)	5 (12.8)	9 (23.1)	12 (30.0)	16 (41.0)
25-30	12 (31.6)	22 (56.4)	17 (43.6)	15 (37.5)	13 (33.3)
>30	14 (36.8)	12 (30.8)	13 (33.3)	13 (32.5)	10 (25.6)
Día de r24h*					
Lunes-jueves	26 (66.7)	28 (70.0)	28 (71.8)	29 (72.5)	28 (71.8)
Domingo	13 (33.3)	12 (30.0)	11 (28.2)	11 (27.5)	11 (28.2)
Proteínas (g)†	70.2 (49.3-82.3)	57.9 (41.3-67.7)	54.1 (37.1-74.5)	59.9 (42.9-82.2)	65.0 (51.3-80.6)
Proteína g/kg peso seco^c/día†	1.06 (0.69-1.36)	0.76 (0.58-1.00)	0.67 (0.56-1.03)	0.91 (0.61-1.13)	1.01 (0.83-1.28)‡
Proteína (% del GEB)^{d,*}	21.5 (14.2-27.5)	16.4 (12.2-22.1)	15.4 (12.1-21.7)	19.6 (13.8-22.9)	22.1 (16.2-28.3)‡
Kilocalorías totales†	1630.9 (1299.4-1886.8)	1362.1 (1159.9-1722.2)	1337.5 (1137.2-1801.9)	1488.0 (1057.9-1912.7)	1432.0 (1171.6-1769.9)
Kcal/peso seco^c/día†	22.8	19.0	18.9	21.8	21.0

	(18.4-30.2)	(15.6-24.4)	(15.2-25.9)	(16.4-28.8)	(18.6-26.7)
Adecuación consumo^{d,*}					
90-110%	8 (20.5)	11 (27.5)	9 (23.1)	9 (22.5)	11 (28.2)
<90%	8 (20.5)	11 (27.5)	12 (30.8)	11 (27.5)	8 (20.5)
>110%	23 (59.0)	18 (46.2)	18 (46.2)	20 (50.0)	20 (51.3)
Hidratos de carbono (% del GEB)^{d,*}					
45-60%	11 (28.2)	10 (25.0)	12 (30.8)	12 (30.0)	10 (25.6)
<45%	6 (15.4)	9 (22.5)	8 (20.5)	3 (7.5)	7 (17.9)
>60%	22 (56.4)	21 (52.5)	19 (48.7)	25 (62.5)	22 (56.4)
Grasa (% del GEB)^{d,*}					
20-33%	12 (30.8)	14 (35.0)	12 (30.8)	16 (40.0)	18 (46.2)
<20%	5 (12.8)	10 (25.0)	11 (28.2)	14 (35.0)	9 (23.1)
Mas del 33%	22 (56.4)	16 (40.0)	16 (41.0)	10 (25.0)	12 (30.8)
Fibra (g/día)[*]					
25 o más	6 (15.4)	2 (5.0)	1 (2.6)	5 (12.5)	0 (0.0)
<25	33 (84.6)	38 (95.0)	38 (97.4)	35 (87.5)	39 (100.0) [‡]
Sodio (g/día)[*]					
< 2	29 (74.4)	36 (90.0)	35 (89.7)	27 (67.5)	32 (82.1)
≥2	10 (25.6)	4 (10.0)	4 (10.3)	13 (32.5)	7 (17.9) [‡]
Sodio (mg/día)[†]	1252.9 (693.5-2007.0)	888.8 (434.6-1326.1)	1006.1 (642.0-1529.6)	1441.0 (933.7-2091.8)	1301.6 (599.4-1625.6) [‡]

Vitaminas/Minerales*					
No	30 (76.9)	32 (80.0)	25 (64.1)	36 (90.0)	26 (66.7)
Si ^e	9 (23.1)	8 (20.0)	14 (35.9)	4 (10.0)	13 (33.3)
Índice PNa*					
I	27 (69.2)	36 (90.0)	33 (84.6)	26 (65.0)	30 (76.9)
II	7 (17.9)	4 (10.0)	4 (10.3)	11 (27.5)	6 (15.4)
III	5 (12.8)	0 (0.0)	2 (5.1)	3 (7.5)	3 (7.7)

^aIMC, calculado a partir del peso seco calculado del paciente.

^bNo se incluyen a 2/197 (2.06%) sujetos con IMC <18.5.

^cSe utilizó el peso seco calculado del paciente, considerando la presencia de edema.

^dPorcentaje del requerimiento calculado a partir de la fórmula de Harris-Benedict modificada de Schofield.

^eIncluye al menos uno de los siguientes: Complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, folato, cobalamina) / ácido fólico / vitamina B / calcio / polivitaminas / sulfato ferroso / vitamina D o análogos (calcitriol o colecalciferol) / vitamina C / sulfato de magnesio.

Pruebas estadísticas: *X², †Kruskal-Wallis.

‡p<0.05.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / # (%).

Tabla 25. Asociación entre el patrón básico actual y la descompensación clínica de la cirrosis: Análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Modelos, HR (IC 95 %)						
Quintiles	I	II	III	IV	V	VI
Q₁^a	1	1	1	1	1	1
Q₂	1.91 (0.58-6.22)	2.10 (0.64-6.90)	2.19 (0.66-7.31)	1.77 (0.54-5.83)	2.40 (0.72-7.96)	2.93 (0.85-10.07)
Q₃	1.92 (0.57-6.39)	2.33 (0.67-8.06)	2.09 (0.62-7.03)	1.80 (0.53-6.05)	2.46 (0.72-8.35)	2.59 (0.76-8.80)
Q₄	1.00 (0.26-3.73)	1.11 (0.29-4.19)	1.09 (0.29-4.10)	0.96 (0.25-3.61)	0.99 (0.26-3.69)	1.08 (0.28-4.04)
Q₅	2.69 (0.85-8.46)	2.95 (0.93-9.38)	2.62 (0.83-8.27)	2.46 (0.77-7.85)	3.02 (0.95-9.55)	3.33 (1.04-10.65) [‡]
R²	0.033	0.044	0.042	0.036	0.072	0.087

^aCategoría de referencia.

HR (del inglés Hazard ratio).

Modelo I [Sin ajustar]; **Modelo II** [Ajustado por la presencia de edema (Grado I), HR: 1.67 (IC 95 %: 0.82-3.41)]; **Modelo III** [Ajustado por los valores porcentuales de la ingesta de proteína en relación con el GEB (variable ontinua), HR: 1.02 (IC 95%: 0.98-1.06)]; **Modelo IV** [Ajustado por los valores de ingesta diaria de fibra, HR: 2.01 (IC 95 %: 0.26-15.15)]; **Modelo V** [Ajustado por la ingesta de sodio (≥ 2 g/d) HR: 2.69 (IC 95 %: 1.30-5.53)[‡]]; **Modelo VI** [ajustado por el índice PNa, PNa II HR: 2.15 (IC 95 %:0.94-4.93), PNa III HR: 4.46 (IC 95 %: 1.71-11.60)[‡]].

[‡]p<0.05; R² de Nagerlkerke.

12.4.6. Patrón básico actual II

En la tabla 26 se presenta la distribución de las características basales de los sujetos en las diferentes categorías de apego (quintiles) al patrón básico actual II, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas. En la tabla 27 tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas respecto a las variables periféricas.

En el análisis de Kaplan-Meier no se muestra una asociación entre el apego al patrón de dieta básico actual II y la descompensación clínica de la cirrosis hepática [Anexo 20, prueba generalizada de Wilcoxon, ($p=0.361$)].

En los modelos de la tabla 27, se muestra la ausencia de asociación entre las diversas categorías del patrón básico actual II y la descompensación clínica (Modelo sin ajustar). El modelo ajustado por el índice PNa muestra mayor riesgo de descompensación clínica en sujetos dentro de la categoría PNa-III [PNa II, HR: 1.94 (IC 95 %: 0.84-4.45); PNa III, HR: 3.50 (IC 95 %: 1.39-8.83), $p=0.008$] y en sujetos con apego mayor (Q_5) al patrón básico actual II [Q_5 , HR: 3.14 (IC 95 %: 1.06-9.29), $p=0.038$].

Tabla 26. Patrón básico actual II: Distribución de características clínicas.

Variable	Q₁ (n=39)	Q₂ (n=40)	Q₃ (n=40)	Q₄ (n=39)	Q₅ (n=39)
Edad (años)*	56 (46-60)	58 (50-62)	59 (48-64)	57 (46-62)	59 (55-63)
Sexo†					
H	13 (33.3)	7 (17.5)	11 (27.5)	12 (30.8)	5 (12.8)
M	26 (66.7)	33 (82.5)	29 (72.5)	27 (69.2)	34 (87.2)
Tiempo desde el diagnóstico†					
0-10 años	33 (84.6)	35 (87.5)	33 (82.5)	38 (97.4)	37 (94.9)
>10 años	6 (15.4)	5 (12.5)	7 (17.5)	1 (2.6)	2 (5.1)
Tiempo desde el diagnóstico (años)*					
	3 (1-6)	3 (1-7)	3 (1-7)	2 (1-5)	3 (2-6)
Etiología†					
Virus C	27 (69.2)	29 (72.5)	24 (60.0)	27 (69.2)	26 (66.7)
Otras	12 (30.8)	11 (27.5)	16 (40.0)	12 (30.8)	13 (33.3)
Várices esofágicas†					
Sin várices	13 (33.3)	11 (27.5)	16 (40.0)	15 (38.5)	14 (35.9)
Con varices	26 (66.7)	29 (72.5)	24 (60.0)	24 (61.5)	25 (64.1)
Edema†					
Ausente	28 (71.8)	29 (72.5)	37 (92.5)	30 (76.9)	28 (71.8)
Grado I	11 (28.2)	11 (27.5)	3 (7.5)	9 (23.1)	11 (28.2)
Índices de función hepática					
Child-Pugh†					
A	36 (92.3)	37 (92.5)	34 (85.0)	36 (92.3)	38 (97.4)
B	3 (7.7)	3 (7.5)	6 (15.0)	3 (7.7)	1 (2.6)
MELD†					
<9	25 (64.1)	25 (62.5)	25 (62.5)	20 (51.3)	23 (59.0)
10-19	14 (35.9)	15 (37.5)	15 (37.5)	19 (48.7)	16 (41.0)

MELD-Na[†]					
<9	23 (59.0)	21 (52.5)	21 (52.5)	16 (41)	15 (38.5)
10-19	16 (41.0)	19 (47.5)	19 (47.5)	23 (59.0)	24 (61.5)
Sodio[†]					
<140 mEq/l	10 (25.6)	15 (37.5)	17 (42.5)	16 (41.0)	19 (48.7)
≥140 mEq/l	29 (74.4)	25 (62.5)	23 (57.5)	23 (59.0)	20 (51.3)
Plaquetas[†]					
≥120 x 10 ⁹ /l	12 (30.8)	13 (32.5)	18 (45.0)	15 (38.5)	13 (33.3)
<120 x 10 ⁹ /l	27 (69.2)	27 (67.5)	22 (55.0)	24 (61.5)	26 (66.7)
Diabetes[†]					
Ausente	32 (82.1)	30 (75.0)	35 (87.5)	28 (71.8)	27 (69.2)
Presente	7 (17.9)	10 (25.0)	5 (12.5)	11 (28.2)	12 (30.8)
Hipertensión[†]					
Ausente	33 (84.6)	28 (70.0)	27 (67.5)	33 (84.6)	29 (74.4)
Presente	6 (15.4)	12 (30.0)	13 (32.5)	6 (15.4)	10 (25.6)
Propranolol[†]					
Ausente	33 (84.6)	28 (70.0)	29 (72.5)	25 (64.1)	25 (64.1)
Presente	6 (15.4)	12 (30.0)	11 (27.5)	14 (35.9)	14 (35.9)
Furosemina[†]					
No	37 (97.4)	35 (87.5)	37 (92.5)	35 (89.7)	35 (89.7)
Si	2 (2.6)	5 (12.5)	3 (7.5)	4 (10.3)	4 (10.3)
Espironolactona[†]					
Ausente	38 (97.4)	36 (90.0)	38 (95.0)	33 (84.6)	32 (82.1)
Presente	1 (2.6)	4 (10.0)	2 (5.0)	6 (15.4)	7 (17.9)
Pérdidas[†]					
Sin pérdidas	38 (97.4)	40 (100.0)	37 (92.5)	38 (97.4)	34 (87.2)
Pérdidas	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (7.7)	1 (2.6)	5 (12.8)

Pruebas estadísticas: *Kruskal-Wallis, †X².

‡p<0.05.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / # (%).

Tabla 27. Patrón básico actual II: Distribución de características antropométricas y dietéticas.

Variable	Q₁ (n=39)	Q₂ (n=40)	Q₃ (n=40)	Q₄ (n=39)	Q₅ (n=39)
Depleción muscular*					
Ausente	36 (92.3)	39 (97.5)	36 (90.0)	38 (97.4)	37 (94.9)
Presente	3 (7.7)	1 (2.5)	4 (10.0)	1 (2.6)	2 (5.1)
Fuerza de mano (kg)†	20.5 (14.5-27.0)	19.75 (16.0-23.5)	19.0 (17.0-27.0)	20.0 (16.5-29.25)	18.0 (16.5-22.0)
IMC (kg/m²)^{a,†}	28.1 (24.6-30.9)	28.1 (25.1-31.9)	26.3 (22.4-30.4)	27.3 (25.9-31.1)	27.3 (24.3-29.8)
IMC*					
Normal ^b	12 (30.8)	9 (23.1)	16 (40.0)	4 (10.5)	13 (33.3)
25-30	13 (33.3)	15 (38.5)	12 (30.0)	22 (57.9)	17 (43.6)
>30	14 (35.9)	15 (38.5)	12 (30.0)	12 (31.6)	9 (23.1)
Día de r24h*					
Lunes-jueves	26 (66.7)	29 (72.5)	28 (70.0)	29 (74.4)	27 (69.2)
Domingo	13 (33.3)	11 (27.5)	12 (30.0)	10 (25.6)	12 (30.8)
Proteínas (g)†	66.0 (52.3-85.0)	56.4 (44.0-68.6)	57.5 (39.4-77.8)	61.5 (44.8-88.5)	53.7 (32.0-70.9)
Proteína g/kg peso seco^c/día†	0.92 (0.69-1.31)	0.77 (0.57-1.10)	0.93 (0.57-1.26)	0.85 (0.62-1.20)	0.86 (0.54-1.12)
Proteína (% del GEB)^{d,†}	20.2 (14.2-27.2)	16.9 (12.5-22.5)	20.5 (12.9-25.2)	19.3 (13.9-24.0)	18.9 (11.9-23.9)
Kilocalorías totales†	1596.7 (1208.2-1904.6)	1385.5 (1195.6-1733.2)	1470.9 (1144.6-1947.4)	1426.4 (1197.9-1905.4)	1281.6 (985.7-1655.1)
Kcal/peso seco^c/día†	22.3 (16.8-28.1)	19.4 (15.3-24.9)	24.2 (18.2-30.8)	20.5 (16.6-28.2)	19.5 (16.0-25.9)

Adecuación consumo^{d,*}					
90-110%	10 (25.6)	8 (20.0)	10 (25.0)	11 (28.2)	9 (23.1)
<90%	8 (20.5)	15 (37.5)	8 (20.0)	9 (23.1)	10 (25.6)
>110%	21 (53.8)	17 (42.5)	22 (55.0)	19 (48.7)	20 (51.3)
Hidratos de carbono					
(% del GEB)^{d,*}					
45-60%	11 (28.2)	12 (30.0)	11 (27.5)	10 (25.6)	11 (28.2)
<45%	8 (20.5)	10 (25.0)	2 (5.0)	7 (17.9)	6 (15.4)
>60%	20 (51.3)	18 (45.0)	27 (67.5)	22 (56.4)	22 (56.4)
Grasa (% del GEB)^{d,*}					
20-33%	12 (30.8)	18 (45.0)	10 (25.0)	17 (43.6)	15 (38.5)
<20%	6 (15.4)	11 (27.5)	12 (30.0)	8 (20.5)	12 (30.8)
Mas del 33%	21 (53.8)	11 (27.5)	18 (45.0)	14 (35.9)	12 (30.8)
Fibra (g/día)*					
25 o más	4 (10.3)	3 (7.5)	1 (2.5)	2 (5.1)	4 (10.3)
<25	35 (89.7)	37 (92.5)	39 (97.5)	37 (94.9)	35 (89.7)
Sodio (g/día)*					
<2	32 (82.1)	37 (92.5)	29 (72.5)	30 (76.9)	31 (79.5)
≥2	7 (17.9)	3 (7.5)	11 (27.5)	9 (23.1)	8 (20.5)
Sodio (mg/día)[†]					
	1002.7 (620.4-1764.6)	1083.9 (567.5-1447.1)	1287.2 (618.9-2006.1)	1277.7 (829.9-1927.1)	1312.2 (668.4-1733.3)

Vitaminas/Minerales*					
No	27 (69.2)	31 (77.5)	32 (80.0)	28 (71.8)	31 (79.5)
Si ^e	12 (30.8)	9 (22.5)	8 (20.0)	11 (28.2)	8 (20.5)
Índice PNa*					
I	30 (76.9)	35 (87.5)	27 (67.5)	30 (76.9)	30 (76.9)
II	5 (12.8)	3 (7.5)	9 (22.5)	8 (20.5)	7 (17.9)
III	4 (10.3)	2 (5.0)	4 (10.0)	1 (2.6)	2 (5.1)

^aIMC: índice de masa corporal calculado a partir del peso seco calculado del paciente.

r24: recordatorio de dieta de 24 horas

^bNo se incluyen a 2/197 (2.06%) sujetos con IMC <18.5.

^cSe utilizó el peso seco calculado del paciente, considerando la presencia de edema.

^dPorcentaje del requerimiento calculado a partir de la fórmula de Harris-Benedict modificada de Schofield.

eIncluye al menos uno de los siguientes: Complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, folato, cobalamina) / ácido fólico / vitamina B / calcio / polivitaminas / sulfato ferroso / vitamina D o análogos (calcitriol o colecalciferol) / vitamina C / sulfato de magnesio.

Pruebas estadísticas: *X², †Kruskal-Wallis.

‡p<0.05.

Descripción: Mediana (Rango Intercuartil) / # (%).

Tabla 28. Asociación entre el patrón básico actual II y la descompensación clínica de la cirrosis: Análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Modelos, HR (IC 95%)		
Inflamatorio	I	II
Q₁^a	1	1
Q₂	1.39 (0.44-4.39)	1.63 (0.51-5.19)
Q₃	1.65 (0.54-5.06)	1.56 (0.51-4.79)
Q₄	1.61 (0.51-5.08)	1.77 (0.55-5.70)
Q₅	2.76 (0.94-8.12)	3.14 (1.06-9.29) [‡]
R²	0.024	0.067

^aCategoría de referencia.

HR (del inglés Hazard ratio).

Modelo I [Sin ajustar]; **Modelo II** [ajustado por índice PNa: PNa II HR: 1.94 (IC 95 %:0.84-4.45), PNa III HR: 3.50 (IC 95 %: 1.39-8.83)[‡]].

[‡]p<0.05; R² de Nagerlkerke.

13. DISCUSIÓN

Patrón *a priori*

Este estudio es el primero en evaluar la asociación entre las características de la dieta y la descompensación clínica de la cirrosis desde una perspectiva de prevención primaria. Anteriormente, se pretendió evaluar mediante un ensayo clínico aleatorizado, el posible efecto de la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada (AACR) sobre la descompensación clínica de sujetos sin historia de descompensación-sin hipoalbuminemia; sin embargo, en un seguimiento de 168 semanas no se presentó evento alguno de descompensación, los participantes no seguían una dieta estándar, además de presentarse pérdidas durante el seguimiento del 23.07 % de los sujetos,³³ así que se desconoce el efecto de los componentes de la dieta, incluyendo a la suplementación con AACR sobre la descompensación clínica en CH. Los resultados del presente estudio muestran una asociación entre lo que denominamos un “consumo excesivo de proteína para la fase compensada de la cirrosis (>1.8 g/ kg de peso seco /día)”, y un “consumo excesivo de sodio para la fase compensada de la cirrosis (>2 g/día)”, y la descompensación clínica (desarrollo de ascitis, EHC, HV), donde se observa una tasa de descompensación de 46.2% en sujetos de la categoría III de acuerdo al índice PNa, respecto a la categoría PNa-I del mismo (9.09 %) (RAR:37.11 %, NNT; 3); aunque los contrastes entre las categorías I y II del índice no muestran una diferencia estadísticamente significativa—sin embargo, debe considerarse que en este contraste la no asociación puede deberse a un mayor riesgo de cometer un error de tipo II en la prueba de hipótesis, al encontrar un poder estadístico de 62.2 %.⁶⁷ De acuerdo con reportes previos, se esperaba una tasa de descompensación anual del 8.4 %.⁹ En nuestra muestra, en una mediana de seguimiento de 22 meses, se obtuvo una incidencia del 19.8 %. En cambio, en la categoría de referencia para el consumo de proteína y sodio se muestra un porcentaje similar al esperado (PNa-I: 9.09 %).

Anteriormente, diversas dosis de proteína han sido estudiadas en el contexto de la cirrosis. En sujetos cuyo estado basal correspondía a la fase compensada—aunque se desconoce la historia previa de descompensación— empleando dosis entre 0.5-1.0 g/kg/día se ha puesto atención a desenlaces bioquímicos como la síntesis de proteína o urea.^{68,69} *Swart et al.*⁶⁸ no reportaron diferencias en la síntesis y catabolismo de proteínas, o balance de nitrógeno al comparar diferentes dosis de ingesta de proteína (0.5 g/kg/día vs. 1.0 g/kg/día) en sujetos con CH; sin embargo, encontraron diferencias en los valores de las variables relacionadas con el metabolismo proteico antes mencionadas al contrastar la ingesta de 1.0

g/kg/día en sujetos con CH y controles sanos [La síntesis de proteínas fue mayor en el grupo CH con una ingesta de 1 g/kg/d (294, IQR:267-378, mg de N 9h-1 kg-1) en comparación con el grupo control (213, IQR:172-241, mg de N 9h-1 kg-1, $p < 0.01$]; como resultado denominaron “Dieta adecuada (Adequate diet)” a aquella con una ingesta de 1.0 g/kg/día.⁶⁸ En nuestro estudio, dos de las categorías consolidadas muestran medianas de consumo de proteína de 0.80 (RIQ: 0.56-1.09) g/kg de peso seco/día y 1.01 (0.79-1.25) g/kg de peso seco/día, para las categorías I y II del índice PNa, respectivamente. *Swart et al.*⁶⁸ no reportaron el criterio de peso utilizado para la elección de una dieta adecuada en consumo de proteína en sujetos compensados (peso ideal / peso seco / peso actual). En la muestra de la presente investigación, el edema en miembros inferiores estaba presente en 45/197 (22.8 %), para calcular el peso seco, se restaba 0.5 kg por cada miembro con retención hídrica (grado 1).⁷⁰ En el estudio de *Millikan et al.*,⁷¹ se asignaban 0.6 g/kg de peso ideal/día de proteína a sujetos sanos y con CH, y se evaluó como desenlace el metabolismo de la leucina, encontrando resultados similares en ambos grupos. En ese mismo estudio, con dosis de 0.75 g/kg de peso ideal /día se mostró disminución de catabolismo proteico en sujetos sanos y sujetos con CH de acuerdo con lo reportado por los autores, sin embargo, no se muestran valores netos en el estudio. Dosis más bajas a las aceptadas actualmente para la ingesta de proteína [< 1.2 g/kg/día de acuerdo con un estudio que reportó menor catabolismo proteico durante periodos de consumo con esta cantidad de proteína en sujetos con un episodio de EHC]²⁸ podrían no perjudicar a sujetos compensados sin depleción muscular, o en quienes el catabolismo de la leucina y del resto de AACR estaría conservado.⁷² Aunque se desconoce la diferencia respecto a la utilización de las reservas musculares de proteína entre los diversos estratos de la enfermedad hepática, se ha sugerido que el incremento en la necesidad de proteína dietaria se debe a un incremento en la utilización de AACR para gluconeogénesis debido a que las reservas de glucógeno están disminuidos asociados a un almacenamiento postprandial reducido,⁷³ por ello la oxidación de Leucina está incrementada en ciertos casos.⁷³⁻⁷⁵ En la muestra del presente estudio, la depleción muscular se presentó en 11/197 (5.6 %), adicionalmente, el valor menor correspondiente con la medida de dispersión inferior (25°p) de consumo de proteína de los sujetos dentro de la categoría PNa-I (que corresponde al estrato de menor ingesta de proteína-sodio) es cercano a 0.60 g/kg/d (0.56 g/kg de peso seco/día).

Hasta ahora no se ha identificado una zona de consumo segura para la proteína en cada estrato de la CH, las recomendaciones actuales, incluyendo las establecidas para la población general se basan en la ingesta dietética recomendada que cubre el 97-98% de los requerimientos de población aparentemente sana [La ingesta dietética recomendada (IDR) "es una estimación del nivel mínimo promedio diario de ingesta dietética que satisface los requerimientos de nutrientes de casi todos (97-98 %) los individuos sanos"] establecida a partir de la estimación mínima necesaria para prevenir la pérdida progresiva de masa muscular, evaluando como variable subrogada el balance de nitrógeno.⁷⁶ El consumo con un intervalo aceptable de macronutrientes como fuente de energía se asocia con menor riesgo de enfermedades crónicas, pero previendo el consumo adecuado de nutrientes esenciales [el rango aceptable de distribución de macronutrientes (AMDR) "es un rango de ingestas para una fuente de energía particular que está asociado con un riesgo reducido de enfermedades crónicas mientras proporciona ingestas adecuadas de nutrientes esenciales"],⁷⁶ mismo que se ha propuesto para los diferentes macronutrientes en personas con cirrosis, aunque sin fundamento en investigaciones que lo asocian a desenlaces favorables,⁵¹ con el inconveniente adicional de la uniformidad de la propuesta para todas las fases de la CH; de forma similar, las dosis recomendada de proteína en esta población que comprende el rango entre 0.8 g/kg/día y 1.5 g/kg/día,^{34,35} no considera las características individuales de los sujetos, incluido el peso que debe usarse como parte de la recomendación, ya sea el peso ideal, peso seco o peso actual.

En el pasado se utilizó el término intolerancia a las proteínas de la dieta ["intolerance to dietary protein"] al reconocer la aparición de síntomas consistentes con EH tras una ingesta mayor a 40 g/d o 60 g/d de proteína,^{40,77-79} los participantes del presente estudio muestran medianas de consumo total de 55.87 (RIQ: 39.63-69.68) g/día, 69.23 (RIQ: 56.05-82.19) g/día, y 128.09 (RIQ: 99.78-137.77) g/día, dentro de las categorías I a III del índice PNa. La razón de juicio para la elección del valor de 40 g/d o 60 g/d considerados previamente es desconocida,^{40,68} sin embargo, la guía previa es consistente con los valores reportados en esta población en las categorías de consumo con menores tasas de incidencia de descompensación. Los valores totales netos de proteína son difíciles de interpretar en un contexto de tratamiento individualizado, mientras el valor no este ajustado al peso seco o habitual del paciente que permita un tratamiento dietético particular a cada sujeto.

Los participantes de este estudio catalogados dentro de la categoría con mayor consumo de proteína (Índice PNa-III), adicionalmente presentan mayor consumo total de energía por

kilogramo de peso; el 100 % de los sujetos excede el consumo energético calculado (>110 % del GEB) y el consumo de hidratos de carbono (>60 % del GEB), el 76.9 % excede la ingesta de grasa, aunque también hay mayor consumo de fibra, y adicionalmente ingieren en mayor proporción vitaminas y minerales. En un estudio previo, en una muestra compuesta de pacientes con cirrosis compensada y descompensada, se observó que aquellas personas con una ingesta adecuada de energía consumían una mediana de gramos de proteína por kilogramo de peso seco de 1.0 (0.84-1.3).⁸⁰ La frecuencia de ingesta de caseína en la muestra es de 2 % (4/197). Ningún sujeto de la categoría III contaba con la indicación de suplementación, así que la proteína provenía únicamente de los alimentos. En la muestra se observa mayor exposición a la depleción muscular en la categoría II del índice PNa respecto a la categoría I (12.5 vs. 3.3 %), los sujetos con mayor consumo de sodio (PNa II) también muestran mayor frecuencia en el consumo de suplemento (12.5 %), probablemente atribuible a que la presencia de depleción muscular que podría haber condicionado su recomendación por parte del personal de salud tratante.

Tras la publicación del estudio de *Córdoba et al.*²⁸ en el año 2004, hubo cambios en la concepción respecto a la recomendación de proteína en los pacientes con cirrosis, se expresaron diferentes posicionamientos a favor o en contra del paradigma de restricción de proteína de la dieta hasta entonces vigente. En los dos años posteriores a la publicación del artículo de *Córdoba et al.*, una encuesta anónima hecha al personal de salud (aunque sin validación formal), reportó que el 64% de los participantes mantenía una restricción de proteína de forma profiláctica para EHC en CH, y el 78 % de ellos recomendaba restricción en pacientes con cirrosis avanzada.⁷⁹ En el año 2011, *Huisman et al.* reportaron una relación inversa entre la gravedad de la enfermedad y el consumo de proteína.⁸¹ Actualmente, se desconoce el grado de aceptación que tiene no restringir la proteína por parte del personal de salud, y la eficiencia de las recomendaciones, debido a que los consensos actuales recomiendan una ingesta entre 1.2-1.5 g/kg/d, aunque sin especificar los criterios del peso seleccionado para la indicación, o diferenciando entre la fase de compensación de la CH para la indicación,^{34,82} permitiendo el consumo flexible de proteína (sobre todo en la fase compensada) y los nutrientes que tienden a acompañar su consumo (como energía, sodio, grasa, hidratos de carbono).

Al evaluar como variable dependiente del tiempo la descompensación clínica se observa un mayor riesgo en aquellos catalogados de acuerdo con el índice PNa-III (HR: 3.18, IC 95 %: 1.28-7.85). Diversas características reportadas previamente como precedentes de la

descompensación clínica fueron evaluadas en este estudio, se consideraron el tiempo desde el diagnóstico de la CH, ya que estudios previos han descrito un tiempo máximo a la descompensación de 110 meses (aproximadamente 9-10 años);⁸ en los participantes del presente estudio el tiempo de diagnóstico de la CH no se asocia con la aparición de descompensación en el tiempo. Otras variables consideradas, que no mostraron una asociación con la descompensación fueron la etiología de la cirrosis, la presencia de edema de miembros inferiores (que podría condicionar la recomendación médica de diuréticos) y que hasta ahora no se consideraba en modelos que buscaron como desenlace la descompensación clínica de pacientes compensados,^{9,12-15,83} el sodio en suero < 140 mEq/l considerando que en estudios previos han asociado a este valor con un incremento en el riesgo de muerte, razón por la que está incluido en el índice MELD-Na,⁸⁴ así como el uso de furosemida, la presencia de diabetes, el uso de vitaminas y minerales y la suplementación proteica. Sin embargo, la presencia de várices esofágicas (HR: 2.88, IC 95 %: 1.19-7.00) y plaquetas < 120 x10⁹/l (HR: 2.23, IC 95 %: 1.01-4.89), indicadores de la presencia de hipertensión portal,⁸⁵ mostraron un mayor riesgo de descompensación en este estudio, coincidiendo con observaciones previas,^{8,9,11} conjuntamente al patrón de dieta. En nuestro estudio, las complicaciones que se presentaron con mayor frecuencia fueron la ascitis (9.62%) y la hemorragia de varices (8.02%), cuya causa principal es un aumento en la presión portal.¹ Tanto la ascitis como la hemorragia, comparten entre sus causas la presencia de circulación hiperdinámica, incluso presente en la fase compensada de la CH, y se caracteriza por el aumento en el gasto cardiaco, el desarrollo de vasodilatación arteriolar que se traduce en hipovolemia efectiva causando activación de sistemas neurohumorales, principalmente el sistema nervioso simpático y sistema renina-angiotensina-aldosterona;⁸⁶⁻⁸⁸ la ingesta de proteína y sodio en exceso podrían representar cambios hemodinámicos que favorecen el aumento de la presión portal y la retención hídrica en sujetos compensados, conduciéndolos al desarrollo de las complicaciones características de la fase descompensada. De manera análoga a lo que sucede en pacientes con hemorragia de varices aguda, en quienes un aumento en la presión portal posterior a la restitución de volumen por el sangrado, conlleva un incremento en el riesgo de re-sangrado sobre todo cuando se intenta restablecer el volumen total de la pérdida durante el evento el episodio de hemorragia.^{89,90} En la fase compensada no se han evaluado los cambios hemodinámicos asociados a la ingesta de nutrimentos. *Badalamenti et al.*,⁹¹ en uno de sus experimentos (ensayo cruzado) llevado a cabo en 9 sujetos con ascitis sin azotemia, la comparación entre una dieta baja en proteína (0.5 g/kg/día + 30 kcal/kg/día +

sodio 50 mEq/día) y una dieta moderadamente alta en proteína (1.5 g/kg/día + 30 kcal/kg/día + sodio 50 mEq/día) en periodos de 11 días cada uno, mostró mayores valores en la tasa de filtración glomerular (TFG) (99 ± 8 vs. 88 ± 9 ml/min/1.73 m², $p < 0.001$), flujo plasmático renal (FRP) (427 ± 36 vs. 391 ± 41 ml/min/1.73 m², $p < 0.05$), urea urinaria (19.8 ± 3.2 vs. 12.7 ± 2.4 g/día, $p < 0.001$), y glucagón plasmático (428 ± 106 vs. 320 ± 70 pg/ml, $p < 0.05$) posterior al periodo con dieta moderadamente alta en proteína. Aunque el incremento en TFG o FRP no mejoró la excreción de sodio y agua libre. *McCormick et al.*,⁹² evaluaron el efecto de cuatro maniobras probativas [1. administración vía oral de 1. 500 ml de un denominado “líquido libre de proteínas” (LLP: compuesta de hidratos de carbono, grasa, polímeros de glucosa derivados de fécula de maíz, colágeno, y concentrado de sabor); 2. 250 ml de líquido con proteínas más 250 ml de LLP; 3. 250 ml de LLP; y 4. 500 ml de agua], seleccionando como desenlace el GPVH. En promedio, en el estado basal, el GPVH fue de 17.3 ± 7.2 mmHg, después de 30 minutos de la administración de 500 ml de LLP el GPVH aumentó significativamente a 21.3 ± 6.7 . Al contrastar la segunda maniobra respecto al valor basal, el GPVH cambió de 20.3 ± 5.0 a 23.4 ± 4.3 al minuto 30 y a 21.8 ± 4.9 al minuto 60 ($p < 0.05$). La tercera maniobra mostró un cambio significativo en GPVH de 15.3 ± 5.3 a 16.9 ± 5.4 a los 30 minutos. No se mostraron diferencias significativas al evaluar el consumo de agua. Los valores basales de GPVH muestran la inclusión de sujetos con y sin hipertensión portal clínicamente significativa, definida a partir de valores ≥ 10 mmHg¹, aunque los resultados muestran incrementos netos, se dificulta la interpretación para el uso clínico; sin embargo, incrementos en GPVH aún en la fase compensada donde sus valores suelen ser < 10 mmHg, podrían favorecer la aparición de descompensación clínica como consecuencia del consumo excesivo y crónico de proteína y sodio.

Limitaciones:

El desarrollo de ascitis en mayor frecuencia encontrado en este estudio coincide con los reportes de la literatura que sugiere su aparición hasta en el 69-73%⁷ de los pacientes y de forma sucesiva la hemorragia de varices en el 5-21% y la EHC en el 5-10%.^{8,9} No obstante, una limitación corresponde a la baja capacidad de detectar grados mínimos de EH que pueden pasar desapercibidos para el paciente y cuidador, sobre todo en la fase compensada. Aunque los datos coinciden con la tendencia estimada previamente de EH, en los diversos estudios, incluido el presente, podría haber un error sistemático en la detección de EHM o EH grado I.

Con la intención de reconocer posibles errores en la categorización de los valores de macronutrientes reportados de la dieta, debido a que los datos limitaban la información del consumo al día previo a la inclusión, y que correspondían a reportes de días entre semana o de fines de semana, se evaluó la distribución de los días de reporte respecto a las diferentes categorías del índice; no encontrando diferencias en este contraste. Asimismo, un análisis de consistencia entre dos evaluadores de dieta, quienes identificaban la cantidad de nutrientes a partir del mismo recordatorio de alimentos de 24 horas, nos permitió notar la fiabilidad de los análisis de dieta respecto a la ingesta de nutrientes.

Otro inconveniente consiste en la dificultad de identificar el posible efecto de la fibra de la dieta sobre el desenlace de interés, aunque la incidencia de descompensación es mayor en sujetos con bajo consumo (20.6%), la baja frecuencia de exposición a un consumo ≥ 25 g/d (14/197, 7.1%) es una limitante en la identificación de una posible asociación; anteriormente se describió una asociación entre una dieta alta en fibra y desenlaces subrogados de EH, donde 28 g/d de fibra favorecieron la disminución media de amonio (-13 $\mu\text{g} \%$ vs 2 $\mu\text{g} \%$, $p < 0.05$), un menor tiempo de respuesta en pruebas psicométricas, mayor excreción de nitrógeno en heces (27 mg/kg/d vs 5 mg/kg/d, $p < 0.05$), y mayor peso de las heces (210 g/d vs 143 g/d, $p < 0.05$) respecto al consumo de 12 g de fibra al día; de acuerdo con el reporte ambos grupos tenían una ingesta de proteína correspondiente a 0.8 g/kg/d, y 35 kcal/kg/d.⁹³ En los pacientes del presente estudio, el consumo bajo de fibra podría representar una menor ingesta de alimentos con proteína de tipo vegetal. Previamente, en sujetos con cirrosis hepática en estadios de Child-Pugh A y B, la evaluación postprandial de la concentración venosa periférica de aminoácidos, realizada 120 minutos después de la ingesta de una comida con proteína de origen animal [carne (220 g) + 200 ml de agua], comparada con los valores de aminoácidos tras la ingesta de una comida con proteína de origen mixto [carne (200 g) + pan (50 g) + sacarosa (20 g) + 200 ml de agua], mostró un incremento mayor en la concentración de aminoácidos después de la ingesta de proteína de origen animal en comparación con la ingesta de proteína mixta. Este incremento fue significativo para los aminoácidos lisina, leucina, isoleucina, arginina, treonina, glutamina, ornitina, histidina, tirosina, metionina, taurina y fenilalanina (resultados gráficos).⁹⁴ Aunque hubo un incremento en AACR (lisina, leucina) y AAA (metionina y fenilalanina), se observó un desbalance entre estos aminoácidos, con una mayor proporción AAA, tomando como referencia el “cociente de Fisher”, el cual influye en el desarrollo de EHC de acuerdo con la hipótesis de los falsos neurotransmisores de Fisher.⁹⁵

Sin embargo, el efecto del consumo crónico no se ha evaluado sobre desenlaces como el desarrollo de EHC.

Actualmente, el paradigma del consumo de proteína en la cirrosis hepática tiene dos vertientes, un modelo de intolerancia a las proteínas y su contraparte de “no restricción” — sin considerar el acompañamiento de otros nutrientes subyacentes— sin embargo, ninguna de estas aproximaciones está establecida en pacientes con cirrosis compensada, y las recomendaciones para este subgrupo suelen incluir el rango general para todos los estadios de la cirrosis.³⁴ Las personas con CH son susceptibles, por una parte, a padecer desnutrición^{17,96,97}— sobre todo en etapas avanzadas de la enfermedad o mientras se encuentran en lista de espera para trasplante o posterior a este^{32,97–99}— y por otra a desarrollar complicaciones crónicas.^{8,9} Debido a esto, la identificación de un patrón dietario en la CH compensada, debe ser la base para optimizar el tratamiento nutricional. Hasta ahora, las investigaciones se han centrado en el consumo individual de proteína, estandarizando el consumo de energía y/o sodio.^{100–104}

Patrón a posteriori

Del reporte de 332 alimentos, incluidos en 32 grupos, se identificaron 6 patrones dietarios [inflamatorio, mexicano moderno, occidental, regular, básico actual, y básico actual II], en sujetos con cirrosis compensada. Previamente no se habían derivado patrones de dieta en este subgrupo de personas, sin embargo, recientemente se ha puesto atención a la derivación y definición de patrones de dieta en asociación con la MAFLD/NAFLD^{61,62,64,66,105–109} y en la identificación de asociaciones entre patrones dietarios y desenlaces como CH,^{61,65} sarcopenia-obesidad sarcopénica,¹¹⁰ y HCC.^{111,112}

La dieta es un factor modificable que se ha estudiado principalmente en relación con los nutrientes y sus vínculos con complicaciones de la CH. Sin embargo, aún no se ha abordado desde la perspectiva de prevención primaria. Los estudios sobre nutrientes han tenido objetivos variados: explicativos,^{28,33,68,69,71,92,95,100,101,104,104,113–123} de prevención secundaria de la EHC,^{27,32,40,124–130} y terapéutica para la EHM.^{29,31,101,131} No obstante, en estos estudios no siempre se incluyen sujetos en la fase compensada de la enfermedad o sin antecedentes de descompensación. Esto es especialmente relevante en aquellos trabajos que investigan la relación entre la adherencia a ciertos comportamientos dietéticos

—energía, proteína (incluido su origen vegetal), sal o sodio y fibra— y los diversos desenlaces evaluados.

El análisis de "patrones dietarios" ofrece una perspectiva complementaria para evaluar el impacto o la asociación general de la dieta, superando las limitaciones de centrarse en un solo nutrimento. Aunque las ecuaciones o valores algebraicos suelen ser difíciles de interpretar, la clasificación en categorías que reflejan un mayor apego en quienes obtienen puntajes altos facilita su aplicación en la vida real, en el presente estudio se optó por una división en quintiles, donde el quintil con mayor puntaje (Q₅) representa al subgrupo con mayor apego al patrón. Sin embargo, se debe considerar que estos patrones pueden variar de un país a otro. A la fecha en diversas regiones se han derivado y analizado patrones dietarios en pacientes con cirrosis con diferentes objetivos.

En 2004, Giovani Corrao et al.,¹³² en Italia, mediante un estudio de casos y controles, identificaron patrones dietarios a partir de 191 alimentos (agrupados, aunque se desconoce el número de grupos). En el estudio, los casos correspondían a personas con cirrosis hospitalizadas por alguna descompensación, y los controles, a sujetos aparentemente sanos, sin CH, que acudían a chequeos, en un periodo de inclusión entre 1994 y 1998. A partir del ACP, derivaron un total de ocho patrones. Considerando como desenlace la presencia de CH (siendo CH descompensada, dada la planificación metodológica del estudio), se observó que los sujetos en el denominado "patrón dos," que presentaban mayores cargas (cargas de factores ≥ 0.2) para proteínas de origen vegetal, grasas vegetales y carbohidratos solubles de frutas, mostraban un mayor riesgo de presentar el desenlace (cirrosis descompensada). Cabe destacar que se desconoce la historia de descompensaciones y que la ingesta de este patrón podría estar condicionada por las características de la enfermedad hepática, descompensaciones previas, estado nutricional y recomendaciones dietéticas del personal de salud.

En un estudio transversal realizado por Topan et al.,¹¹⁰ en Rumania, con un periodo de inclusión entre 2019 y 2020, se evaluó la asociación entre la ingesta de nutrientes y alimentos y la presencia de sarcopenia y obesidad sarcopénica en sujetos con CH. La muestra incluía sujetos con CH en los estratos A, B y C del índice Child-Pugh. En este estudio, la prevalencia de sarcopenia en la fase compensada fue del 3%, y se observaron diferencias en la ingesta calórica ajustada por peso corporal (peso seco), donde los sujetos con sarcopenia consumían, en promedio, 32.52 ± 7.56 Kcal/Kg de peso seco/día, y de proteínas, 0.85 ± 0.1 g/Kg de peso seco/día, ambos valores menores en comparación con

aquellos sin sarcopenia. Los análisis de regresión logística mostraron que la sarcopenia estaba asociada con un bajo consumo de lácteos (OR: 20.89, IC 95 %: 9.29-49.99), al consumo de alcohol (OR: 9.87, IC 95 %: 4.80-18.20) y a la baja ingesta de vegetales (OR: 3.04, IC 95 %: 1.05-5.20), mientras que una mayor ingesta de carne resultó ser un factor protector (OR: 0.22, IC 95 %: 1.10-0.57).¹¹⁰

Finalmente, el patrón de dieta DASH (acrónimo en inglés de *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) ha sido evaluado en el contexto de la cirrosis en relación con la mortalidad, en una muestra compuesta por sujetos con cirrosis compensada y descompensada. Los resultados muestran que los sujetos con una mayor adherencia a este patrón presentan un menor riesgo de mortalidad en un seguimiento a 4 años. Sin embargo, los riesgos no están ajustados por la fase de la enfermedad o por la etiología, y estas características difieren en la distribución entre los diferentes grupos de adherencia al patrón dietético.¹³³

Patrón inflamatorio

Posterior a la identificación de las categorías de apego al patrón inflamatorio (Q₁₋₅), la distribución de las diversas características evaluadas en la población mostró una distribución estadísticamente significativa respecto a la ingesta de sodio ≥ 2 g/d encontrándose en mayor proporción en el Q₅ (41.0% vs 10.3%), además de mostrar diferencias en la distribución del índice PNa, considerando PNa III en mayor proporción en Q₅ (5.1% vs 10.3%), adicionalmente se observó una correlación positiva entre el patrón inflamatorio y el índice PNa [$r=0.187$, $p=0.009$ (Correlación de Spearman)].

Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la mayoría de las variables respecto a las categorías del patrón inflamatorio, se encontraron diferencias superiores al 10% entre los quintiles 1 y 5 (Q₁ vs. Q₅) en varias variables. En cuanto al sexo, una mayor proporción de hombres estaba expuesta al patrón en Q₅ en comparación con Q₁ (33.3% vs. 17.9%). Las personas con varices esofágicas (VE) también se concentraron en mayor proporción en Q₅ (71.8% vs. 61.5%), y los sujetos con puntuación MELD inferior a 9 puntos fueron más frecuentes en Q₅ (53.8% vs. 41.0%).

Por otro lado, los individuos con sodio sérico menor a 140 mEq/l se encontraron en mayor proporción en Q₁ (43.6% vs. 28.2%), al igual que aquellos con diagnóstico de diabetes (76.9% vs. 69.2%) y los diagnosticados con hipertensión arterial sistémica (66.7% vs. 79.5%). En cuanto al uso de propranolol, su frecuencia fue menor en Q₁ en comparación con Q₅ (59.0% vs. 69.2%).

Respecto a las variables antropométricas y dietéticas, se observó una mayor proporción de sujetos con depleción muscular en Q₅ (15.4% vs. 2.6%) y una mayor proporción de individuos con IMC superior a 30 en Q₁ (48.6% vs. 28.2%). Además, un mayor número de sujetos en Q₅ fue entrevistado respecto a la ingesta del domingo (43.5% vs. 28.2%), y una mayor proporción de estos consumía una ingesta de grasa superior al 33% del gasto energético basal (GEB) en Q₅ (48.7% vs. 28.2%)

Ibrahim et al.,⁶¹ identificaron patrones asociados con tres marcadores plasmáticos de inflamación: proteína C-reactiva, interleucina-6 (IL-6) y receptor 2 del factor de necrosis tumoral alfa (TNFR2), un patrón denominado inflamatorio y otro anti-inflamatorio. El patrón inflamatorio identificado por estos autores (Anexo 21) incluyó componentes como el consumo de carne roja, carne procesada, vísceras, bebidas hiperenergéticas, entre otros. Un análisis secundario de datos derivado de este estudio se centró en la identificación de un desenlace primario (diagnóstico de NAFLD) y un desenlace secundario (diagnóstico de cirrosis). Aquellos en el cuartil superior de consumo (cuartil 4) mostraron una mayor ingesta calórica total y una mayor prevalencia de hipertensión (con un doble gradiente respecto al cuartil 1). Los resultados indicaron una asociación entre el cuartil 4 y una mayor incidencia de cirrosis, con un HR de 2.32 (IC 95%: 1.24-4.33)⁶¹ [Estos resultados corresponden al patrón inflamatorio dietético empírico actualizado (EDIP, por sus siglas en inglés), que representa la evaluación más reciente y cercana a los desenlaces, siendo la cirrosis reportada por el médico a cargo].

Es relevante destacar el contraste en la distribución de hipertensión arterial entre los estudios. Mientras que en la muestra de Ibrahim et al.⁶¹ se observó una mayor proporción de sujetos con hipertensión arterial con mayor adherencia al patrón inflamatorio, en este estudio, una mayor proporción de sujetos con hipertensión y diabetes mellitus se concentraron en el primer quintil de apego. Esto podría explicarse porque los participantes de la muestra con estas comorbilidades, al ser diagnosticados con diabetes e hipertensión, podrían recibir recomendaciones dietéticas que promuevan cambios en su conducta alimentaria, orientándolos hacia patrones como el de la dieta DASH [caracterizada por el consumo alto de frutas, verduras, consumo moderado de lácteos bajos en grasa, y bajo consumo de proteína animal, con consumo de proteínas vegetales provenientes de leguminosas y semillas], diseñada específicamente para pacientes con hipertensión arterial y sus comorbilidades (como diabetes y obesidad) y que, según las definiciones, podría considerarse la contraparte de un patrón inflamatorio,^{134,135} que en la muestra del presente

estudio, tuvo mayores cargas para grasas, embutidos, carnes altas en grasa y vísceras, además de cereales con exceso de sodio.

Patrón mexicano moderno

En la muestra compuesta por pacientes con cirrosis compensada, el patrón mexicano moderno se compone del consumo, de acuerdo con las mayores cargas de grupos de alimentos, de tortilla de maíz, bebidas azucaradas, huevo y bebidas sin azúcar. Con anterioridad se identificó a partir de la cohorte de maestros de México— cuyo objetivo principal consistía en identificar patrones dietarios asociados a la presencia de hipertensión arterial— a un patrón mexicano moderno [caracterizado por la ingesta de tortilla de maíz, picante (salsas, chiles enlatados y chiles secos), refrescos, leguminosas y antojitos (sopes, quesadillas, tacos, tamales y tortas)], donde las personas con mayor apego al patrón dietario (Cuartil 4), mostraban menor ingesta calórica respecto al cuartil 1, aunque no de forma estadísticamente significativa, con diferencia absoluta de 370 kilocalorías diarias.¹³⁶ En la muestra del presente estudio, se mostró una diferencia estadística, en la distribución de la variable consumo de hidratos de carbono <45% de acuerdo con GEB, encontrando mayor proporción de sujetos con esta ingesta en el Q₁ (33.3% vs 17.9%). De igual manera, aunque sin diferencia estadística significativa, se distribuían con mayor frecuencia en el Q₁ mujeres (79.5% vs 69.2%), personas con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (28.2% vs 10.3%), y con ingesta menor al 90% de energía de acuerdo con GEB (35.9% vs 25.5%). En el Q₅ se distribuían con mayor frecuencias personas con VE (53.8% vs 71.8%), con trombocitopenia (71.8% vs 56.4%), mayor porcentaje con el uso de espirolactona (12.8% vs 2.6%), y de forma estadísticamente significativa, mayor porcentaje de sujetos con edema grado I (30.8% vs 10.3%).

Respecto a patrones dietarios característicos de una región específica, en Corea del Sur, Goh Eun Chung et al.,⁶⁴ investigaron la asociación entre patrones dietarios y la presencia de NAFLD. Estos patrones fueron configurados a partir de cuestionarios largos de frecuencia de consumo, de forma retrospectiva. Identificaron tres patrones dietarios (Tradicional, occidental alto en hidratos de carbono, y “comida sencilla (simple meal)” (Anexo 22), a partir de cargas para factores ≥ 0.30 . Al comparar a partir de los quintiles de apego, sujetos con menor edad se apegaban al patrón tradicional, y había mayores niveles de ALT en el Q₅ del mismo patrón. En este estudio el patrón, tradicional coreano ajustado por sexo y edad, se asoció a la presencia de NAFLD, OR: 1.77 (IC 95%: 1.16-2.72).

Patrón occidental

El patrón occidental alto en hidratos de carbono (Anexo 22) identificado por Goh Eun Chung et al.⁶⁴ mostró una asociación con la presencia NAFLD, OR: 2.00 (IC 95%: 1.28-3.13). En esa muestra, las personas con mayor apego al patrón occidental (Q₅) eran en mayor proporción hombres, con menor edad promedio, mayor IMC y circunferencia de cintura, mayores niveles en suero de ALT y triglicéridos, aunque padecían con menor frecuencia diabetes e hipertensión arterial sistémica.⁶⁴

En la muestra del presente estudio, el patrón dietario occidental identificado se caracterizó por la ingesta (a partir de las cargas de factores de cada grupo de alimentos) de carne con exceso de sodio, azúcar y suplementos. Se presentaron diferencias respecto al tiempo de diagnóstico de la CH mayor a 10 años, presentándose con mayor frecuencia en el Q₁ de apego al patrón (12.8% vs 2.6%), además de haber en este mismo grupo mayor proporción de sujetos con edema grado I (30.8% vs 17.9%), trombocitopenia (66.7% vs 56.4%), e IMC >30 (36.8% vs 23.7%), respecto al Q₅. En el Q₅ de apego, se distribuían con mayor frecuencia sujetos con VHC como causa de la CH (71.8% vs 61.5%) mayor porcentaje de sujetos dentro de la clasificación B de índice de Child-Pugh (15.4% vs 5.1%), sujetos con mayor puntaje MELD (10-19) (43.6% vs 33.3%), de la misma forma que con el MELD-Na (10-19) (53.8% vs 41.0%), y el sodio en suero <140 (46.2% vs 30.8%), además de la frecuencia de presentación de hipertensión arterial (HTA) (89.7% vs 59.0%). Respecto a la ingesta de nutrimentos en el Q₅ también se presentó con mayor frecuencia la ingesta >110% de energía respecto al GEB (64.1% vs 48.7%), y el exceso en el consumo de grasa >33% de acuerdo con GEB (56.4% vs 25.6%) respecto al Q₁, esta última correspondiendo a una diferencia estadísticamente significativa. El patrón occidental se ha caracterizado previamente por una mayor ingesta de energía, de hidratos de carbono, grasas saturadas (g), y azúcares totales (g); y menor ingesta de proteína, lactosa, Cu, Zn, vitamina C.⁶²

Salehi-sahlabadi et al.,⁶² En un estudio de casos y controles, identificaron tres patrones de dieta, incluido un patrón occidental (Anexo 23). En esa muestra los sujetos con mayor apego al patrón occidental eran en mayor proporción hombres, mostraron mayor peso neto corporal, mayor circunferencia de cintura, menor actividad física, y en mayor proporción presentaron NAFLD [Tercil 2, OR: 1.94, IC 95%: 1.08-3.82 / Tercil 3 OR: 2.04, IC 95%: 1.13-3.92].

En un estudio transversal de Soleimani D et al.,⁶⁵ Realizado en sujetos con NAFLD, se investigó la asociación entre patrones dietarios y la presencia de fibrosis hepática. Se identificaron tres patrones dietarios: occidental, iraní y saludable (Anexo 24). El patrón occidental, caracterizado por un mayor apego según terciles de consumo, mostró un consumo más alto de energía, hidratos de carbono y grasas, con menor ingesta de proteínas, mayor proporción de MUFAs (acrónimo del inglés Monounsaturated Fatty Acids) y SFAs (acrónimo del término en inglés Saturated Fatty Acids), y menor consumo de fibra y vitamina C. En cuanto a la presencia de fibrosis hepática, se observó una asociación con un menor riesgo en aquellos con un mayor apego al patrón saludable (OR: 0.43, IC 95%: 0.19-0.97).⁶⁵

En Irán, Talenezhad N et al.,¹⁰⁷ en un estudio de casos y controles, identificaron tres patrones de dieta a partir de cargas de factores ≥ 0.3 , (Anexo 25), occidental, tradicional, y de azúcar y snacks. En los sujetos con mayor apego al patrón occidental, se observó una menor edad, mayor IMC, circunferencia de cintura y de cadera, incrementando el patrón el riesgo de presentar NAFLD (Q₅: OR: 3.52, IC 95%: 1.64-8.61).¹⁰⁷

Guo W et al.,¹³⁷ con datos del Biobanco de Reino Unido (UK Biobank) identificaron mediante ACP los patrones dietarios prudente y occidental (Anexo 26). Los patrones asociados a desarrollo de NAFLD fueron el occidental [Tercil 3, HR: 1.18, (IC 95%: 1.09-1.29)] y el prudente [Tercil 2, HR: 0.90, (IC 95%: 0.83-0.97)]. Al desarrollo de CH, se asociaron el tercer tercil del patrón occidental, HR: 1.21, IC 95%: 1.07-1.37 y el segundo tercil del patrón prudente HR: 0.85, IC 95%: 0.75-0.96. Adicionalmente al desarrollo de HCC se asoció el último tercil del patrón occidental, HR: 1.24, IC 95%: 1.02-1.50), en una mediana de seguimiento de 12 años.¹³⁷

El patrón occidental tiende a caracterizarse por una mayor ingesta de grasas y menor consumo de proteínas, vitaminas y minerales. En este estudio, no es una excepción. De manera relevante, se observó una mayor proporción de sujetos con enfermedad hepática más avanzada entre aquellos con mayor apego al patrón dietario occidental.

Patrón regular

En el estudio, el patrón dietario regular se definió por una mayor carga de alimentos como bebidas lácteas y fermentadas, frutas, condimentos, semillas y frutos secos, leguminosas, y cereales con alto contenido de sodio y azúcar. Este patrón no se consideró saludable debido al consumo de los dos últimos grupos mencionados. Sin embargo, podría percibirse

como beneficioso en ciertos aspectos, ya que incluye fuentes de proteínas vegetales y fibra, nutrientes que han demostrado efectos positivos en la reversión de la EHM o en la modificación de variables subrogadas de la EHC.^{30,31,138}

En el análisis de Kaplan-Meier, se observó una asociación entre el apego al patrón de dieta regular y la descompensación clínica de la cirrosis hepática. En los análisis multivariados se identificó un mayor riesgo de descompensación clínica en los sujetos del segundo quintil (Q₂) del patrón regular. Sin embargo, cuando el modelo fue ajustado por la presencia de varices esofágicas, el patrón de dieta no mostró una asociación estadísticamente significativa con la descompensación clínica, probablemente porque, en el análisis bivariado, se encontró una mayor proporción de sujetos con varices esofágicas en Q₂ (77.5% vs 41.0%) respecto al Q₁. Además, se observaron diferencias entre Q₁ y Q₅. En el Q₅, hubo una mayor proporción de infección por virus C (69.2% vs 53.8%), una mayor prevalencia de varices esofágicas (71.8% vs 41.0%) y un mayor porcentaje de sujetos con consumo de energía superior al 110% (56.4% vs 46.2%). En contraste, en el Q₁ se observó una mayor proporción de sujetos con MELD-Na <9 (56.4% vs 43.6%), mayor prevalencia de hipertensión arterial (87.2% vs 71.8%) y un mayor uso de propranolol (89.7% vs 64.1%). Además, un mayor porcentaje de entrevistados respecto al domingo pertenecían al Q₁ (46.2% frente a 23.1%). En cuanto a la ingesta dietética, se encontró un mayor porcentaje de ingesta de hidratos de carbono <45% en Q₁ (23.1% vs 7.7%) y un mayor porcentaje de consumo de grasas <20% en Q₁ (28.2% vs 15.4%).

En otro estudio, Fu y Shin.,⁶⁶ a través de una cohorte en múltiples centros de Corea, identificaron patrones dietarios mediante ACP, utilizando una encuesta de frecuencia de consumo del año previo a la inclusión, con cargas de factores ≥ 2.0 y valores propios ≥ 1.5 . Derivaron tres patrones para cada sexo [Hombres: prudente, alimentos basados en harina y carne, y arroz blanco; Mujeres: prudente, alimentos basados en harina y carne, y arroz blanco]. En hombres, el patrón prudente se asoció a mayor edad, mayor actividad física, a menor porcentaje de fumadores, mayor ingesta de energía, menor porcentaje de hidratos de carbono y mayor porcentaje de grasas y proteínas. En mujeres, el patrón prudente mostró diferencias en las mismas variables, además de un menor porcentaje de consumo de alcohol. El patrón prudente se asoció con menor riesgo de NAFLD en el cuarto cuartil: en hombres HR: 0.78 (IC 95%: 0.63-0.97) y en mujeres HR: 0.64 (IC 95%: 0.52-0.80).

Patrón básico actual

El patrón básico actual se configuró a partir de cargas factoriales positivas para alimentos como pollo, bebidas azucaradas, cereales, productos de soya y otros derivados de origen vegetal, además de semillas y frutos secos. Este patrón mostró en el primer quintil (Q₁) una mayor proporción de hombres (33.3% vs 20.5%), un mayor porcentaje de sujetos con más de 10 años desde el diagnóstico de CH (17.9% vs 5.1%), así como un mayor porcentaje de sujetos con infección por VHC (76.9% vs 61.5%). Además, en Q₁ se observó una mayor proporción de sujetos con puntuaciones de MELD <9 (64.1% vs 53.8%) y MELD-Na <9 (59.0% vs 48.7%). También fue mayor el porcentaje de sujetos con un IMC >30 (36.8% vs 25.6%). En cuanto a la ingesta dietética, el consumo de grasa superior al 33% del GEB fue más frecuente en Q₁ (56.4% vs 30.8%), al igual que la ingesta de sodio ≥2 g/día (25.6% vs 17.9%).

En el quintil 5 (Q₅), se observó un mayor porcentaje de sujetos con niveles de sodio <140 mEq/L (38.5% vs 25.6%) y una mayor ingesta de vitaminas y minerales (33.3% vs 23.1%). Además, se encontró que la ingesta de fibra <25 g/día fue significativamente más alta en Q₅ (100% vs 84.6%). En el modelo VI del patrón básico actual, al ajustar el patrón de dieta por el índice PNa, se evidenció un mayor riesgo de descompensación asociado al índice PNa, para la categoría PNa II, HR: 2.15 (IC 95%: 0.94-4.93) y PNa III, HR: 4.46 (IC 95%: 1.71-11.60). Considerando el Q₅ del patrón dietario, se encontró un riesgo de descompensación con HR: 3.33 (IC 95%: 1.04-10.65).

Patrón básico actual II

Este patrón se caracteriza por la ingesta de cereales, verduras, edulcorantes y suplementos no calóricos, dulces con exceso de sodio, huevo, sal y salsas, bebidas deportivas y condimentos.

Se observaron en mayor proporción en Q₁ sujetos con más de 10 años desde el diagnóstico de CH (15.4% vs 5.1%), con hipertensión arterial (84.6% vs 74.4%), mayor IMC >30 (35.9% vs 23.1%), ingesta de grasa superior al 33% del GEB (53.8% vs 30.8%), e ingesta de vitaminas (30.8% vs 20.5%). Respecto al Q₅ se observa mayor proporción de mujeres (87.2% vs 66.7%), de personas con MELD-Na <9 (59.0% vs 38.5%), sujetos con sodio <140 mEq/L (48.7% vs 25.6%), mayor presencia de diabetes (30.8% vs 17.9%), mayor uso de propranolol (35.9% vs 15.4%), y mayor uso de espironolactona (17.9% vs 2.6%). En los

análisis multivariantes, al ajustar por el índice PNa, este se asocia a la incidencia de descompensación [PNa II HR: 1.94 (IC 95%:0.84-4.45), y PNa III HR: 3.50 (IC 95%: 1.39-8.83)], además del Q₅ del patrón básico actual II, HR: 3.145 (IC 95%: 1.065-9.293).

En Shanghái, Zhang et al.,¹³⁹ utilizando participantes de las cohortes Shanghai Women's Health Study (SWHS) y Shanghai Men's Health Study (SMHS), donde evaluaron la dieta mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos en el estado basal y nuevamente 2-3 años después de la primera visita. Identificaron tres patrones dietarios: dieta basada en vegetales, dieta basada en frutas y dieta basada en carne. En la cohorte SMHS, encontraron que en hombres el mayor apego a la dieta basada en vegetales (Cuartil 4) se asoció con un menor riesgo de desarrollar HCC, HR de 0.52 (IC 95%: 0.31-0.89). Específicamente, en sujetos con antecedentes de enfermedad hepática crónica (como hepatitis o cirrosis), aquellos en el cuartil 4 del patrón basado en vegetales mostraron una asociación protectora para desarrollar HCC: HR de 0.34 (IC 95%: 0.17-0.69) (Anexo 27).¹¹¹

En un estudio de casos y controles realizado en el MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas, Moussa Imán et al.¹¹² identificaron patrones dietarios mediante ACP a partir de una encuesta de frecuencia de consumo que incluyó 35 grupos de alimentos, a partir de valores propios de 2.5, y cargas factoriales ≥ 0.20 . Se configuraron dos patrones: un patrón vegetal y un patrón occidental (Anexo 28). El patrón vegetal estuvo asociado con el sexo (T1 vs T3), con un mayor porcentaje de mujeres en el T3, personas mayores de 60 años, una mayor prevalencia de infecciones por VHC/VHB y menor uso de multivitaminas. En el patrón occidental, el T3 presentó un mayor porcentaje de hombres. El desarrollo de HCC mostró asociación con el patrón vegetal en T3 (OR: 0.66, IC 95%: 0.46-0.94) y con el patrón occidental en T3 (OR: 1.79, IC 95%: 1.19-2.69).¹¹²

En el estudio de cohorte Tianjin Chronic Low-grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH), iniciado en 2007, Zhang et al.,¹⁰⁸ evaluaron a los participantes con un seguimiento mínimo de 5 años. Se preguntó sobre la ingesta de alimentos del mes previo mediante una encuesta de frecuencia de consumo y se emplearon ACP para derivar patrones dietarios. Identificaron tres patrones: rico en azúcares, rico en verduras y basado en alimentos de origen animal (Anexo 29). La dieta rica en vegetales (Cuartil 4) se asoció con un menor riesgo de desarrollar NAFLD (HR: 0.89, IC 95%: 0.82-0.97), mientras que el patrón de alimentos de origen animal en el cuartil 4 se asoció con un mayor riesgo (HR: 1.19, IC 95%: 1.09-1.31).

Finalmente, Kalafati IP et al.,¹⁰⁹ en Grecia, en el Department of Propaedeutic Medicine del Laiko General Hospital, evaluaron los hábitos dietarios en un estudio de casos y controles en sujetos sin enfermedad hepática. La dieta fue analizada mediante un cuestionario de frecuencia de consumo del año previo que incluía 172 alimentos, utilizando análisis de ACP y agrupando los alimentos en 15 grupos, identificaron cuatro patrones dietarios, aunque no se encontró una asociación significativa con la presencia de NAFLD (Anexo 30). Por su parte, Mansour-Ghanaei F et al.,¹⁴⁰ en un estudio transversal realizado en sujetos con diagnóstico reciente de NAFLD (Anexo 31), identificaron dos patrones dietarios (occidental y mediterráneo) en Irán, con cargas factoriales de ≥ 0.2 . En esta muestra, el patrón mediterráneo se asoció con la presencia de fibrosis, siendo más prevalente en el cuartil 4 (32.0%) en comparación con el cuartil 1 (58.4%), con una significancia estadística de $p=0.020$.

Tanto el patrón básico actual como el básico actual II presentan una composición ecléctica. Hasta el momento, como se describe en esta sección, no se han configurado patrones dietarios específicos basados en el consumo de alimentos en sujetos con cirrosis compensada. Se observa una asociación entre ambos patrones en el quintil superior (Q⁵) y el desarrollo de descompensación clínica. Al ajustar por el índice PNa, se encuentra que una mayor ingesta de proteína y sodio se asocia con este desenlace.

Limitaciones

Las principales limitaciones de este estudio son el tamaño de muestra reducido, condicionado por la inclusión de personas participantes en una cohorte establecida con un objetivo diferente al de este estudio. La segmentación del consumo de alimentos se realizó mediante quintiles para obtener una clasificación más detallada; sin embargo, este enfoque resultó en una mayor reducción de individuos en los grupos de consumo. Además, el método de recolección de datos de consumo de alimentos se limitó a un recordatorio de 24 horas de 5 pasos. Aunque los recordatorios de 24 horas son una opción de medición más precisa para evaluar el consumo de nutrimentos, la recolección de información con este método limita la capacidad de reflejar los hábitos alimentarios respecto a los alimentos, especialmente cuando no se realizan en serie.¹⁴¹ Además, esta investigación no considera factores que pueden influir en la elección de alimentos específicos. A pesar de que los participantes parecen pertenecer a un estrato socioeconómico similar, dado que cuentan con seguridad social, la organización del consumo familiar o regional de alimentos, la religión y la tradición culinaria regional en el país no se encuentran reflejadas⁵⁵. Además,

no se midieron variables del estilo de vida, lo que podría haber influido en los resultados del estudio.

14. CONCLUSIONES

Este estudio evidencia una asociación entre el consumo excesivo de proteína y sodio en la fase compensada de la cirrosis hepática (CH) y la progresión hacia la descompensación clínica, siendo la retención hídrica la complicación más frecuente en una muestra de pacientes, la mayoría con signos de hipertensión portal. En pacientes con cirrosis hepática compensada en estadio II, una ingesta elevada de proteína y sodio podría favorecer alteraciones hemodinámicas que aumentan la presión portal y promueven la retención hídrica, facilitando así la transición a la fase descompensada.

Los resultados del estudio muestran una relación entre el “consumo excesivo de proteína en la fase compensada de la cirrosis (>1.8 g/kg de peso seco/día)” y el “consumo excesivo de sodio (>2 g/d)” con la descompensación clínica (manifestada como ascitis, encefalopatía hepática o hemorragia de varices). En los sujetos de la categoría III del índice PNa, la tasa de descompensación fue del 46.2%, comparada con el 9.09% en la categoría PNa-I (RAR: 37.11, NNT: 3). Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las categorías PNa-I y PNa-II, esta falta de asociación podría atribuirse a un mayor riesgo de error de tipo II, ya que el poder estadístico para este contraste fue del 62.2%.

Según estudios previos, la tasa de descompensación anual esperada es del 8.4%.⁸ En nuestra muestra, con una mediana de seguimiento de 22 meses, la incidencia fue del 19.8%, mientras que en la categoría de referencia para el consumo de proteína y sodio (PNa-I) se observó un porcentaje cercano al esperado (9.09%).

Individualmente, ninguno de los patrones dietarios identificados mediante la ingesta de alimentos se asocia con la descompensación clínica. Sin embargo, al ajustar por la ingesta de proteína y sodio utilizando el índice PNa, se observa una correlación positiva entre el índice PNa y el patrón dietario inflamatorio.

15. REFERENCIAS

1. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale JP. Now There Are Many (Stages) Where Before There Was One: In Search of a Pathophysiological Classification of Cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51(4):1445-1449. DOI:10.1002/hep.23478.
2. Secretaría de Salud. Defunciones. Datos abiertos. 2018. Accessed June 19, 2020. http://www.dgjis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/da_defunciones_gobmx.html.
3. Mendez-Sanchez N, Villa AR, Chavez-Tapia NC, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol*. 2005;4(1):52-55.
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Población total por entidad federativa y grupo quinquenal de edad según sexo, 1990 a 2020. Accessed May 18, 2021. https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/interactivos/?pxq=Poblacion_Poblacion_01_e60cd8cf-927f-4b94-823e-972457a12d4b.
5. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;5(3):245-266. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
6. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol*. 2004;3(1):30-33. DOI:10.1016/s1665-2681(19)32122-2.
7. Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsis C, et al. Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long-term study. *World J Hepatol*. 2014;6(7):504-512. DOI:10.4254/wjh.v6.i7.504.
8. Rincón D, Lo Iacono O, Tejedor M, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with compensated chronic hepatitis C-related cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(4):487-495. DOI:10.3109/00365521.2012.711848.
9. Gomez EV, Rodriguez YS, Bertot LC, et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: A prospective long-term study. *J Hepatol*. 2013;58(3):434-444. DOI:10.1016/j.jhep.2012.10.023.
10. Tetangco EP, Silva RG, Lerma EV. Portal hypertension: Etiology, evaluation, and management. *Dis Mon*. 2016;62(12):411-426. DOI:10.1016/j.disamonth.2016.08.001.

11. Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Torres-Gonzalez A, et al. Impaired glucose metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2016;48(3):283-290. DOI:10.1016/j.dld.2015.12.002.
12. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2012;54(2):555-561. DOI:10.1002/hep.24418.
13. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133(2):481-488. DOI:10.1053/j.gastro.2007.05.024.
14. Loomba R, Wong R, Frayssse J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease progression rates to cirrhosis and progression of cirrhosis to decompensation and mortality: A real-world analysis of Medicare data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(11):1149-1159. DOI:10.1111/apt.15679.
15. Wang JH, Chuah SK, Lu SN, Hung CH, Kuo CM, Tai WC. Baseline and serial liver stiffness measurement in prediction of portal hypertension progression for patients with compensated cirrhosis. *Liver Int.* 2014;34(9):1340-1348. DOI:10.1111/liv.12525.
16. Cacciola I, Filomia R, Alibrandi A, et al. Hypergammaglobulinemia is a strong predictor of disease progression, hepatocellular carcinoma, and death in patients with compensated cirrhosis. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(1):42-49. DOI:10.1111/ijlh.12426.
17. Merli M, Giusto M, Lucidi C, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: Results of a prospective study. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):281-284. DOI:10.1007/s11011-012-9365-z.
18. Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol Int.* 2018;12(4):377-386. DOI:10.1007/s12072-018-9875-9.
19. Nardelli S, Lattanzi B, Torrisi S, et al. Sarcopenia is a risk factor for development of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(6):934-936. DOI:10.1016/j.cgh.2016.10.028.
20. Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: An open labeled randomized controlled

- trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(8):1329-1335. DOI:10.1111/j.1440-1746.2012.07186.x.
21. Hernández-Gea V, Aracil C, Colomo A, Garupera I, Poca M, Torras X. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with β -blockers. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(April 2011):418-427. DOI:10.1038/ajg.2011.456.
 22. Vilar Gomez E, Torres Gonzalez A, Calzadilla Bertot L, Yasells Garcia A, Sanchez Rodriguez Y, Martinez Perez Y. Arterial blood pressure is closely related to ascites development in compensated HCV-related cirrhosis. *PLoS One*. 2014;9(4). DOI:10.1371/journal.pone.0095736.
 23. Ripoll C, Bari K, Garcia-Tsao G. Serum albumin can identify patients with compensated cirrhosis with a good prognosis. *J Clin Gastroenterol*. 2016;49(7):613-619. DOI:10.1097/MCG.0000000000000207.
 24. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Ch B, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2254-2261. DOI: 10.1056/NEJMoa044456.
 25. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, et al. β -blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2019;393(10181):1597-1608. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31875-0.
 26. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: A randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver*. 1993;13(3):156-162. DOI:10.1111/j.1600-0676.1993.tb00624.x.
 27. Les \bar{I} , Doval E, García-Martínez R, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: A randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1081-1088. DOI:10.1038/ajg.2011.9.
 28. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: Results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004;41(1):38-43. DOI:10.1016/j.jhep.2004.03.023.
 29. Kato A, Tanaka H, Kawaguchi T, et al. Nutritional management contributes to improvement in minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with

- liver cirrhosis: A preliminary, prospective, open-label study. *Hepatol Res*. 2012;43(5):452-458. DOI:10.1111/j.1872-034X.2012.01092.x.
30. Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, Srivastava S, Sharma P. Efficacy of nutritional therapy for patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy in a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):454-460.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2015.09.028.
 31. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: Effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39(5):1441-1449. DOI:10.1002/hep.20194.
 32. Ney M, Abrales JG, Ma M, et al. Insufficient Protein Intake Is Associated With Increased Mortality in 630 Patients With Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(4):530-536. DOI:10.1177/0884533614567716.
 33. Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, et al. Inhibitory effect of branched-chain amino acid on progression of compensated liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *J Gastroenterol*. 2008;43(1):63-70. DOI: 10.1007/s00535-007-2122-0.
 34. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019;38(2):485-521. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.022.
 35. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, et al. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1):172-193. DOI:10.1016/j.jhep.2018.06.024.
 36. 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):823-835. DOI:10.1002/hep.21358.
 37. Fajardo Rodriguez A, Eichner Rabchinsky B, Muñoz Viveros IJ. Diccionario de Términos de Nutrición. Editorial Auroch; 1996.
 38. Margetts BM, Nelson M, eds. Design Concepts in Nutritional Epidemiology. 2ª ed. Publicado en línea el 1 de septiembre de 2009. Publicado en formato impreso el 24 de abril de 1997.
 39. Poslusna K, Ruprich J, De Vries JHM, Jakubikova M, Van'T Veer P. Misreporting of energy and micronutrient intake estimated by food records and 24-hour recalls, control and adjustment methods in practice. *Br J Nutr*. 2009;101(Suppl 2):S101-S110. DOI:10.1017/S0007114509990602.
 40. Uribe M, Dibildox M, Malpica S, et al. Beneficial effect of vegetable protein diet supplemented with psyllium *Plantago* in patients with hepatic encephalopathy and

- diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 1985;88(4):901-907. DOI:10.1016/S0016-5085(85)80006-8.
41. Reedy J, Wirfa E, Flood A, et al. Comparing 3 dietary pattern methods—cluster analysis, factor analysis, and index analysis—with colorectal cancer risk: The NIH–AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol*. 2010;171(4):479-487. DOI:10.1093/aje/kwp393.
 42. Reedy J, Mitrou PN, Krebs-Smith SM, et al. Index-based dietary patterns and risk of colorectal cancer. *Am J Epidemiol*. 2008;168(1):38-48. DOI:10.1093/aje/kwn097.
 43. Portney LG, Watkins MP. *Foundations of Clinical Research: Application to Practice*. 3rd ed. Davis Company; 2015.
 44. Feinstein AR. *Principles of Medical Statistics*. Yale University Press; 2002.
 45. Feinstein AR. *Clinometrics*. Yale University Press; 1987. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90027-0
 46. Kim JO, Mueller CW. *Factor Analysis: Statistical Methods and Practical Issues*. Sage Publications, Inc.; 1978.
 47. H FB. Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(1):3-9.
 48. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of The International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38(1):258-266. DOI:10.1053/jhep.2003.50315.
 49. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716-721. DOI:10.1053/jhep.2002.31250.
 50. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension: Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2005;43(1):167-176. DOI:10.1016/j.jhep.2005.05.009.
 51. McCullough AJ. Malnutrition in liver disease. *Liver Transpl*. 2000;6(4 Suppl 1). DOI:10.1002/lt.500060516.
 52. Moran S, López-Sánchez M, Milke-García MDP, Rodríguez-Leal G. Current approach to treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(22):3050-3063. DOI:10.3748/wjg.v27.i22.3050.

53. Feinstein AR. *Multivariable Analysis: An Introduction*. Harris/Summer Hill Books; 1996.
54. Neely JG, Cho Lieu JE, Sequeira SM, et al. Practical guide to understanding multivariable analyses, part B: Conjunctive consolidation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(3):359-365. DOI:10.1177/0194599812471500.
55. Pérez Samper M de los A. La historia de la historia de la alimentación. *Chronica Nova*. Published online 2009:105-162.
56. Feinstein AR. *Clinical Biostatistics*. The C.V. Mosby Company; 1977.
57. Secretaría de Economía, Secretaría de Salud, Comité Federal para la Regulación de Alimentos y Bebidas No Alcohólicas Preenvasados. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010, Especificaciones Generales de Etiquetado Para Alimentos y Bebidas No Alcohólicas Preenvasados-Información Comercial y Sanitaria, Publicada El 5 de Abril de 2010. Vol 4; 2020:4-40.
58. Denova-Gutiérrez E, Clark P, Muñoz-Aguirre P, et al. Dietary patterns are associated with calcium and vitamin D intake in an adult Mexican population. *Nutr Hosp*. 2016;33(3):663-670. DOI: 10.20960/nh.276.
59. Denova-Gutiérrez E, Hernández-Ramírez RU, López-Carrillo L. Dietary patterns and gastric cancer risk in Mexico. *Nutr Cancer*. 2014;66(3):369-376. DOI:10.1080/01635581.2014.884237.
60. Dean A, Sullivan K, Soe M. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. 2013. Accessed September 17, 2023. www.OpenEpi.com.
61. Ibrahim MK, Wilechansky RM, Challa PK, et al. The empirical dietary inflammatory pattern score and the risk of nonalcoholic fatty liver disease and cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2023;7(10):1-12. DOI:10.1097/HC9.0000000000000263.
62. Salehi-Sahlabadi A, Sadat S, Beigrezaei S, et al. Dietary patterns and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):41. DOI:10.1186/s12876-021-01612-z.
63. Liu X, Peng Y, Chen S, Sun Q. An observational study on the association between major dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adolescents. *Medicine*. 2018;97(17):e0576. DOI:10.1097/MD.00000000000010576.
64. Chung GE, Youn J, Kim YS, et al. Dietary patterns are associated with the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Nutrition*. 2019;62:32-38. DOI:10.1016/j.nut.2018.11.021.

65. Soleimani D, Ranjbar G, Rezvani R, Goshayeshi L, Razmpour F, Nematy M. Dietary patterns in relation to hepatic fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *DMSO*. 2019;12:315-324. DOI:10.2147/DMSO.S198744.
66. Fu J, Shin S. Dietary patterns and risk of nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults: A prospective cohort study. *BMJ Open*. 2023;13:e065198. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-065198
67. Altamirano LM. *Epidemiología Clínica*. 3ra ed. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2013.
68. Swart GR, Van den Berg JWO, Wattimena JLD, Rietveld T, Van Vuure JK, Frenkel M. Elevated protein requirements in cirrhosis of the liver investigated by whole body protein turnover studies. *Clin Sci*. 1988;75(1):101-107. DOI:10.1042/cs0750101.
69. Weber FL, Minco D, Fresard KM, Banwell JG. Effects of vegetable diets on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology*. 1985;89(3):538-544. DOI:10.1016/0016-5085(85)90448-2.
70. Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Haas R. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. *J Am Coll Nutr*. 1995;14(2):152-158. DOI:10.1080/07315724.1995.10718487.
71. Millikan WJ, Henderson J, Galloway J, et al. In vivo measurement of leucine metabolism with stable isotopes in normal subjects and in those with cirrhosis fed conventional and branched-chain amino acid-enriched diets. *Surgery*. 1985;98(3):405-415.
72. Hayaishi S, Chung H, Kudo M, et al. Oral branched-chain amino acid granules reduce the incidence of hepatocellular carcinoma and improve event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis*. 2011;29(3):326-332. DOI:10.1159/000327571.
73. Kondrup J, Müller M. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 1997;27(1):239-247. DOI: 10.1016/s0168-8278(97)80308-x.
74. McCullough AJ, Mullen KD, Tavill AS, Kalhan SC. In vivo differences between the turnover rates of leucine and leucine's ketoacid in stable cirrhosis. *Gastroenterology*. 1992;103(2):571-578. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90849-t.
75. Morrison WL, Bouchier IA, Gibson JN, Rennie MJ. Skeletal muscle and whole-body protein turnover in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)*. 1990;78(6):613-619. DOI: 10.1042/cs0780613.

76. Wolfe R, Miller S. The recommended dietary allowance of protein: A misunderstood concept. *JAMA*. 2008;299(24):2891-2893. DOI: 10.1001/jama.299.24.2891.
77. Schwartz R, Phillips GB, Seegmiller JE, Gabuzda Jr GJ, Davidson CS. Dietary protein in the genesis of hepatic coma. *N Engl J Med*. 1954;251(17):685-689. DOI: 10.1056/NEJM195410212511702.
78. Christie ML, Sack DM, Pomposelli J, Horst D. Enriched branched-chain amino acid formula versus a casein-based supplement in the treatment of cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1985;9(6):671-678. DOI: 10.1177/0148607185009006671.
79. Heyman JK, Whitfield CJ, Brock KE, McCaughan GW, Donaghy AJ. Dietary protein intakes in patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis: Current practice in NSW and ACT. *Med J Aust*. 2006;185(10):542-543. DOI:10.5694/j.1326-5377.2006.tb00688.x.
80. Georgiou A, Yannakoulia M, Papatheodoridis GV, et al. Assessment of dietary habits and the adequacy of dietary intake of patients with cirrhosis—the KIRRHOS study. *Clin Nutr*. 2021;40(6):3992-3998. DOI:10.1016/j.clnu.2021.04.044.
81. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, Van Hoek B, Van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(11):982-989. DOI:10.1097/MEG.0b013e32834aa4bb.
82. Plauth M, Cabré E, Campillo B, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Hepatology. *Clin Nutr*. 2009;28(4):436-444. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.019.
83. Cacciola I, Filomia R, Alibrandi A, et al. Hypergammaglobulinemia is a strong predictor of disease progression, hepatocellular carcinoma, and death in patients with compensated cirrhosis. *Liver Int*. 2018;38(7):1220-1229. DOI:10.1111/liv.13649.
84. Ray K, Biggins S, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018-1026. DOI: 10.1056/NEJMoa0801209.
85. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63:743-752. DOI:10.1016/j.jhep.2015.05.022.
86. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006;74(5):735-740.

87. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-231. DOI:10.1016/j.jhep.2005.10.013.
88. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology.* 1988;8(5):1151-1157. DOI: 10.1002/hep.1840080532.
89. Escorsell À, Bordas JM, Castañeda B, et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology.* 2000;31(5):1061-1067. DOI:10.1053/he.2000.6779.
90. Liu P, Hum J, Jou J, Scanlan RM, Shatzel J. Transfusion strategies in patients with cirrhosis. *Eur J Haematol.* 2020;104(1):15-25. DOI:10.1111/ejh.13342.
91. Badalamenti S, Gines P, Arroyo V, et al. Effects of intravenous amino acid infusion and dietary proteins on kidney function in cirrhosis. *Hepatology.* 1990;11(3):379-386. DOI:10.1002/hep.1840110308.
92. McCormick P, Dick R, Graffeo M, et al. The effect of non-protein liquid meals on the hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1990;11(2):221-225. DOI: 10.1016/0168-8278(90)90117-a.
93. García-Compeán D, Uribe M, Rico N, Huerta E, Galván E, Vargas F. Fiber content rather than protein determines tolerance to nitrogen load in chronic portal systemic encephalopathy: A randomized trial. *Hepatology (abstract).* 1987;7(5):1987.
94. Schulte-Frohlinde E, Wagenpfeil S, Willis J, et al. Role of meal carbohydrate content for the imbalance of plasma amino acids in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol (Australia).* 2007;22(8):1241-1248. DOI:10.1111/j.1440-1746.2006.04620.x.
95. Plauth M, Egberts EH, Hamster W, et al. Long-term effect of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids: A double-blind placebo-controlled crossover study. *J Hepatol.* 1993;17:308-314. DOI: 10.1016/s0168-8278(05)80210-7.
96. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2015;31(1):193-199. DOI:10.1016/j.nut.2014.07.005.

97. Giusto M, Lattanzi B, Gregorio VD, et al. Changes in nutritional status after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10682-10690. DOI:10.3748/wjg.v20.i31.10682.
98. Stickel F, Inderbitzin D, Candinas D. Role of nutrition in liver transplantation for end-stage chronic liver disease. *Nutr Rev*. 2008;66(1):47-54. DOI:10.1111/j.1753-4887.2007.00005.x.
99. Porayko MK, DiCecco S, O'Keefe SJD. Impact of malnutrition and its therapy on liver transplantation. *Semin Liver Dis*. 1991;11(4):305-314. DOI:10.1055/s-2008-1040448.
100. Rudman D, DiFulco TJ, Galambos JT, Smith RB III, Salam AA, Warren WD. Maximal rates of excretion and synthesis of urea in normal and cirrhotic subjects. *J Clin Invest*. 1973;52(9):2241-2249. DOI:10.1172/JCI107410.
101. Egberts EH, Schomerus H, Hamster W, Jürgens P. Branched-chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy: A double-blind placebo-controlled crossover study. *Gastroenterology*. 1985;88(4):887-895. DOI:10.1016/S0016-5085(85)80004-4.
102. Hamberg O, Nielsen K, Vilstrup H. Effects of an increase in protein intake on hepatic efficacy for urea synthesis in healthy subjects and in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1992;14(2-3):237-243. DOI: 10.1016/0168-8278(92)90164-k.
103. McGhee A, Henderson M, Millikan WJ, et al. Comparison of the effects of hepatic-aid and a casein modular diet on encephalopathy, plasma amino acids, and nitrogen balance in cirrhotic patients. *Ann Surg*. 1983;197(3):288-293. DOI:10.1097/00000658-198303000-00008.
104. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy: A randomized cross-over comparison. *J Intern Med*. 1993;233(5):385-392. DOI:10.1111/j.1365-2796.1993.tb00689.x.
105. Tian A, Sun Z, Zhang M, Li J, Pan X, Chen P. Associations between dietary fatty acid patterns and non-alcoholic fatty liver disease in typical dietary population: A UK biobank study. *Front Nutr*. 2023;10:1117626. DOI:10.3389/fnut.2023.1117626.
106. Nakashita C, Xi L, Inoue Y, et al. Impact of dietary compositions and patterns on the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese men: A

- cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):342. DOI:10.1186/s12876-021-01919-x.
107. Talenezhad N, Mirzavandi F, Rahimpour S, Amel Shahbaz AP, Mohammadi M, Hosseinzadeh M. Empirically derived dietary pattern and odds of non-alcoholic fatty liver diseases in overweight and obese adults: A case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):158. DOI:10.1186/s12876-022-02222-z.
108. Zhang S, Gu Y, Bian S, et al. Dietary patterns and risk of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A prospective cohort study. *Clin Nutr.* 2021;40(10):5373-5382. DOI:10.1016/j.clnu.2021.08.021.
109. Kalafati IP, Borsa D, Dimitriou M, Revenas K, Kokkinos A, Dedoussis GV. Dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease in a Greek case-control study. *Nutrition.* 2019;61:105-110. DOI:10.1016/j.nut.2018.10.032.
110. Topan MM, Sporea I, Dănilă M, et al. Association between dietary habits and sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *JCM.* 2023;12(14):4693. DOI:10.3390/jcm12144693.
111. Zhang W, Xiang Y, Li H, et al. Vegetable-based dietary pattern and liver cancer risk: Results from the Shanghai Women's and Men's Health Studies. *Cancer Sci.* 2013;104(10):1353-1361. DOI:10.1111/cas.12231.
112. Moussa I, Day RS, Li R, et al. Dietary patterns and hepatocellular carcinoma risk among US adults. *Nutrients.* 2021;13(6):2011. DOI: 10.3390/nu13062011.
113. Bessman A, Mirick G. Blood ammonia levels following the ingestion of casein and whole blood. *J Clin Invest.* 1958;37(7):990-998. DOI: 10.1172/JCI103695.
114. Iob V, Conn W, Sloan M. Altered clearance of free amino acids from plasma of patients with cirrhosis of the liver. *J Surg Res.* 1966;6(6):233-239. DOI: 10.1016/s0022-4804(66)80029-x.
115. Fenton JC, Knight EJ, Humpherson PL. Milk-and-cheese diet in portal-systemic encephalopathy. *Lancet.* 1966;1(7430):164-166. DOI:10.1016/s0140-6736(66)90696-9.
116. Kromhout J, McClain C, Zieve L, Doizaki W, Gilberstadt S. Blood mercaptan and ammonia concentrations in cirrhotics after a protein load. *Am J Gastroenterol.* 1980;74(6):507-511.

117. de Bruijn KM, Blendis LM, Zilm DH, Carlen PL, Anderson GH. Effect of dietary protein manipulations in subclinical portal-systemic encephalopathy. *Gut*. 1983;24(1):53-60. DOI:10.1136/gut.24.1.53.
118. Shaw S, Worner TM, Lieber CS. Comparison of animal and vegetable protein sources in the dietary management of hepatic encephalopathy. *Am J Clin Nutr*. 1983;38(1):59-63. DOI:10.1093/ajcn/38.1.59.
119. Watanabe A, Shiota T, Okita M, Nagashima H. Effect of a branched chain amino acid-enriched nutritional product on the pathophysiology of the liver and nutritional state of patients with liver cirrhosis. *Acta Med Okayama*. 1983;37(4):321-333. DOI:10.18926/AMO/32393.
120. Keshavarzian A, Meek J, Sutton C, Emery VM, Hughes EA, Hodgson HJ. Dietary protein supplementation from vegetable sources in the management of chronic portal systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 1984;79(12):945-949.
121. Morgan MY, Hawley KE, Stambuk D. Amino acid tolerance in cirrhotic patients following oral protein and amino acid loads. *Aliment Pharmacol Ther*. 1990;4(2):183-200. DOI:10.1111/j.1365-2036.1990.tb00464.x.
122. Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, et al. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition*. 2007;23(2):113-120. DOI:10.1016/j.nut.2006.10.008.
123. Maki H, Yamanaka-Okumura H, Katayama T, et al. Late evening snacks with branched-chain amino acids improve the Fischer ratio with patients with liver cirrhosis at fasting in the next morning. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;30:138-144. DOI:10.1016/j.clnesp.2019.01.003.
124. Uribe M, Márquez MA, Ramos GG, et al. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with vegetable and animal protein diets: A controlled crossover study. *Dig Dis Sci*. 1982;27(12):1109-1116. DOI:10.1007/BF01391449.
125. Horst D, Grace ND, Conn HO, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched-chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Hepatology*. 1984;4(2):279-287. DOI: 10.1002/hep.1840040218.
126. Yoshida T, Muto Y, Moriwaki H, Yamato M. Effect of long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules on the prognosis of liver cirrhosis. *Gastroenterol Jpn*. 1989;24(6):692-698. DOI: 10.1007/BF02774169.

127. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1792-1801. DOI:10.1016/s0016-5085(03)00323-8.
128. Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(7):705-713. DOI:10.1016/s1542-3565(05)00017-0.
129. Plank LD, Gane EJ, Peng S, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: A randomized 12-month trial. *Hepatology*. 2008;48(2):557-566. DOI:10.1002/hep.22367.
130. Daftari G, Tehrani AN, Pashayee-Khamene F, et al. Dietary protein intake and mortality among survivors of liver cirrhosis: A prospective cohort study. *J Clin Gastroenterol*. 2023;3(23):227. DOI: 10.1186/s12876-023-02832-1.
131. Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones*. 2011;43(1):18-22.
132. Corrao G, Zambon A, Bagnardi V, Aricò S, Loguercio C, D'Amicis A. Nutrient intakes, nutritional patterns, and the risk of liver cirrhosis: An explorative case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2003;19(9):861-869. DOI:10.1023/B:EJEP.0000040534.89451.d2.
133. Zarei A, Pashayee-Khamene F, Hekmatdoost A, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and mortality risk among patients with liver cirrhosis: A prospective cohort study. *BMC Res Notes*. 2024;17(1):248. DOI:10.1186/s13104-024-06928-z.
134. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). *Ann Epidemiol*. 1995;5(2):108-118. DOI:10.1016/1047-2797(94)00055-X.
135. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women [published correction appears in Arch Intern Med. 2008 Jun 23;168(12):1276]. *Arch Intern Med*. 2008;168(7):713-720. DOI:10.1001/archinte.168.7.713
136. Monge A, Lajous M, Ortiz-Panozo E, Rodríguez BL, Góngora JJ, López-Ridaura R. Western and modern Mexican dietary patterns are directly associated

- with incident hypertension in Mexican women: A prospective follow-up study. *Nutr J*. 2018;17(1):21. DOI:10.1186/s12937-018-0332-3.
137. Guo W, Ge X, Lu J, et al. Diet and risk of non-alcoholic fatty liver disease, cirrhosis, and liver cancer: A large prospective cohort study in UK Biobank. *Nutrients*. 2022;14(24):5335. DOI:10.3390/nu14245335.
138. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1707-1715. DOI:10.1111/j.1572-0241.2008.01861.x.
139. Cai H, Zheng W, Xiang YB, et al. Dietary patterns and their correlates among middle-aged and elderly Chinese men: A report from the Shanghai Men's Health Study. *Br J Nutr*. 2007;98(5):1006-1013. DOI:10.1017/S0007114507750900.
140. Mansour-Ghanaei F, Mahdavi-Roshan M, Darabi Z, Seyyedin B, Joukar F, Rezazadeh A. Major dietary patterns in association with the grades of nonalcoholic fatty liver disease in newly diagnosed patients living in North of Iran. *Int J Prev Med*. 2022;13(1):121. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM_660_20.
141. Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. 2nd ed. Oxford University Press; 1998.

16. ANEXOS

Anexo 1. Concentración de estudios que evalúan factores que influyen en la descompensación clínica de pacientes con CH: factores asociados a la EHC.

Pacientes	Objetivo	Factores análisis bivariado	Factores análisis multivariable	Tipo estudio / Tiempo	Sesgos
<p>n=120²⁰ CH Pacientes sin EHC previa Sin lactulosa (>6 semanas Sin consumo OH (>6 semanas) Sin HCC Sin TIPS o derivación previa Sin enfermedades neurológicas</p>	<p>Evaluar la eficacia de la lactulosa en la prevención del primer episodio de EHC.</p>	<p>CP EHM MELD</p>	<p>No se realiza análisis con el objetivo del presente proyecto</p>	<p>ECA 12 meses de seguimiento (Visita al mes 3, 6, 9 y 12)</p>	<p>Ensamble: Incluyeron pacientes con infecciones. Susceptibilidad: Había pacientes con EHM en el estado basal, aunque distribuidos equitativamente en los grupos de lactulosa y placebo. Ejecución: No consideraron el uso de antibióticos o la composición de la dieta. Transferencia: Se excluyeron a aquellos</p>

					con consumo de OH durante seguimiento, pérdidas equitativas.
Tasa de respuesta: No se desarrolla en el 11% de los pacientes tratados. NNT: 5.8.					
Efectos adversos: Diarrea (24%), distensión abdominal (8%), disgusto a lactulosa (20%).					
-Aunque el objetivo primario del estudio era evaluar el uso de lactulosa como profilaxis primaria de EHC, se realizó un análisis bivariado para identificar correlación entre variables del estado basal y el desarrollo de EHC.					
-El uso de lactulosa no previene el primer episodio de EHC.					
n=300 ¹⁷ CH Hospitalizados Sin alteraciones mentales Sin intoxicación por OH Sin enfermedades neurológicas Sin HCC avanzado	Investigar si la disminución muscular o su función influyen en la prevalencia de alteraciones neurológicas en pacientes con CH.	Albúmina sérica Creatinina sérica Hiponatremia Ascitis MELD Depleción muscular Función muscular disminuida	No se realiza	Transversal	Ensamble: Los pacientes ya tienen el desenlace y no se evalúa un estado anterior. Susceptibilidad: No se sabe el número de descompensaciones previas. Ejecución: No se evalúa la dieta o tratamientos de EHC.
-Disminución muscular evaluada por CMB y PCT (<5° percentil)					
-Función muscular evaluada por fuerza de agarre					

n=675 ¹⁸ CH en protocolo de trasplante Información un año antes del trasplante Con TC	Evaluar la asociación entre musculo esquelético (mioesteatosis y sarcopenia) y la presencia de EHC.	Etiología alcohólica Mioesteatosis Sarcopenia Creatinina INR Bilirrubina Sodio sérico MELD CP Ascitis	Etiología alcohólica Mioesteatosis Sarcopenia Sodio sérico MELD Ascitis	Cohorte retrolectiva No se especifica el tiempo de seguimiento (probablemente e un año).	Ensamble: Eran pacientes con episodios previos de EHC. Susceptibilidad: Se incluyeron pacientes con TIPS, e hiponatremia. Transferencia: No se especifican perdidas Ejecución: Diferencias en edad, sexo, etiología e IMC.
-Mioesteatosis y sarcopenia evaluados a través del índice muscular esquelético (corte axial de vertebra L3).					
n=46 ¹⁹ CH Post-TIPS Hospitalizados	Investigar la relación entre la presencia de sarcopenia y la incidencia de EHC en pacientes con TIPS.	Edad MELD EHC previa PHES <-4 Bilirrubina Sodio sérico Sarcopenia Índice musculo esquelético	No se realiza.	Aparentement e cohorte prolectiva Tiempo reportado de seguimiento como 9±7 meses.	Ensamble: Pacientes ya habían desarrollado previamente EHC, y se habían sometido a TIPS. Ejecución: Diferencias entre pacientes con sarcopenia y sin sarcopenia en: edad, MELD y episodios previos de EHC.

--	--	--	--	--	--

-Sarcopenia evaluada a través del índice muscular esquelético (corte axial de vertebra L3).

CH: Cirrosis hepática; EHC: Encefalopatía hepática clínica; HCC: Hepatocarcinoma; CP: Child-Pugh; EHM: Encefalopatía hepática mínima; OH: Alcohol; TC: Tomografía computarizada; IMC: Índice de masa corporal; TIPS (Transyugular intrahepatic portosystemic shunt); EHC: Encefalopatía hepática clínica; PHES (Psychometric hepatic encephalopathy score).

Anexo 2. Concentración de estudios que evalúan factores que influyen en la descompensación clínica de pacientes con CH: factores asociados a la ascitis.

Pacientes	Objetivo	Factores análisis bivariado	Factores análisis multivariable	Tipo estudio / Tiempo	Sesgos	Pacientes
n=83 ²¹ CH Sin descompensación previa Sin contraindicación para Beta-bloqueador CP ≤10 18-80 años Sin trombosis de vena hepática Expectativa de vida > 1 año	Demostrar la relación entre cambios inducidos por Beta-bloqueador en la hipertensión portal y el primer episodio de ascitis en CH compensada.	Ascitis: TFG GPVH	No respuesta hemodinámica, MELD basal <9.	Cohorte Seguimiento reportado: 53 ± 30 meses	Ejecución: Diferencias en respondedores y no respondedores: Disminución ritmo cardíaco, flujo cardíaco, GPVH. Dosis ajustadas No se evalúa cumplimiento de dieta o Beta-bloqueador. Transferencia: Aunque la media de seguimiento	n=83 ²¹ CH Sin descompensación previa Sin contraindicación para Beta-bloqueador CP ≤10 18-80 años Sin trombosis de vena hepática Expectativa de vida > 1 año

					es amplia y no se resume de forma correcta, tras 120 meses de seguimiento, solo se presentan datos de 5 de 78 sujetos.	
<p>-Todos tomaban Beta-bloqueador, dosis ajustada para evitar <50 latidos por minuto.</p> <p>-Todos tenían recomendación de dieta baja en sodio y no restricción de líquidos.</p> <p>-Pérdidas similares en respondedores y no respondedores.</p> <p>-La información de graficas no permite conocer incidencia acumulada.</p>						
n=402 ²² CH-VHC 2004-2007 >18 años Sin descompensación previa Con y sin HTA Sin alcoholismo activo	Demostrar el efecto a largo plazo de los niveles de presión arterial en el desarrollo de ascitis de pacientes con CH-VHC.	Sexo VE Diuréticos Inhibidores ECA Presión arterial media Albumina Creatinina INR Plaquetas	Sexo VE Presión arterial media Beta-bloqueadores Índice AST/ALT INR Plaquetas	Cohorte prolectiva Mediana de seguimiento: 156 semanas (Rango:104-262)	Ensamble: Se incluyeron pacientes con RVS previa, sin tratamiento previo, etc. Además, pacientes con diagnóstico previo de HTA, no se considera	n=402 ²² CH-VHC 2004-2007 >18 años Sin descompensación previa Con y sin HTA Sin alcoholismo activo

<p>Sin falla renal aguda o crónica</p> <p>Sin embarazo o lactancia</p> <p>Sin expectativa de vida disminuida por comorbilidades</p>		<p>Sodio sérico</p> <p>Bilirrubina</p>			<p>el tiempo con HTA en el paciente.</p> <p>Algunos pacientes tomaban antihipertensivos.</p> <p>Ejecución: No se realiza análisis por maniobra.</p> <p>Transferencia: Aunque hubo perdidas, no se reporta la distribución de estas.</p>	<p>Sin falla renal aguda o crónica</p> <p>Sin embarazo o lactancia</p> <p>Sin expectativa de vida disminuida por comorbilidades</p>
<p>-Se definió con HTA a pacientes con presión arterial elevada en estado basal o con diagnóstico previo de HTA.</p>						

CH: Cirrosis hepática; CP: Child-Pugh; TFG: Tasa de filtrado glomerular; GPVH: Gradiente de presión de la vena hepática; HTA: Hipertensión arterial; VE: Varices esofágicas; ECA: Enzima convertidora de Angiotensina; RVS: Respuesta viral sostenida.

Anexo 3. Concentración de estudios que evalúan el tratamiento médico de la ascitis y la hemorragia de varices.

Pacientes	Objetivo	Maniobra principal	Maniobra comparativa	Análisis bivariado	Análisis multivariado	Tipo de estudio / tiempo	Sesgos
n=213 ²⁴ CH GPVH ≥6mmHg Sin VE 18-75 años Sin ascitis en tratamiento Sin diurético Sin HCC Sin trombosis de vena esplénica o portal Sin enfermedades con expectativa de vida menor a un año	Evaluar el efecto de un betabloqueador sobre el desarrollo de varices o hemorragia de varices. Secundario: Evaluar el efecto de un betabloqueador sobre el desarrollo de ascitis o EHC, trasplante	Timolol (dosis ajustada para conseguir frecuencia cardiaca de 55 por minuto en reposo, hasta que se alcanzó una dosis de 80 mg/d, o el paciente no toleró aumento en	Placebo (n=105).	No influye la maniobra.	-	ECA 72 meses	Ejecución: Adherencia similar. Se evaluó el cambio en el GPVH y diferencia en frecuencia cardiaca en ambos grupos como evaluación de calidad de la maniobra. Desenlace: Detección: Visitas cada tres meses.

Sin consumo de medicamentos que afecte hemodinamia esplácnica o presión portal Sin CBP o CEP Sin contraindicación de consumo de betabloqueador Sin embarazo Sin consumo de OH Sin tratamiento antiviral durante estudio.	hepático o muerte.	o la dosis), (n=108).						
Tasa de respuesta: RAR para el desenlace principal:1%. Para desenlaces secundarios, RAR:2%.								
Efecto adverso: La incidencia de eventos adversos moderados-severos fue mayor en el grupo tratado con Timolol, NND: 10, p=0.02. Bradicardia, fatiga grave, jadeo o dificultad para respirar, y síncope en 48% de los pacientes con beta-bloqueador vs 32% en el grupo placebo.								
n=115 ²⁶ CH	Evaluar eficacia	la y	Dieta hiposódica	Dieta con contenido de	-	-	ECA	Susceptibilidad: Niveles mayores

<p>Ascitis Hospitalizados Sin PBE Sin carcinomatosis peritoneal Sin falla hepática grave Sin EHC III-IV Sin HTDA Cr sérica ≤1.5 mg/dl Sin enfermedad renal intrínseca Sin falla cardiaca o respiratoria Sin malignidades, excepto HCC</p>	<p>seguridad del tratamiento médico por pasos para la ascitis en cirrosis.</p>	<p>(40 mEq/d) n=62</p>	<p>sodio igual a 120 mEq/d (n=53)</p>			<p>Seguimiento : 15 días</p>	<p>de aldosterona en dieta con menor contenido de sodio. Ejecución: Se suministraba albúmina intravenosa (maniobra condicional) Cambios en dosis de diuréticos de acuerdo con pérdida de peso (presumiblement e de ascitis) (Maniobra condicional) Detección: La disminución de ascitis</p>
---	--	--	---	--	--	----------------------------------	---

Tasa de respuesta: 1) Dieta baja en sodio (9.3%); 2) Diurético ahorrador de potasio dosis mínima (49.6%); 3) Aumento en dosis inicial de diurético ahorrador de potasio (77.4%); 4) Aumento a dosis extra de diurético ahorrador de potasio y agregación de diurético de asa (93.0%).							
Efecto adverso: El uso de diuréticos de asa y ahorradores de potasio se asocian al desarrollo de hiponatremia y falla renal. No se han reportado efectos adversos respecto a la dieta baja en sodio.							
n=201 ²⁵ CH GPVH ≥10 mmHG 2010-2013 18-80 años Sin descompensación previa Sin HCC Comorbilidades con baja expectativa de vida Sin tratamiento antiviral en caso de CH-VHC	Evaluar el uso de Beta-bloqueador en la prevención de la progresión de la enfermedad hepática a descompensación clínica o muerte	Beta- bloqueado r (n=100)	Placebo (n=101)	-Etiología	No se realiza	ECA Media de seguimiento 37 meses (RI: 27-47)	Susceptibilidad: Incluía pacientes con etiología alcohólica y de los estadios I y II. Ejecución: Dosis ajustada a cada paciente. Transferencia: perdida de 60 y 55 sujetos a 36 meses.
Tasa de respuesta: Para ascitis RAR 11%, NNT: 10.							

Efectos adversos: Diferencia absoluta 3%, incidencia de efectos adversos de 87% en el grupo placebo y 84% en el grupo con Beta-bloqueador.

-Beta-bloqueador no impacta de forma estadística en la descompensación.

CH: Cirrosis hepática; GPVH: Gradiente de presión de la vena hepática; VE: Varices esofágicas; HCC: Hepatocarcinoma; CBP: Colangitis biliar primaria; CEP: Colangitis esclerosante primaria; OH: alcohol; EHC: Encefalopatía hepática clínica; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; RAR: Reducción absoluta del riesgo; NND: Número necesario para causar daño; PBE: Peritonitis bacteriana espontánea; HTDA: Hemorragia tubo digestivo alto; HCC: Hepatocarcinoma.

Anexo 4. Concentración de estudios que evalúan el tratamiento dietético de la encefalopatía hepática.

Pacientes	Objetivo	Maniobra principal	Maniobra comparativa	Análisis bivariado	Análisis multivariable	Tipo de estudio / tiempo	Sesgos
<p>N=116²⁷ CH EHC previa (<2 meses) 18-85 años MELD ≤25 Sin enfermedades neurológicas Sin enfermedades que requieran indicaciones dietéticas</p>	<p>Evaluar el impacto de un suplemento de BCAA en la recurrencia de EHC.</p>	<p>BCAA (120 Kcal)</p>	<p>Maltodextrina (120 Kcal)</p>	<p>Albúmina EHM Cambios en función renal</p>	<p>No se realiza</p>	<p>ECA Tiempo de seguimiento: 56 semanas</p>	<p>Ensamble: Incluyen pacientes con etiología alcohólica, infecciones activas, hiponatremia y uso de diuréticos. Susceptibilidad: Hay pacientes con y sin EHM. Ejecución: Aunque se distribuían equitativamente entre los grupos</p>

							de maniobra, existían pacientes consumiendo disacáridos no absorbibles, y antibióticos.
Tasa de respuesta: Diferencia absoluta 13%, sin significancia estadística.							
Efecto adverso: No se reportan efectos adversos							
-Todos los pacientes tenían una dieta estándar de 35 Kcal/kg/d y 0.7 g de proteína/kg/d.							
-No se especifica como se evaluaba el apego a la dieta.							
-No diferencias en incidencia de un nuevo episodio de EHC entre maniobras.							
n=20 ²⁸ CH EHC episódica Sin contraindicación dieta baja en proteína Sin comorbilidad neuroológica	Probar el efecto de una dieta baja en proteína y normal en proteína en la evolución de un episodio de EHC.	Dieta normal en proteína (1.2 g/kg(d) (n=10)	Dieta baja en proteína (variación en dosis de 0 g/d a 12 g/d, 24 g/d, 48 g/d, hasta alcanzar 1.2 g/kg/d) (n=10)	No se estima reversión cambios en EHC	-	ECA Tiempo de seguimiento: 14 días	Ensamble: Diversos grados de EHC. Susceptibilidad: Se desconoce si había pacientes con depresión. Ejecución: Desenlace: Cambio de

Sin requerimiento de apoyo respiratorio / cardiovascular Con posibilidad de alimentación nasogástrica							objetivo, dificultad para identificar la reversión o el no cambio en los grados de EHC. El cálculo de tamaño de muestra no coincide con el desenlace reportado.
Tasa de respuesta: No se reporta una tasa de respuesta en la reversión o cambio en el grado de EHC.							
Efecto adverso: No se investigan efectos adversos.							
-Cambiaron el objetivo a síntesis y degradación de proteínas.							

CH: Cirrosis hepática; EHC: Encefalopatía hepática clínica; BCAA: Aminoácidos de cadena ramificada (Branched-chain amino acids); EHM: Encefalopatía hepática mínima; ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

Anexo 5. Concentración de estudios que evalúan características de la dieta y su asociación con variables subrogadas de descompensación de la CH.

Pacientes	Objetivo	Maniobra principal	Maniobra comparativa	Análisis bivariado	Análisis multivariable	Tipo de estudio / tiempo	Sesgos
n=19 ²⁹ CH EHM <70 años Sin EHC actual o previa Sin TIPS Sin VE	Evaluar el efecto de una terapia nutricional sobre la reversión de EHM en pacientes con CH.	30-35 kcal + 1-1.5 g/kg/d de proteína	-	-	Cambios en albúmina sérica Niveles basales de aminoácidos de cadena ramificada	Cuasiexperimental 8 semanas	Ejecución: Los pacientes podían consumir lactulosa, antibióticos, probióticos, BCAA, y no se registró la frecuencia de consumo.
Tasa de respuesta: La reversión de EHM fue en 11/19 (57.8%) tras 4 semanas de tratamiento, aumentó a 13/19 (68.4%) tras 8 semanas de tratamiento.							
Efecto adverso: No se evalúan.							
n=120 ³⁰ CH	Evaluar el efecto de la terapia	Terapia nutricional	No terapia nutricional (n=60)	-Terapia nutricional -CP	-Terapia nutricional -CP	ECA 24 semanas	Ensamble: Se incluyen pacientes con

<p>Sin EHC actual o previa</p> <p>Sin infección, HTD (< 6 meses)</p> <p>Sin alteración hidroelectrolítica</p> <p>Sin tratamiento para EHC (<6 semanas)</p> <p>Sin TIPS previo</p> <p>Sin HCC</p> <p>Sin comorbilidades graves (cardiaca, pulmonar, neurológica, psiquiátrica).</p>	<p>nutricional sobre la reversión de EHM y mejora en QOL.</p> <p>Secundarios: Parámetros nutricios, clase funcional, niveles de amonio, desarrollo de EHC y hospitalización o muerte.</p>	<p>(30-35 kcal/kg/d + 1-1.5 g/kg/d de proteína de origen vegetal + 2 g de sal/d), (n=60)</p>		<p>-MELD</p> <p>-Amonio</p> <p>-Cambio en CMB</p> <p>-Cambio en PCT</p> <p>-Cambio en fuerza de mano</p> <p>-Cambio en índice creatinina-talla</p> <p>-Cambio en masa muscular</p> <p>-Cambio en masa grasa</p> <p>-Conteo total de linfocitos</p>	<p>-Cambio en CMB</p> <p>-Cambio en fuerza de mano</p> <p>-Cambio índice creatinina-talla</p> <p>-Cambio en masa muscular</p>		<p>CH asociadas a OH.</p> <p>Susceptibilidad: Ejecución: Sin cegamiento.</p> <p>Adherencia a la maniobra cada mes.</p> <p>Uso de diuréticos estaba permitido, perno no se evaluó entre grupos de maniobra.</p> <p>Transferencia: pérdida de 12/60 (20%) y 15/60 (25%).</p>
--	---	---	--	--	---	--	--

Tasa de respuesta: Análisis por protocolo, reversión a 6 meses 27/38 (71.1%) vs 8/35 (22.8%), p=0.001; RAR: 48.3, NNT:2. Análisis por intención a tratar, 27/60 (45%) vs 8/60 (13.3%), p=0.01; RAR: 31.7%, NNT:3.
 Bivariado por maniobra: OR: 8.691 (IC 95%: 2.99-25.23); multivariable OR: 7.623 (IC 95%: 2.93-24.36).

Efectos adversos: No se reportan.

-Pérdida por desarrollo de EHC en 6/60 (10%) vs 13/60 (21.6%), $X^2=3.06$, p=0.04.

n=25 ¹³⁸ CH sin etiología alcohólica EHM Sin consumo reciente de OH (3 meses) Sin historia de EHC, uso de antibióticos (<6 semanas) Sin consumo de psicoactivos, DM, tratamiento para EHC, falta de fluencia del idioma inglés.	Evaluar el efecto del yogurt con probiótico sobre la reversión de EHM.	Yogurt con probióticos (n=17)	No tratamiento (n=8)			ECA 8 semanas	Ejecución: Sin cegamiento. La adherencia solo se avalúo en el grupo con yogurt.
--	--	--	----------------------------	--	--	------------------	--

Tasa de respuesta: Análisis por protocolo, reversión en 86% vs 0% $p=0.003$; RAR: 86, NNT:1. Análisis por intención a tratar, 71% vs 0% $p=0.0004$; RAR: 71%, NNT:1.

Efecto adverso: No se reportaron.

CH: Cirrosis hepática; EHM: Encefalopatía hepática mínima; EHC: Encefalopatía hepática clínica; TIPS: Derivación portosistémica intrahepática transyugular (Transyugular intrahepatic portosystemic shunt); VE: Varices esofágicas; HTD: Hemorragia de tubo digestivo; QOL; Calidad de vida (Quality of life); CP: Child-Pugh; CMB: Circunferencia media de brazo; PCT: Pliegue cutáneo tricípital; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; OH: alcohol; RAR: Reducción absoluta del riesgo; OR: Odds Ratio; NNT: Número necesario a tratar.

Anexo 6. Concentración de estudios que evalúan características de la dieta y su asociación con la prevención y reversión de complicaciones de la fase descompensada.

Pacientes	Objetivo	Maniobra principal	Maniobra comparativa	Análisis bivariado	Análisis multivariable	Tipo de estudio / tiempo	Sesgos
<p>n=55³¹</p> <p>CH</p> <p>EHM</p> <p>Abstinencia OH por al menos 2 meses</p> <p>CH con causa diferente a OH</p> <p>Sin infección, consumo de antibióticos, lactulosa, inmunomoduladores o HTD en las 6 semanas previas</p> <p>Sin factores precipitantes de EHC: falla renal,</p>	<p>Evaluar el efecto de simbióticos y fibra sobre la reversión de EHM.</p>	<p>Simbióticos + fibras fermentables (n=20)</p>	<p>1.Fibras fermentables (n=20)</p> <p>2.Placebo (n=15)</p>	<p>Se compara consumo de fibra vs placebo.</p>	<p>Tratamiento vs placebo (ajustado por etiología y edad)</p>	<p>ECA</p> <p>30 días</p>	<p>Ensamble:</p> <p>Susceptibilidad:</p> <p>Ejecución: No cegamiento.</p> <p>Detección: Se utilizaron diferentes estrategias diagnósticas para EHM.</p> <p>Transferencia:</p>

desbalance electrolítico, HCC. Sin tratamiento antiviral previo (VHB/VHC)							
Tasa de respuesta: Reversión de EHM en el 50% de los pacientes tratados con simbióticos + fibras fermentables y solo fibras fermentables (10/20, 50%) vs 13%, p=0.03), RAR: 37%, NNT:3.							
Efecto adverso: No se reportan.							
-Se cambio la maniobra propuesta en el estudio. -No se muestran diferentes modelos multivariables, solo uno.							

CH: Cirrosis hepática; EHM: Encefalopatía hepática mínima; OH: alcohol; VHB: Virus de hepatitis B; VHC: Virus de hepatitis C; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; RAR: Reducción absoluta del riesgo; NNT: Número necesario a tratar.

Anexo 7. Concentración de estudios que evalúan características de la dieta y su asociación con la mortalidad de pacientes con cirrosis hepática.

Pacientes	Objetivo	Maniobra principal	Maniobra comparativa	Análisis bivariado	Análisis multivariable	Tipo de estudio / tiempo	Sesgos
<p>n=630³² CH >18 años En lista de trasplante Sin falla hepática aguda, trasplante hepático previo, o candidato a trasplante múltiple. Se excluyeron a quienes no tenían datos para consumo de proteína.</p>	<p>Identificar el consumo de proteína como factor de riesgo para desnutrición, trasplante hepático y muerte.</p>	<p>Consumo objetivo de proteína (>1.2 g/kg/d)</p>	<p>1. Consumo bajo 0.8-1.2 g/kg/d. 2. Consumo muy bajo <0.8 g/kg/d.</p>		<p>-Edad aumentada - Hiponatremia -Clase funcional -Consumo de proteína</p>	<p>Cohorte 12 meses</p>	<p>Ensamble: 22.2% tenía HCC. No se evalúan características basales por maniobra. Ejecución: Para establecer consumo de proteína de acuerdo con el peso, se usaba peso seco en un subgrupo de la población y el peso ideal en aquellos con IMC ≥30. Detección: Pacientes que se excluyeron de</p>

							la lista de trasplante por gravedad se consideraron como "muertes".
Tasa de respuesta: Mortalidad a 12 meses fue de 27.8% en aquellos con consumo muy bajo, 15.9% en aquellos con consumo bajo, y de 17.5% en pacientes con consumo objetivo. RAR: 11.9% (NNT:9) y 10.3% (NNT:10). HR: 1.80 (I.C 95%: 1.2-2.7).							
Efecto adverso: No se reportan.							
<p>-La clase funcional se evaluó a través de Child-Pugh y MELD score.</p> <p>-La CH por OH mostró una tendencia en el efecto para desnutrición, además de la presencia de HCC, el consumo muy bajo de proteína, acompañando al MELD score o Child-Pugh.</p>							

CH: Cirrosis hepática; EHM: HCC: Hepatocarcinoma; RAR: Reducción absoluta del riesgo; NNT: Número necesario a tratar; HR: Hazard ratio; OH: alcohol.

Anexo 8. Formato de consentimiento informado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Comisión Nacional de Investigación en Salud
Laboratorio de Gastroenterología

Nombre del estudio

Efecto de una dieta hiperproteica vs una dieta normo-proteica en la incidencia y reversión de la encefalopatía hepática mínima. Ensayo clínico aleatorizado.

Justificación y propósito del estudio

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Laboratorio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, porque cuando el hígado se deteriora y avanza el grado de daño hepático ocurre simultáneamente el empeoramiento de las funciones del hígado "insuficiencia hepática crónica", las cuales a su vez se pueden manifestar con algunas complicaciones como retención de líquido en el abdomen (ascitis), hemorragia y alteraciones neurológicas conocidas con el nombre "encefalopatía hepática" que en las etapas iniciales se denomina "encefalopatía hepática mínima" y que Ud. puede presentar actualmente.

La encefalopatía hepática mínima es una complicación que no presenta síntomas ni es posible detectarla durante el examen médico por lo que se le aplicaran unas pruebas para conocer si presentan dicha complicación. La dieta juega un papel muy importante en la prevención y el tratamiento de complicaciones relacionadas con la enfermedad. El estudio tiene como propósito determinar la cantidad de proteína que debe consumir para prevenir el desarrollo de la encefalopatía hepática mínima y, en caso de ya presentar la complicación determinar la cantidad de proteína que debe consumir para evitar la evolución de la enfermedad.

Si usted decide participar en el estudio, se le aplicarán pruebas psicométricas para determinar si presenta encefalopatía hepática mínima. Si usted presenta encefalopatía hepática mínima recibirá un plan de alimentación durante 30 días. En caso de que su diagnóstico en las pruebas psicométricas fuera negativo, recibirá un plan de alimentación durante 60 días. Si decide participar en el estudio, se le asignará mediante un sorteo a uno de los dos grupos de tratamiento. Un grupo recibirá un consumo adecuado de proteína para su edad y sexo, mientras que el segundo grupo un consumo de proteína mayor a lo recomendado en personas aparentemente sanas.

a) Si usted presenta encefalopatía hepática mínima

Si usted decide participar en el estudio deberá asistir a 5 visitas: inicial, a los 7, 14, 21 y 30 días. En cada una de las visitas se evaluará su apego al plan de alimentación y se aplicarán las pruebas psicométricas cada 15 días. En la primera y última visita, se le tomará una muestra de sangre venosa y la evaluación del estado de nutrición.

b) Si usted no presenta encefalopatía hepática mínima

Si usted decide participar en el estudio deberá asistir a 9 visitas: inicial, a los 7, 14, 21, 30, 37, 44, 51 y 60 días. En cada una de las visitas se evaluará su apego al plan de alimentación y se aplicarán las pruebas psicométricas cada 15 días. En la primera visita y, posteriormente a los 30 y 60 días, se le tomará una muestra de sangre venosa y la evaluación del estado de nutrición.

Procedimientos

Pruebas psicométricas: Consisten en cinco pruebas a lápiz y papel, cuya duración es aproximadamente de 20 minutos y permiten determinar el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima. Estas pruebas evalúan el tiempo que requiere para resolverlas realizando un ajuste de acuerdo a su edad y grado de escolaridad.

Historia clínica nutricional: Se aplicará en la visita inicial y consiste en preguntas sobre los antecedentes de enfermedades que han presentado en su familia con mayor frecuencia, detalles sobre su estado de salud, medicamentos que consume, calorimetría indirecta y la evaluación del estado de nutrición (peso, talla, pliegue cutáneo tricipital, circunferencia de brazo, fuerza de la mano). Asimismo, se le preguntará sobre los alimentos que consume con mayor frecuencia y un registro de los alimentos que consumió el día previo a la visita para poder estimar las calorías consumidas así como el contenido de proteínas, hidratos de carbono y lípidos. Estos procedimientos son pruebas clínicas de rutina por lo que se requiere un tiempo aproximado de 60 min

Toma de muestra de sangre: Se debe presentar en ayuno de al menos 10 horas. Se requieren 20 ml de sangre. La muestra se tomará en uno de sus brazos (aproximadamente 5 cucharaditas de su sangre). Las molestias que puede presentar son mínimas y ocasionalmente puede causar un poco de dolor o una discreta molestia al introducir la aguja en su vena. Para este procedimiento se requiere aproximadamente 5 min.

Intervención

De acuerdo a resultado en las pruebas psicométricas serán clasificados en dos grupos: sin encefalopatía hepática, y con encefalopatía hepática mínima. Posteriormente, a través de un sorteo serán asignados a uno de los dos tipos de tratamiento: Tratamiento I: consumo normal de proteína o Tratamiento II: alto consumo de proteínas. Ustedes desconocerán durante el periodo del estudio al tipo de tratamiento al que serán asignados al igual que la nutrióloga que esté a cargo de su plan de alimentación.

En su visita inicial, recibirán un plan de alimentación estructurado con los alimentos que deben consumir así como el horario de cada uno de los tiempos de comida. Se debe consumir sólo los alimentos especificados en la dieta asignada. Además, recibirá dos complementos alimenticios a base de proteína de amaranto que debe consumir en cada una de las colaciones.

Posibles riesgos y molestias.

Las molestias o riesgos asociados con los procedimientos de evaluación clínica (medición de peso, talla, cintura, tensión arterial, etc.), son estudios de rutina no invasivos que no le ocasionaran dolor, incomodidad o riesgo alguno.

Las molestias durante la muestra de sangre son mínimas y ocasionalmente puede causar un poco de dolor o una discreta molestia. La distribución de proteínas no le ocasionará ningún malestar.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

Los resultados del presente estudio proporcionarán información sobre la mejor distribución de proteína que debe administrarse en los pacientes con cirrosis hepática para prevenir o revertir la encefalopatía hepática mínima.

No recibirá ningún pago por su participación en este estudio, ni implica gasto alguno para usted.

Información sobre resultados y alternativas para el tratamiento

La encefalopatía hepática mínima es una complicación de la cirrosis hepática que no presenta síntomas clínicos por lo que actualmente no se diagnóstica ni se trata. Existen algunas alternativas para el tratamiento las cuales están siendo probadas pero hasta el momento se desconoce cual es la más efectiva para tratar esta complicación.

Una vez finalizado el estudio y después de identificar la cantidad de proteína que debe administrarse tanto como medida preventiva como tratamiento de la encefalopatía hepática mínima se realizarán ajustes a los planes de alimentación de los participantes en el estudio y de los pacientes que asistan a consulta en la institución.

Participación o retiro

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS; se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe de la institución.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que Ud. desee no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Su participación implica responder un cuestionario y/o una entrevista. Si alguna pregunta del cuestionario o de la entrevista le hiciera sentir incómodo(a), tiene todo el derecho de no responder.

Privacidad y confidencialidad.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, su médico en el Servicio de Gastroenterología, su médico familiar y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 16:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Segundo Morán que es el investigador responsable del estudio o con la Nut. Aline Mina Hawat que es colaboradora del estudio, a los teléfonos: 56276900 extensión 22363, en el Laboratorio de Gastroenterología ubicado en el edificio del Hospital de Pediatría.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

Declaración del Consentimiento

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del participante

Firma del Participante

Lugar y Fecha

Respecto a la toma de muestra de sangre:

- No autoriza que se tome la muestra.
- Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
- Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del Encargado de consentimiento Firma del Encargado Lugar y Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre de Testigo 1 Firma del Testigo 1 Fecha

Nombre de Testigo 2 Firma del Testigo 2 Fecha

Anexo 9. Formato de historia clínica

Historia Clínica

Datos Generales Folio: _____

Fecha: ____/____/____ No de Afiliación _____

Nombre: _____
 Apellido Paterno Apellido materno Nombre(s)

Edad _____ Sexo: F M Fecha de nacimiento: ____/____/____

Nivel de estudios: _____ Años de estudio: _____

Dirección: _____
 Calle No Colonia

Delegación: _____ Estado: _____

Teléfono: _____ Celular: _____

Ocupación: _____

Evaluación Clínica

ENFERMEDAD HEPÁTICA

Cirrosis hepática: Si No

Diagnóstico: Biopsia Clínicos Metacetina

Tiempo de evolución: _____ años

Etiología:

<input type="checkbox"/> VHC	<input type="checkbox"/> Criptogénica
<input type="checkbox"/> VHB	<input type="checkbox"/> Otra: _____
<input type="checkbox"/> Alcohol	Alcohol: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> CBP	Cantidad: _____
	Tipo: _____
	Frecuencia: _____

Colestasis

HGNA

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus | <input type="checkbox"/> Enfermedad cardiovascular | <input type="checkbox"/> EPOC |
| <input type="checkbox"/> Dislipidemias | <input type="checkbox"/> Enfermedad renal | <input type="checkbox"/> Hipotiroidismo |
| <input type="checkbox"/> HTA | <input type="checkbox"/> Trastornos oftalmológicos | <input type="checkbox"/> Ligadura de várices esofágicas |
| <input type="checkbox"/> Várices esofágicas | <input type="checkbox"/> Hemorragia en tubo digestivo | <input type="checkbox"/> Hepatocarcinoma |
| <input type="checkbox"/> Ascitis | | <input type="checkbox"/> Paracetamol |
| <input type="checkbox"/> EHC | | |

Otros Si No _____

Cirugías Si No _____

Tabaquismo Si No Frecuencia: _____

¿Alguna vez fumó? Si No Frecuencia: _____

Razón por lo que suspendió su uso: _____

Actividad física Si No Tipo y frecuencia: _____

ANTECEDENTES CLÍNICOS

Ascitis Si No Grado Leve Moderada Grave

Pérdida de peso Si No _____ Kg. Periodo _____

Edema Si No Anorexia Si No

Náusea Si No Diarrea Si No

Ictericia Si No Disgeusia Si No

Vómito Si No Estreñimiento Si No

CLASIFICACIÓN CHILD-PUGH

Puntos	1	2	3	Puntaje obtenido
Encefalopatía	0	Grado I-II	Grado III-IV	
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada	
Bilirrubina (mg/dl)	≤ 2	2 -3	> 3	
Albúmina (g/dl)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8	
Tiempo de Protrombina: Segundos sobre el control INR*	1-3 <1.8	4-6 1.8-2.3	> 6 >2.3	

Child Pugh puntos = _____ A B C

MELD: _____ MELD-Na: _____

MEDICAMENTOS

Medicamento		Dosis	Tomas
Diuréticos	Furosemide		
	Espironolactona		
	Otro:		
B-bloqueadores	Propanol		
	Otro:		
Otro:			
Otro:			

Clasificación de la encefalopatía

	Parámetros a tomar en cuenta
0	Sin anomalías.
1	Falta de atención, ansiedad, dificultad para operaciones aritméticas (suma/resta).
2	Desorientación en tiempo. Cambio obvio en la personalidad, conducta inapropiada.
3	Somnolencia, confusión, desorientación global, conducta incoherente.
4	Estado de coma.

Evaluación Psicométrica

PRUEBAS PSICOMÉTRICAS

Prueba de símbolos y números _____ aciertos _____ puntos

Prueba de conexión numérica A _____ segundos _____ puntos

Prueba de conexión numérica B _____ segundos _____ puntos

Prueba de marcado seriado _____ segundos _____ puntos

Prueba de línea quebrada _____ segundos _____ puntos

Resultados de las 5 pruebas: _____ puntos EHM Si No

FLICKER

Medición	Valor
1	
2	
3	
4	

Medición	Valor
5	
6	
7	
8	

Promedio de los valores: _____ EHM Si No

Evaluación del Estado de Nutrición

Lista rápida de alimentos*	Hora	Ocasión/lugar	Alimento/bebida	Descripción del alimento/bebida			%consumido
				Cantidad	Ingrediente	Marca/preparación/tipo	
*Al terminar de detallar los alimentos se verifica la lista rápida marcando con ✓.							
Lista de alimentos olvidados**							
Verificación ✖ o ✓							
Bebidas calientes: café, capuchino, té, otra							
Bebidas frías: agua natural, agua de sabor, agua de fruta, refresco, jugo, otra							
Bebidas alcohólicas: cerveza, vino, tequila, coctel, otra							
Dulce: caramelo, chicle, otro							
Postre: panqué, pastel, helado, flan, fruta en almibar, otro							
Semillas: nueces, cacahuates, pistaches, almendras, otra							
Botanas: frituras, palomitas, totopos, pretzels, otras							
Fruta fresca o frutas deshidratadas							
Pan, tortilla							
Aderezo, crema, mantequilla, salsa, aguacate, azúcar							
Yogurt, queso							
Sal							
Otro: suplementos, vitaminas							
**En caso de marcar con ✓ subraya el alimento olvidado							

¿El consumo es habitual? Sí No

En caso de respuesta negativa. ¿Qué alimentos son los que cambiaron en este día?

Total de energía: _____ Kcal	Colesterol: _____
_____ Kcal/kg	AG. Saturados: _____
Adecuación: _____ %	AG. Mono: _____
Hidratos de carbono: _____	AG. Poli: _____
_____ Kcal/%VRET/g	Vitamina A: _____
Fibra: _____ g	Vitamina C: _____
Proteína: _____ Kcal/%VET/g	Á. Fólico: _____
_____ g/Kg	Potasio: _____
Proteína animal: _____	Calcio: _____
_____ Kcal/%VET/g	Hierro: _____
Proteína vegetal: _____	Fe MH: _____
_____ Kcal/%VET/g	Sodio: _____
Lípidos: _____	Zinc: _____
_____ Kcal/%VET/g	Agua: _____
	IG: _____

INDICADORES DIETÉTICOS

Alergia alimenticia Sí No _____

Intolerancia Sí No _____

Suplemento alimenticio Sí No _____

INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS

Peso habitual: _____ Kg. Talla: _____ cm. Peso Actual: _____ Kg.

Circunferencia de cadera: _____ cm

Circunferencia de brazo: _____ Percentil: _____ Interpretación: _____

PCT : _____ mm Percentil: _____ ° Interpretación: _____

cAMB: _____ Percentil: _____ ° Interpretación: _____

CMB: _____ Percentil: _____ ° Interpretación: _____

Fuerza de la mano _____ kg Interpretación: _____

PRUEBA EN ALIENTO

TIEMPO	H ₂ (ppm)	CH ₄ (ppm)	CO ₂ (ppm)
Basal			
20 min			
40 min			
60 min			
90 min			
120 min			
150 min			
180 min			

Diagnóstico de SIBO: Si No

Estudios de Laboratorio

INDICADORES BIOQUÍMICOS

Fecha: ____/____/____

Glucosa _____ mg/dl TP _____ Seg

Urea _____ mg/dl Testigo _____ Seg

Creatinina sérica _____ mg/dl TPP _____ Seg Colesterol

mg/dl Testigo _____ Seg Triglicéridos _____ mg/dl

INR _____

Proteínas totales _____ g/dl Leucocitos _____ 10³/μl

Albúmina	_____ g/dl	Linfocitos	_____ 10 ³ /μl
Bilirrubina total	_____ mg/dl	Hemoglobina	_____ g/dl
AST	_____ U/L	Hematocrito	_____ %
ALT	_____ U/L	Plaquetas	_____ 10 ³ /μl
Sodio	_____ mEq/L	Linfocitos	_____ %
Potasio	_____ mEq/L	Amonio	_____ μg/dl
Cloro	_____ mEq/L	Zinc	_____ μmol/l

Evacuaciones al día _____ Semana _____ Consistencia _____

Heces oscuras Si No

Heces negras Si No

¿Ha cambiado el color de las heces? Si No

Escala Bristol

Tipo 1 Tipo 2 Tipo 3 Tipo 4 Tipo 5 Tipo 6 Tipo 7

NOTAS:

Anexo 10. Variables secundarias.

Variables tentativas para incluir en el análisis multivariable							
	Posibles modelos						
	Descompensación clínica			Ascitis	Encefalopatía		
Variable	I	II	III	I	I	II	III
Edad	1	1	1	-	-	-	-
Sexo	2	2	2	1	-	-	-
Índice de masa corporal	3	3	3	-	-	-	-
Child-Pugh	4	-	-	-	1	-	-
MELD score	-	4	-	-	-	1	-
Albúmina	-	5	4	2	-	2	1
Bilirrubina	-	-	5	3	2	-	2
INR	-	-	6	4	3	-	3
Etiología	5	6	7	-	-	-	-
Diabetes	6	7	8	-	-	-	-
Plaquetas	7 ^a	8 ^a	9 ^a	5 ^a	-	-	-
Várices esofágicas	8	9	10	6	-	-	-
Edema	9	10	11	7	-	-	-
<i>Patrón de dieta (a-priori o a posteriori)</i>	10	11	12	8	4	3	4
Variables conjugadas:							
Depleción muscular/IMC ^{b,c}							
Propranolol	11	12	13	9	5	4	5
Lactulosa ^d	12	13	14	10	6	5	6
Diuréticos	13	14	15	11	7	6	7

^aVariables que pueden ser colineales a la presencia de varices esofágicas, así que se disminuye una variable en los primeros cuatro modelos.

^b IMC y depleción muscular pueden ser variables colineales.

^cLa depleción muscular puede ser una variable condicional o factor de susceptibilidad.

^dLa prescripción médica de lactulosa era una variable de exclusión, sin embargo, durante el seguimiento podría estar presente.

Anexo 11. Formato de recolección de datos

Folio: _____

Nombre: _____ NSS: _____

Visita	1	2	3	4
Fecha C:				
Fecha L:				
Grado ascitis:				
Grado EHC:				
Albúmina g/dl:				
Cr:				
BT:				
TP/INR:				
Na mEq/l:				
Child puntos:				
MELD:				
MELD-NA:				
Edema:				
VE:				
Espironolactona:				
Furosemina:				
Propanolol:				
Lactulosa:				
	Fecha	Valores	Fecha	Valores
Hospitalización				
Fibroscan				
Ultrasonido				
Endoscopia				

Antiviral: _____ Inicio: _____ Fin: _____

RVS 12 sem: _____ Tiempo RVS: _____

Fecha revisión expediente: _____

Estado del paciente: **Vivo / Muerto** Fecha muerte: _____

Anexo 12. Proceso de consolidación conjunta en software para análisis

Paso 1 (Examinación de variables candidatas): Análisis de la asociación entre variables candidatas a ser incluidas en el índice, en este ejemplo se muestran solo las variables “várices esofágicas (resultado 1)” y el “consumo de proteína (resultado 2)”, para ejemplificar el proceso en el software estadístico, el cual se realiza mediante tablas de 2x2 (tablas de contingencia), en la ruta: Analizar→Estadísticos descriptivos→Tablas cruzadas.



Esta imagen corresponde a la imagen del programa estadístico SPSS versión 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL), en la que se llevó a cabo el análisis. En la opción “Estadísticos” se selecciona la opción “Chi-cuadrado”, y se pulsa “Continuar”, a continuación, en la opción “Casillas”, se selecciona el recuento “Esperado” y los porcentajes por “Fila”, y “continuar”, para seleccionar finalmente la opción “Aceptar”.

La variable “Várices esofágicas” en la base de datos tenía el nombre “Várices_esofágicas”, mientras la variable “consumo de proteína” se encontraba como “Proteína_kg_d”, la variable “ESTADO”, corresponde al desenlace (descompensación clínica).

Tabla cruzada

		ESTADO		Total	
		COMPENSAD O	DESCOMPEN SADO		
Várices_esofágicas	Ausentes	Recuento	58	6	64
		% dentro de Várices_esofágicas	90.6%	9.4%	100.0%
	Presentes	Recuento	92	31	123
		% dentro de Várices_esofágicas	74.8%	25.2%	100.0%
Total		Recuento	150	37	187
		% dentro de Várices_esofágicas	80.2%	19.8%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.645 ^a	1	.010		
Corrección de continuidad ^b	5.685	1	.017		
Razón de verosimilitud	7.331	1	.007		
Prueba exacta de Fisher				.011	.007
Asociación lineal por lineal	6.610	1	.010		
N de casos válidos	187				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 12.66.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Resultado 1. Se observa un mayor gradiente de descompensación en sujetos con várices esofágicas respecto a los sujetos sin várices [25.2% vs 9.4%), $p = 0.010$ (correspondiente a la X^2 de Pearson)].

Tabla cruzada

		ESTADO		Total	
		COMPENSAD O	DESCOMPEN SADO		
Proteína_kg_d	0.8-1.8	Recuento	79	16	95
		% dentro de Proteína_kg_d	83.2%	16.8%	100.0%
	<0.8	Recuento	64	15	79
		% dentro de Proteína_kg_d	81.0%	19.0%	100.0%
	>1.8	Recuento	7	6	13
		% dentro de Proteína_kg_d	53.8%	46.2%	100.0%
Total		Recuento	150	37	187
		% dentro de Proteína_kg_d	80.2%	19.8%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.245 ^a	2	.044
Razón de verosimilitud	5.156	2	.076
Asociación lineal por lineal	3.370	1	.066
N de casos válidos	187		

a. 1 casillas (16.7%) han esperado un recuento menor que 5.
El recuento mínimo esperado es 2.57.

Resultado 2. Se observa un mayor gradiente de descompensación en sujetos con mayor ingesta de proteína, e ingesta < 0.8 g/kg/d, $p= 0.044$).

Paso 2 (Selección de variables asociadas al desenlace): En el presente estudio las dos variables propuestas tienen una asociación estadística con el desenlace, además reportes previos indican plausibilidad biológica para la asociación.

Paso 3 (Proceso práctico de consolidación conjunta): El paso tres consiste en realizar una nueva tabla de contingencia con una capa adicional, se sigue la misma ruta para una tabla de 2x2, pero una de las variables anteriormente posicionada en el recuadro “Filas”, cambia a “Capa 1 de 1”, en el ejemplo se cambia de posición el consumo de proteína. El nuevo resultado consiste en tablas de 2x2 [varices (presentes/ausentes) y descompensación (compensado/descompensado)], estratificadas por la variable consumo de proteína (tres estratos) (Resultado 3).

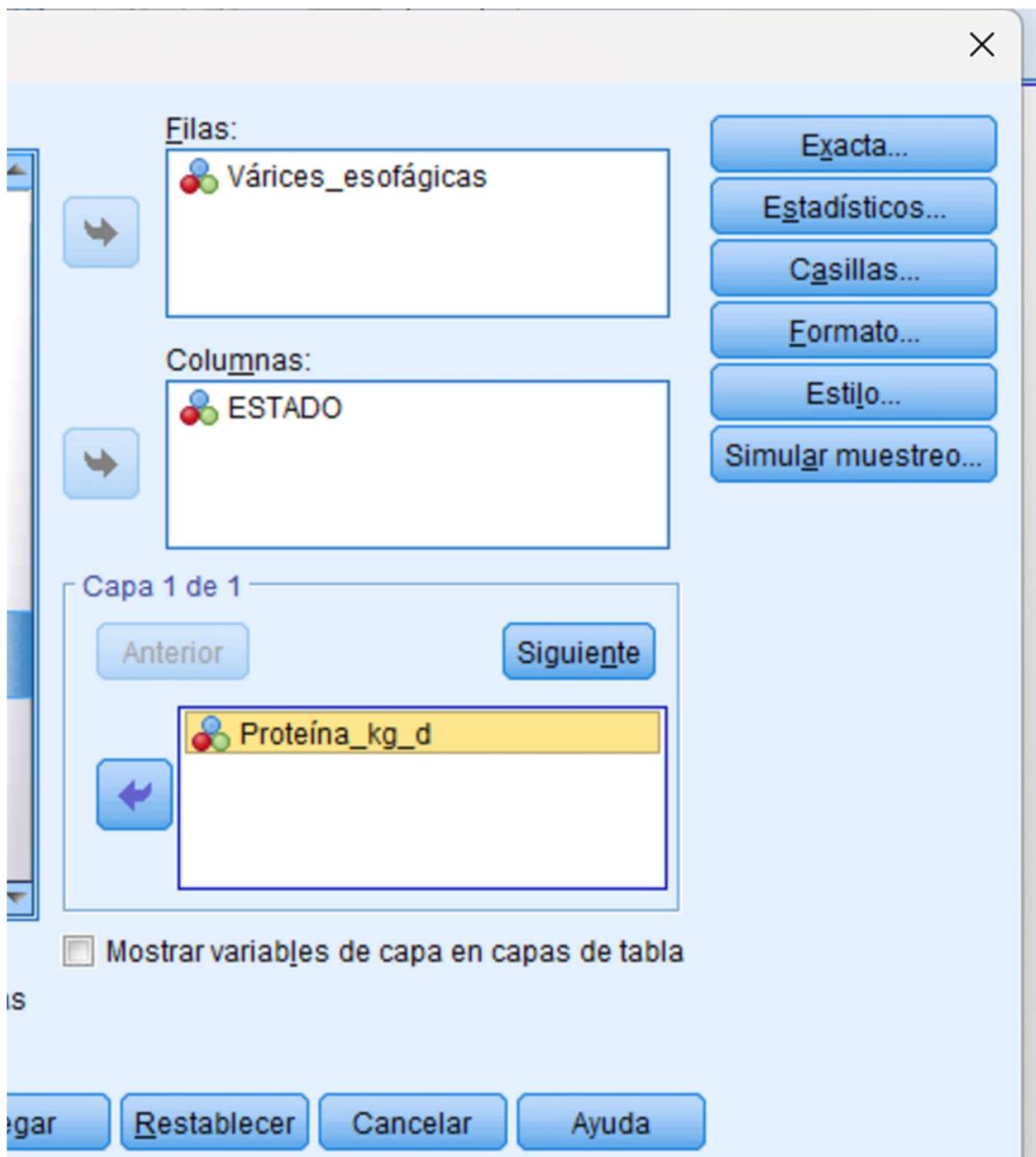


Tabla cruzada Várices_esofágicas*ESTADO*Proteína_kg_d

Proteína_kg_d				ESTADO		Total
				COMPENSAD O	DESCOMPEN SADO	
0.8-1.8	Várices_esofágicas	Ausentes	Recuento	35	3	38
			% dentro de Várices_esofágicas	92.1%	7.9%	100.0%
	Presentes	Recuento	44	13	57	
		% dentro de Várices_esofágicas	77.2%	22.8%	100.0%	
	Total	Recuento	79	16	95	
		% dentro de Várices_esofágicas	83.2%	16.8%	100.0%	
<0.8	Várices_esofágicas	Ausentes	Recuento	20	3	23
			% dentro de Várices_esofágicas	87.0%	13.0%	100.0%
	Presentes	Recuento	44	12	56	
		% dentro de Várices_esofágicas	78.6%	21.4%	100.0%	
	Total	Recuento	64	15	79	
		% dentro de Várices_esofágicas	81.0%	19.0%	100.0%	
>1.8	Várices_esofágicas	Ausentes	Recuento	3	0	3
			% dentro de Várices_esofágicas	100.0%	0.0%	100.0%
	Presentes	Recuento	4	6	10	
		% dentro de Várices_esofágicas	40.0%	60.0%	100.0%	
	Total	Recuento	7	6	13	
		% dentro de Várices_esofágicas	53.8%	46.2%	100.0%	
Total	Várices_esofágicas	Ausentes	Recuento	58	6	64
			% dentro de Várices_esofágicas	90.6%	9.4%	100.0%
	Presentes	Recuento	92	31	123	
		% dentro de Várices_esofágicas	74.8%	25.2%	100.0%	
	Total	Recuento	150	37	187	
		% dentro de Várices_esofágicas	80.2%	19.8%	100.0%	

Resultado 3. En la columna del desenlace para “Descompensado”, se observa el gradiente (incidencia) del desenlace para cada estrato. Como ejemplo, en sujetos con consumo de proteína entre 0.8-1.8 g/kg/d sin várices esofágicas, el gradiente de descompensación corresponde a 3/38 (7.9%), mientras en sujetos con ingesta de proteína >1.8 g/kg/d con várices esofágicas. La incidencia de descompensación corresponde a 6/10 (60.0%), en todos los casos el denominador corresponde al número de sujetos dentro de cada estrato específico, es decir 10 sujetos presentan una ingesta de proteína diaria por kg de peso >1.8 y conjuntamente presentan várices esofágicas.

Paso 4 (Identificación de estratos): A partir del resultado del paso anterior, se seleccionan los resultados de interés para conformar una primera tabla que permita identificar estratos candidatos a consolidarse. El cuadro 2 de la sección 9.1.1 se configuró a partir de este resultado.

Tabla cruzada Várices_esofágicas*ESTADO*Proteína_kg_d

Proteína_kg_d			ESTADO		Total	
			COMPENSAD O	DESCOMPEN SADO		
0.8-1.8	Várices_esofágicas	Ausentes	Recuento	35	3	38
			% dentro de Várices_esofágicas	92.1%	7.9%	100.0%
		Presentes	Recuento	44	13	57
			% dentro de Várices_esofágicas	77.2%	22.8%	100.0%
	Total		Recuento	79	16	95
			% dentro de Várices_esofágicas	83.2%	16.8%	100.0%
<0.8	Várices_esofágicas	Ausentes	Recuento	20	3	23
			% dentro de Várices_esofágicas	87.0%	13.0%	100.0%
		Presentes	Recuento	44	12	56
			% dentro de Várices_esofágicas	78.6%	21.4%	100.0%
	Total		Recuento	64	15	79
			% dentro de Várices_esofágicas	81.0%	19.0%	100.0%
>1.8	Várices_esofágicas	Ausentes	Recuento	3	0	3
			% dentro de Várices_esofágicas	100.0%	0.0%	100.0%
		Presentes	Recuento	4	6	10
			% dentro de Várices_esofágicas	40.0%	60.0%	100.0%
	Total		Recuento	7	6	13
			% dentro de Várices_esofágicas	53.8%	46.2%	100.0%
Total	Várices_esofágicas	Ausentes	Recuento	58	6	64
			% dentro de Várices_esofágicas	90.6%	9.4%	100.0%
		Presentes	Recuento	92	31	123
			% dentro de Várices_esofágicas	74.8%	25.2%	100.0%
	Total		Recuento	150	37	187
			% dentro de Várices_esofágicas	80.2%	19.8%	100.0%

Los cuadros de colores sobrepuestos sobre el número de sujetos por estrato y el porcentaje correspondiente a la incidencia de descompensación, deben servir de guía para ilustrar la configuración del cuadro 2. En el cuadro 2 las categorías de las variables posicionadas en la parte superior y a izquierda representan a los estratos con menor riesgo del desenlace,

en este caso sujetos sin várices esofágicas y con ingesta “adecuada” de proteína, ya que en teoría sujetos con menor ingesta podrían presentar desnutrición, al menos proteica, y condicionar el desarrollo de encefalopatía hepática,^{17,19} mientras sujetos con exceso de proteína, en ciertas condiciones, sobre todo considerando el origen de la proteína o la capacidad de síntesis y degradación de proteína de los pacientes, además de la capacidad de síntesis de urea, podrían representar menos capacidad de excreción de amonaco, y con ello condicionar la aparición de complicaciones^{69,100,113,115,116}. Las categorías de la derecha y de la parte inferior, deben presentar mayor riesgo (si el acomodo se realiza de forma correcta).

Los números marginales de la nueva tabla corresponden al número de sujetos en cada estrato, y la incidencia de descompensación corresponde a aquella ilustrada en el análisis bivariado para cada variable (Visibles en los resultados 1 y 2 del presente anexo).

Paso 5 (unión de subcategorías): El último paso consiste en realizar clústeres de las categorías similares, considerando diferencias estadísticas y el juicio clínico. El cuadro 3, muestra el resultado del proceso. En este caso, se consideraron las diferencias entre los gradientes de descompensación. Al considerar las diferencias porcentuales entre los tres sub-estratos de los sujetos sin várices esofágicas (0.0%, 13.0% y 7.9%), una prueba estadística, realizada mediante el software OpenEpi (Resultado 4), muestra no diferencia estadística, adicionalmente no se muestran diferencias del doble gradiente, al menos para el consumo de proteína entre 0.8-1.8 g/kg/d y el <0.8 g/kg/d.

Start	Enter	Results	Examples	Help
Single Table Analysis				
Var 2				
	3	35	38	
Var 1	3	20	23	
	0	3	3	
	6	58	64	
Chi Square for R by C Table				

	Chi Square=	0.7727		
	Degrees of Freedom=	2		
	p-value=	0.6795		

Resultado 4. Diferencias entre los sub-estratos de consumo de proteína en sujetos sin várices esofágicas.

Para la consolidación diferencial entre sujetos con várices esofágicas, se consideró la similitud de la incidencia de descompensación entre los sujetos con consumo de proteína entre 0.8-1.8 g/kg/d y aquellos con ingesta <0.8 g/kg/d (22.8% vs 21.4%), sin diferencia del doble gradiente. Al sumar estos estratos en uno solo la descompensación ocurre en 25/113 (22.1%), al considerar la incidencia de descompensación de 60.0% respecto al 22.1%, se observa una diferencia de 37.9% (mayor al doble gradiente, es decir mayor a 22.1%), esta diferencia se confirma con una prueba estadística.

2 x 2 Table Statistics

Single Table Analysis

		Disease	
		(+)	(-)
Exposure	(+)	25	88113
	(-)	6	4 10
		31	92123

Chi Square and Exact Measures of Association

Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)
Uncorrected chi square	6.991	0.004095	0.008190
Yates corrected chi square	5.127	0.01178	0.02356
Mantel-Haenszel chi square	6.935	0.004227	0.008455
Fisher exact		0.01615(P)	0.03230
Mid-P exact		0.009291(P)	0.01858

At least one expected value (row total*column total/grand total) is < 5
Fisher or Mid-P exact tests are recommended rather than chi square.

Finalmente, el resultado de la consolidación se puede resumir en una tabla o cuadro (Cuadro 4), o de forma sintetizada. Mostrando las diferencias estadísticas y de gradiente entre cada categoría.

Anexo 13. Análisis de consolidación conjunta del índice PNa

Estrato de consumo	Sodio		Gradiente A (P) 16.84-46.15% p=0.044
Proteína kg/d	<2 g/d (n=150)	2 g/d (n=37)	Descompensación No (%)
0.8-1.8 (n=95)	11/73 (15.1)	5/22 (22.7)	16/95 (16.84%)
< 0.8 (n=79)	12/70 (17.1)	3/9 (33.3)	15/79 (18.98%)
>1.8 (n=13)	2/7 (28.6)	4/6 (66.7)	6/13 (46.15%)
Gradiente B (Sodio) 16.66-32.43% p=0.031	25/150 (16.66%)	12/37 (32.43%)	37/187 (19.78%)
Estrato de consumo	Sodio		Gradiente A (P) 16.84-46.15% p=0.044
Proteína kg/d	<2 g/d (n=150)	2 g/d (n=37)	Descompensación No (%)
0.8-1.8 (n=95)	11/73 (15.1)	5/22 (22.7)	16/95 (16.84%)
< 0.8 (n=79)	12/70 (17.1)	3/9 (33.3)	15/79 (18.98%)
>1.8 (n=13)	2/7 (28.6)	4/6 (66.7)	6/13 (46.15%)
Gradiente B (Sodio) 16.66-32.43% p=0.031	25/150 (16.66%)	12/37 (32.43%)	37/187 (19.78%)

	PNa I: 23/143 (9.09%) =	PNa II: 8/31 (25.8%) =	PNa III: 6/13 (46.2%) =
	Proteína ≤1.8 g/kg de peso seco/d, sodio <2 g/d	Proteína ≤1.8 g/kg de peso seco/d, sodio ≥2 g/d	Proteína >1.8 g/kg de peso seco/d
PNa I: 23/143 (9.09%)	-	-	-
PNa II: 8/31 (25.8%)	Diferencia:16.71% Poder=62.21% p=0.200	-	-
PNa III: 6/13 (46.2%)	Diferencia:37.11% Poder=94.11% p=0.033	Diferencia:20.4% Poder=14.03% p=0.332	-

Anexo 14. Nomenclaturas preexistentes de patrones dietarios configurados en enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica.

Los nombres propuestos se encuentran en la segunda columna de la tabla “Nombre propuesto” (nomenclatura), fueron elegidos de acuerdo con los criterios descritos en las columnas subsecuentes.

Características de los patrones identificados y nomenclatura propuesta.

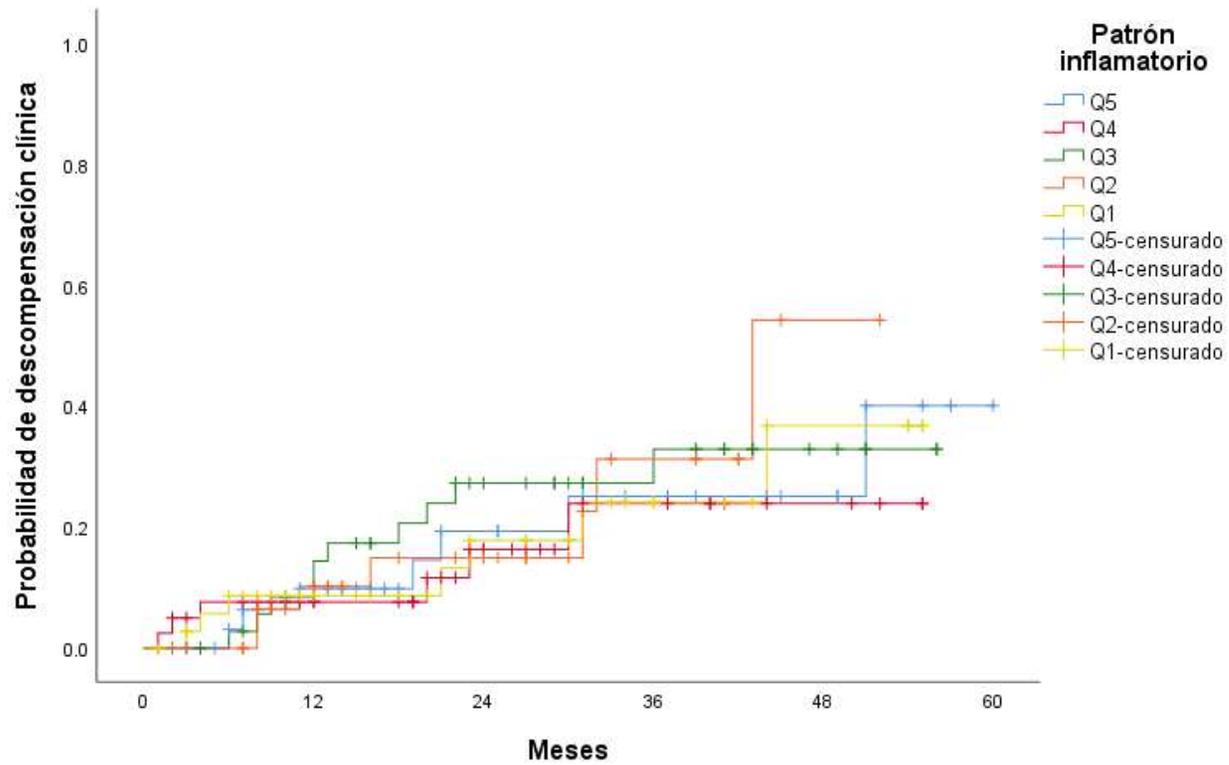
Patrón	Nombre propuesto	Cargas positivas	Cargas negativas (-)	Justificación de nomenclatura	Patrones análogos
1	Patrón inflamatorio	1. Embutidos, carnes altas en grasa, y vísceras: 0.659 2. Cereales con exceso de sodio: 0.671 3. Grasas: 0.504 4. Pescado/Mariscos: 0.401 5. Semillas y frutos secos: 0.383 6. Dulces/postres bajos en sodio: 0.378 7. Bebidas deportivas: 0.303 8. Edulcorantes no calóricos: 0.255 9. Frutas: 0.210	1. Antojitos: 2.51 2. Agua: 0.210	Mayor carga embutidos, carnes altas en grasa. Cereales con exceso de sodio. Grasas.	“Patrón inflamatorio” (Empirical Dietary Inflammatory Pattern, EDID) para NAFLD y cirrosis (muestra compuesta por mujeres) ⁶¹ Combinación de alimentos incluidos en el patrón occidental, pero no por completo

					("western pattern") ^{62,63} .
2	Patrón mexicano moderno	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tortilla: 0.474 2. Bebidas azucaradas: 0.431 3. Bebidas sin azúcar: 0.376 4. Huevo: 0.390 5. Postres con exceso de sodio: 0.343 6. Grasas: 0.300 7. Sal y salsas: 0.258 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Agua: 0.803 2. Suplementos: 0.241 	<p>Mayor carga para tortilla.</p> <p>Cargas positivas en dos grupos de alimento con exceso de sodio: Postres con exceso de sodio y sal y salsas.</p>	<p>De acuerdo con lo característico del estilo tradicional coreano (vegetales, procesados, fermentados, soya)⁶⁴. Se opto por llamarlo mexicano moderno, al no coincidir completamente con un patrón tradicional mexicano.</p>
3	Patrón occidental	<ol style="list-style-type: none"> 1. Carne con exceso de sodio:0.793 2. Suplementos: 0.616 3. Azúcar: 0.660 	Sin grupos de alimentos con cargas negativas relevantes	<p>Mayor carga para carne con exceso de sodio.</p> <p>Cargas positivas para azúcar añadida y postres con exceso de sodio.</p>	Western pattern (Patrón occidental) ^{62,64}

		4. Postres con exceso de sodio: 0.432			
4	Patrón regular	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bebidas lácteas y fermentables: 0.731 2. Frutas: 0.629 3. Condimentos: 0.428 4. Cereales con exceso de sodio: 0.278 5. Azúcar: 0.235 6. Semillas y frutos secos: 0.237 7. Leguminosas: 0.203 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sal y salsas: 0.338 2. Agua: 0.279 3. Postres con exceso de sodio: 0.277 4. Bebidas sin azúcar: -0.239 	<p>Mayor carga para bebidas lácteas y fermentables.</p> <p>Frutas.</p> <p>Condimentos.</p> <p>Cereales (aunque con exceso de sodio)</p> <p>Semillas y frutos secos.</p> <p>Leguminosas.</p>	<p>Presenta similitudes al descrito previamente</p> <p>“Patrón Saludable”^{62,65}, sin embargo, al considerar que presenta cargas positivas para alimentos que contienen exceso de sodio, se opta por un nombre diferente.</p>
5	Patrón básico actual	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pollo: 0.702 2. Bebidas azucaradas: 0.463 3. Cereales: 0.303 4. Soya y derivados de origen vegetal: 0.245 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Carne roja: 0.440 2. Leguminosas: 0.410 3. Bebidas sin azúcar: 0.367 4. Pescado y mariscos: 0.359 	<p>Mayores cargas para pollo, cereales, soya y proteína vegetal, semillas y frutos secos.</p>	<p>Basados en el descrito patrón “Prudente” (prudente: cereales, leguminosas,</p>

		5. Semillas y frutos secos: 0.238			nueces huevo) ⁶⁶ , y en las cargas positivas para pollo, soya y proteína vegetal, se le llama "Básico actual".
6	Patrón básico actual II	1. Cereales: 0.550 2. Edulcorantes y suplementos no calóricos: 0.428 3. Dulces con exceso de sodio: 0.323 4. Huevo: 0.230 5. Sal y salsas: 0.223 6. Bebidas deportivas: 0.210 7. Condimentos: 0.201	1. Bebidas azucaradas: 0.451 2. Botanas: 0.379 3. Dulces/postres bajos en sodio: 0.282	Mayor carga para cereales, empleo de condimentos, huevo.	Basados en el descrito patón "Prudente" (prudente: cereales, leguminosas, nueces huevo) ⁶⁶ , y en las cargas positivas para cereales y huevo, se le llama "Básico actual II".

Anexo 15. Patrón inflamatorio: Análisis de Kaplan-Meier



Análisis de Kaplan-Meier: Descompensación clínica por categorías (quintiles) del patrón inflamatorio.

*Prueba generalizada de Wilcoxon, $p=0.950$.

Anexo 16. Correlación entre el índice PNa y los diversos patrones dietarios

Correlación entre los patrones derivados y el índice PNa

Patrón inflamatorio

Patrón inflamatorio	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
PNa-I (n=152)	33 (21.7%)	35 (23.0%)	28 (18.4%)	34 (22.4%)	22 (14.5%)
PNa-II (n=32)	4 (12.5 %)	3 (9.4 %)	6 (18.8 %)	6 (18.8 %)	13 (40.6 %)
PNa-III (n=13)	2 (15.4 %)	2 (15.4 %)	5 (38.5 %)	0 (0.0%)	4 (30.8 %)

p=0.013, r=0.187, p=0.009 (Correlación de Spearman)

Patrón mexicano moderno

Patrón inflamatorio	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
PNa-I (n=152)	31 (20.4 %)	33 (21.7 %)	29 (19.1 %)	29 (19.1 %)	30 (19.7 %)
PNa-II (n=32)	7 (21.9 %)	4 (12.5 %)	7 (21.9 %)	6 (18.8 %)	8 (25.0 %)
PNa-III (n=13)	1 (7.7 %)	3 (23.1 %)	3 (23.1 %)	5 (38.5 %)	1 (7.7 %)

p=0.641, r=0.052, p=0.472 (Correlación de Spearman)

Patrón occidental

Patrón inflamatorio	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
PNa-I (n=152)	29 (19.1 %)	32 (21.1 %)	33 (21.7 %)	33 (21.7 %)	25 (16.4 %)
PNa-II (n=32)	7 (21.9 %)	5 (15.6 %)	4 (12.5 %)	6 (18.8 %)	10 (31.3 %)
PNa-III (n=13)	3 (23.1 %)	3 (23.1 %)	2 (15.4 %)	1 (7.7 %)	4 (30.8 %)

p=0.552, r=0.056, p=0.437 (Correlación de Spearman)

Patrón regular

Patrón inflamatorio	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
PNa-I (n=152)	27 (17.8 %)	31 (20.4 %)	32 (21.1 %)	34 (22.4 %)	28 (18.4 %)
PNa-II (n=32)	10 (31.3 %)	7 (21.9 %)	5 (15.6 %)	3 (9.4 %)	7 (21.9 %)
PNa-III (n=13)	2 (15.4 %)	2 (15.4 %)	2 (15.4 %)	3 (23.1 %)	4 (30.8 %)

p=0.586, r=-0.030, p=0.675 (Correlación de Spearman)

Patrón básico actual

Patrón inflamatorio	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
PNa-I (n=152)	27 (17.8 %)	36 (23.7 %)	33 (21.7 %)	26 (17.1 %)	30 (19.7 %)
PNa-II (n=32)	7 (21.9 %)	4 (12.5 %)	4 (12.5 %)	11 (34.4 %)	6 (18.8 %)
PNa-III (n=13)	5 (38.5 %)	0 (0.0%)	2 (15.4 %)	3 (23.1 %)	3 (21.3 %)

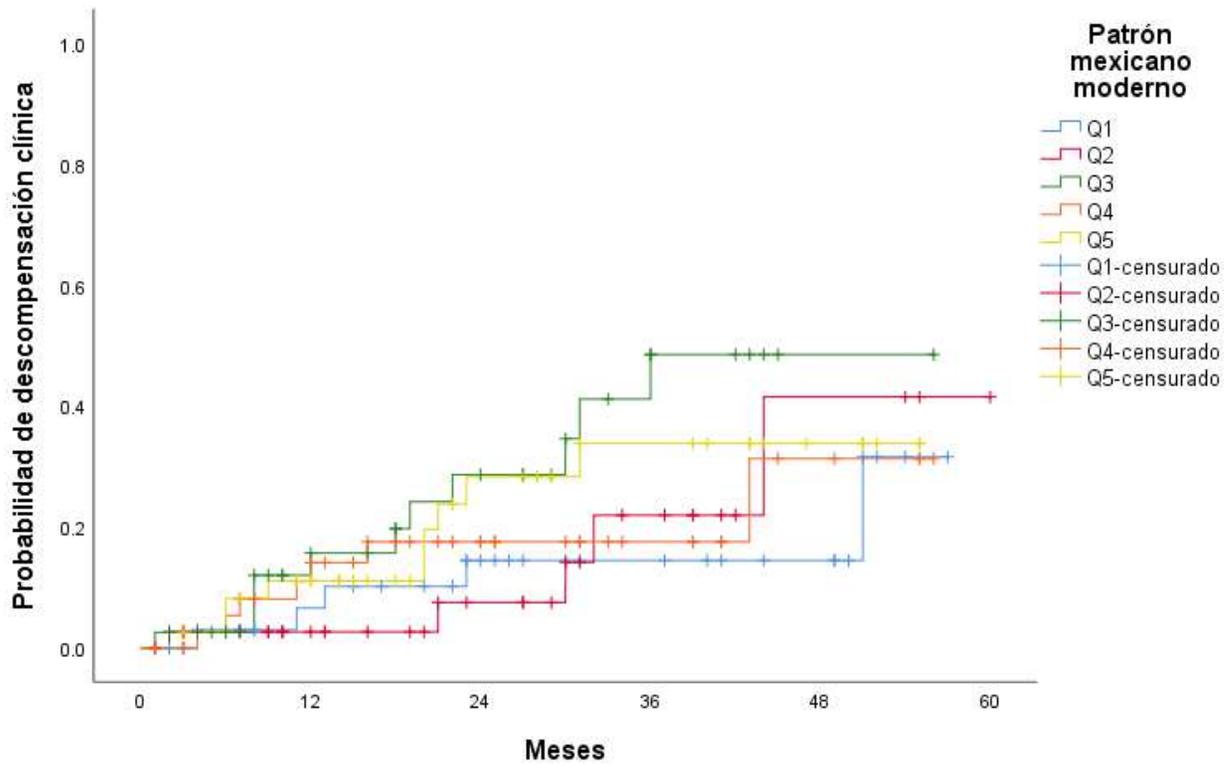
p=0.133, r=0.030, p=0.677 (Correlación de Spearman)

Patrón básico actual II

Patrón inflamatorio	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
PNa-I (n=152)	30 (19.7 %)	35 (23.0 %)	27 (17.8 %)	30 (19.7 %)	30 (19.7 %)
PNa-II (n=32)	5 (15.6 %)	3 (9.4 %)	9 (28.1 %)	8 (25.0 %)	7 (21.9 %)
PNa-III (n=13)	4 (30.8 %)	2 (15.4 %)	4 (30.8 %)	1 (7.7 %)	2 (15.4 %)

p=0.493, r=0.024, p=0.733 (Correlación de Spearman)

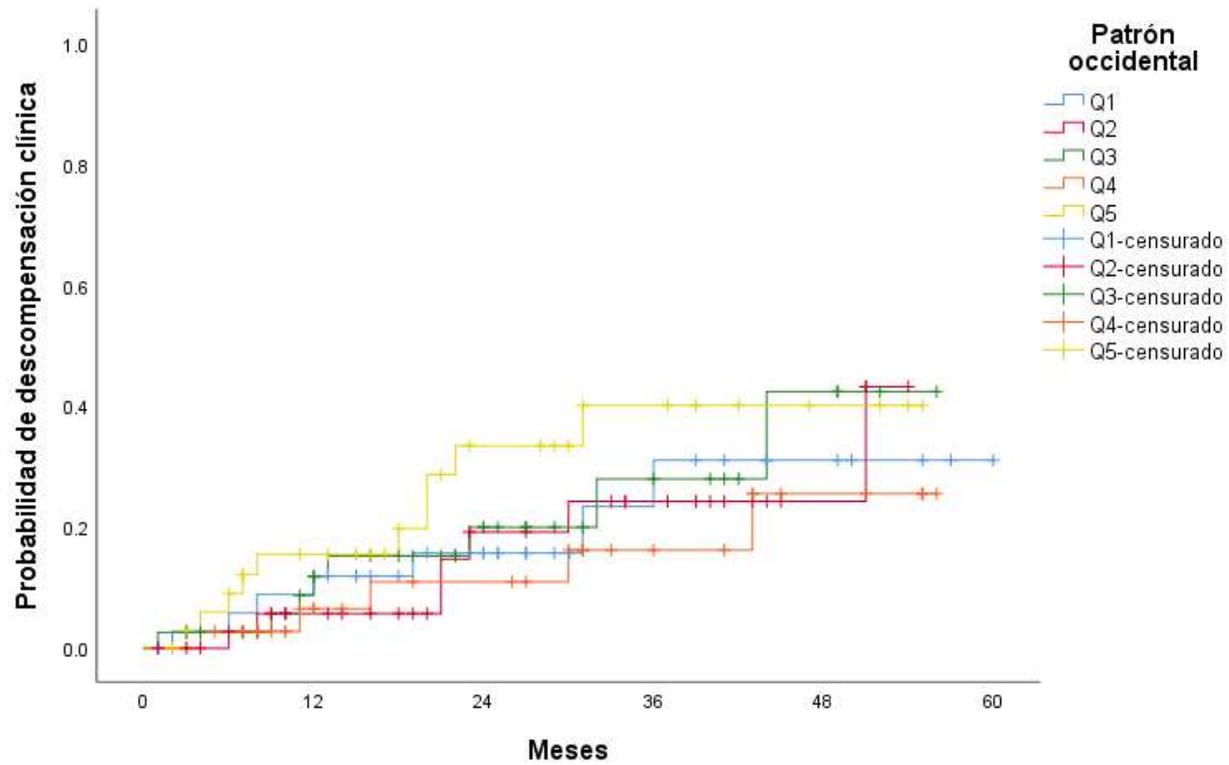
Anexo 17. Patrón mexicano moderno: Análisis de Kaplan-Meier



Análisis de Kaplan-Meier: Descompensación clínica por categorías (quintiles) del patrón mexicano moderno.

*Prueba generalizada de Wilcoxon, $p=0.300$.

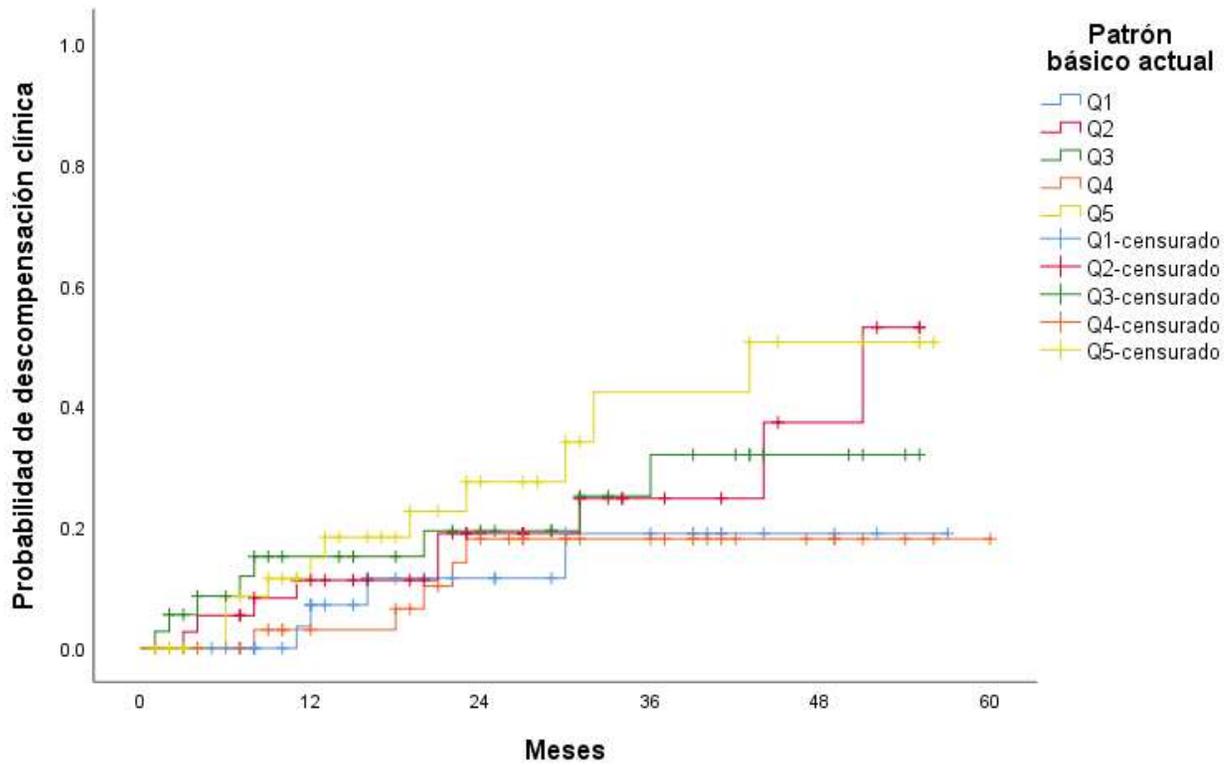
Anexo 18. Patrón occidental: Análisis de Kaplan-Meier



Análisis de Kaplan-Meier: Descompensación clínica por categorías (quintiles) del patrón occidental.

*Prueba generalizada de Wilcoxon, $p=0.353$.

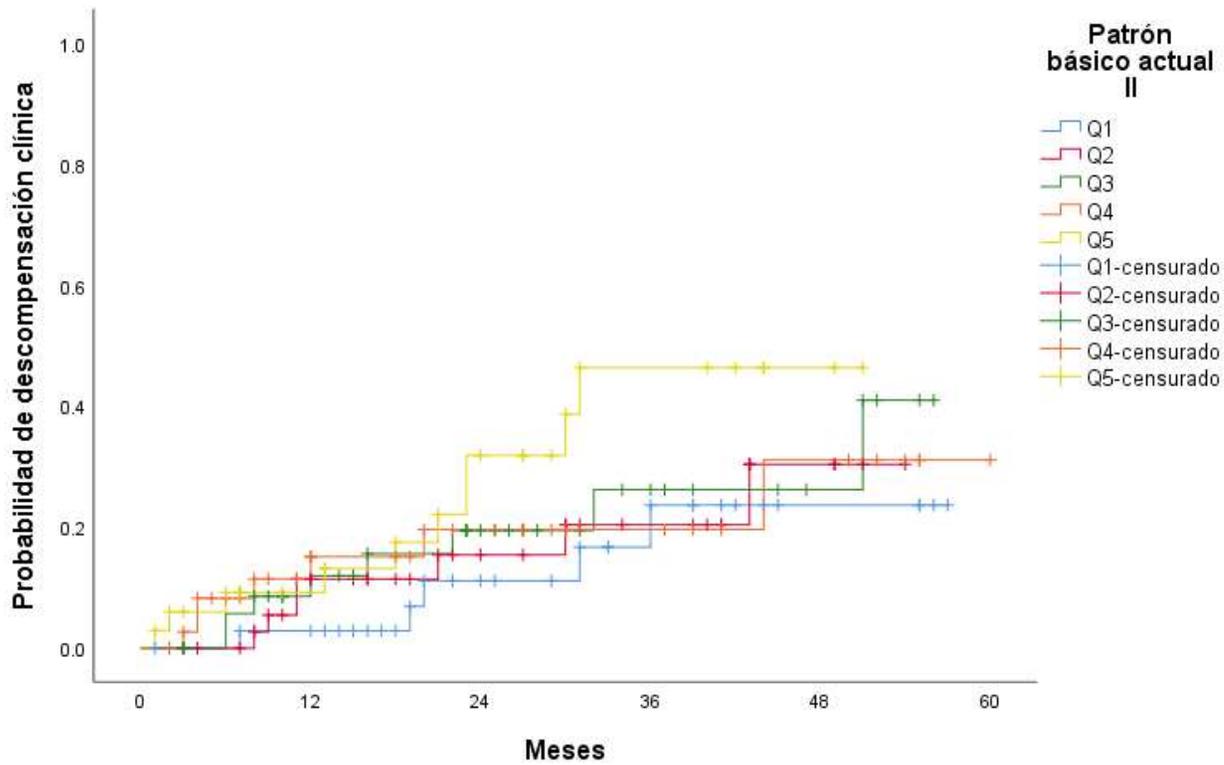
Anexo 19. Patrón básico actual: Análisis de Kaplan-Meier



Análisis de Kaplan-Meier: Descompensación clínica por categorías (quintiles) del patrón básico actual.

*Prueba generalizada de Wilcoxon, $p=0.300$.

Anexo 20. Patrón básico actual II: Análisis de Kaplan-Meier



Análisis de Kaplan-Meier: Descompensación clínica por categorías (quintiles) del patrón básico actual II.

*Prueba generalizada de Wilcoxon, $p=0.361$.

Anexo 21. Patrón inflamatorio iraní de Ibrahim MK et al.

Componente EDIP	Tamaño de porción por día	p (ajuste por edad)	HR ajustado por edad (IC del 95%)	p (ajuste multivariable)	HR ajustado multivariable (IC del 95%)
Carne procesada	1 pieza o 1 rebanada de carne procesada, 2 rebanadas de tocino, 1 hot dog	<0.0001	1.38 (1.30–1.47)	0.286	1.05 (0.96–1.14)
Carne roja	4–6 onzas (113–170 g) de carne de res, cerdo o cordero; 1 hamburguesa	<0.0001	1.29 (1.23–1.35)	0.67	1.02 (0.94–1.10)
Carne de órgano	4 onzas (113 g) de hígado de res, ternera o cerdo; 1 onza (28.3 g) de hígado de pollo o pavo	0.922	1.00 (0.94–1.06)	0.215	0.96 (0.90–1.02)
Pescado (excepto pescado azul)	3–5 onzas (70–117 g) de atún enlatado, camarones, langosta, vieiras, pescado y mariscos	<0.0001	1.29 (1.18–1.41)	0.001	1.17 (1.07–1.28)
Otras verduras	Diferentes tipos de vegetales no verdes ni amarillos	0.031	1.05 (1.00–1.09)	0.183	1.03 (0.99–1.08)
Granos refinados	1 rebanada de pan blanco, 1 muffin o galleta	<0.0001	1.11 (1.08–1.15)	0.072	1.03 (0.99–1.07)
Bebidas con alta energía	1 vaso de refresco con azúcar, bebidas carbonatadas	<0.0001	1.07 (1.04–1.11)	0.495	1.01 (0.98–1.05)
Bebidas bajas en energía	1 vaso de refresco dietético o carbonatado sin azúcar	<0.0001	1.09 (1.07–1.11)	0.791	1.00 (0.98–1.03)
Tomates	1 tomate fresco, 1 vaso de jugo de tomate	0.02	1.06 (1.01–1.11)	0.027	1.06 (1.01–1.11)
Cerveza	1 botella, vaso o lata	0.001	0.80 (0.71–0.91)	0.005	0.84 (0.75–0.95)
Vino	1 vaso de 4 onzas (113 g) de vino tinto o blanco	<0.0001	0.88 (0.82–0.94)	0.714	1.02 (0.92–1.12)

Té	1 taza de té (no herbal)	0.967	1.00 (0.98–1.02)	0.533	1.01 (0.98–1.03)
Café	1 taza	<0.0001	0.92 (0.90–0.93)	<0.0001	0.94 (0.92–0.96)
Verduras amarillas	0.5 taza de zanahorias, calabaza amarilla o camote	<0.0001	0.89 (0.84–0.95)	0.116	0.95 (0.89–1.01)
Vegetales de hojas verdes	0.5 taza de espinacas, lechuga romana o iceberg	0.054	0.96 (0.92–1.00)	0.995	1.00 (0.96–1.05)
Bocadillos	1 bolsa pequeña de papas fritas, palomitas o galleta	0.598	1.01 (0.96–1.07)	0.114	0.96 (0.90–1.01)
Jugo de frutas	1 vaso pequeño de jugo de manzana, naranja o toronja	<0.001	0.90 (0.85–0.95)	0.013	0.93 (0.88–0.98)
Pizza	2 rebanadas	<0.0001	1.72 (1.48–2.00)	0.041	1.26 (1.01–1.57)

Nota:

El modelo ajustado multivariable (MV) considera la raza (Blanca/no Blanca) y covariables variables en el tiempo, incluyendo la ingesta total de calorías, diabetes, hipertensión, dislipidemia, estatus de fumador, actividad física (quintiles de MET-h/semana), consumo regular de alcohol (g/día) y el uso regular de aspirina (sí/no).

Abreviaciones: EDIP, patrón dietético inflamatorio empírico; HR, razón de riesgo; IC, intervalo de confianza.

Anexo 22. Patrón tradicional coreano de Goh Eun Chung et al.

Matriz de carga de factores rotados para los tres patrones dietéticos identificados a partir de los cuestionarios de frecuencia alimentaria

Grupo de alimentos	Patrón tradicional	Patrón occidental y alto en CHO	Patrón de comidas simples
Otras verduras	0.70537	-	-
Verduras verdes	0.70216	-	-
Verduras crucíferas	0.59919	-	-
Verduras fermentadas	0.57889	-	-
Pescado	0.55864	-	-
Champiñones	0.52811	-	-
Soja fermentada	0.49391	-	-
Algas marinas	0.47229	-	-
Mariscos	0.36710	-	-
Soya y productos de soya	0.31744	-	-
Carnes procesadas	-	0.56645	-
Pan	-	0.51635	0.37429
Refrescos	-	0.50345	-
Cerdo	-	0.48993	-
Fideos	-	0.48357	-
Carne de res	-	0.47146	-
Pasteles y bocadillos	-	0.41489	0.3470
Sopa de carne de res	-	0.39885	-
Azúcar añadido	-	0.35957	-
Café	-	0.35640	-
Pollo	-	0.31621	-
Pescado procesado	-	0.31619	-
Granos refinados	-	0.33973	-0.42534
Granos mixtos	-	-0.36729	-
Otras frutas	-	-	0.63468

Frutas cítricas	-	-	0.60544
Verduras rojas y amarillas	0.31444	-	0.35557
Productos lácteos	-	-	0.41072
Huevos	-	-	0.38174
Nueces	-	-	0.32752

Abreviaciones: CHO, carbohidrato.

Nota: Los valores absolutos menores de 0.3 no se presentan para simplificar.

Anexo 23. Patrón occidental iraní de Salehi-sahlabadi et al.

Matriz de carga de factores para los principales patrones dietéticos

Grupos de alimentos	Dieta occidental	Dieta saludable	Dieta tradicional
Carnes procesadas	0.63	-	-
Carnes rojas	-	-	0.44
Carnes de órgano	0.31	-	0.32
Pescado	-	0.38	0.32
Pollo sin piel	-	0.23	0.21
Piel de pollo	-	-	0.21
Huevos	-	-	0.31
Productos lácteos bajos en grasa	-	0.35	-
Productos lácteos altos en grasa	0.56	-	-
Yogur natural	-	0.27	-
Bebida de yogurt	0.64	-	-
Té	-	0.24	-
Café	-	0.62	-
Frutas	-	0.43	-
Jugos naturales	-	0.24	-
Frutas enlatadas	-	-	0.34
Frutas secas	-	0.38	-
Verduras	-	0.25	-
Legumbres	-	-	0.48
Nueces	-	0.48	-
Legumbres	-	-	0.48
Granos enteros	-	0.49	-
Granos refinados	0.30	-	-
Comida rápida	0.51	-	-
Mayonesa	0.51	-	-
Salsa de tomate	-	0.23	-
Bocadillos salados	0.47	-	-

Aceitunas	-	0.45	-
Azúcares/dulces	0.40	0.32	-
Grasas hidrogenadas	0.55	-	-
Aceites vegetales	-	0.45	-
Papa	-	-	0.32
Ajo	-	0.24	-
Condimentos	-	0.42	-
Sal	-	0.21	0.32
Pepinillos	-	-	0.32
Caldo	-	-	0.36

Nota: Los valores ≤ 0.20 fueron excluidos para simplificar.

Anexo 24. Patrón occidental iraní de Soleimani D et al.

Matriz de carga de factores para los principales patrones dietéticos identificados en pacientes con NAFLD

Grupos de alimentos	Patrón occidental	Patrón iraní	Patrón saludable
Productos lácteos altos en grasa	-	0.717	-
Productos lácteos bajos en grasa	-	-	0.662
Carne roja	0.305	-	-
Carne blanca	0.445	0.440	0.490
Granos refinados	0.742	0.438	-
Granos enteros	-	-0.226	-
Papa	0.591	0.203	-
Huevos	0.590	-	-
Legumbres	0.223	0.323	-
Nueces	-	-	0.318
Verduras	-	-	0.432
Frutas	-	-	0.449
Café y té	-	0.593	-
Azúcares	0.238	0.542	-
Refrescos	0.669	-	-
Aceites vegetales	-	-	0.460
Grasas hidrogenadas	-	0.592	-
Varianza explicada	14.89%	9.57%	8.51%

Notas: Los valores absolutos menores de 0.2 no se muestran para simplificar. Los números en negrita indican los principales grupos de alimentos con una correlación significativa (>0.3) dentro de cada patrón dietético.

Abreviación: NAFLD, enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Anexo 25. Patrón occidental iraní de Talenezhad N et al.

Matriz de carga de factores rotados para los principales patrones dietéticos

Grupo de alimentos	Patrón dietético occidental	Patrón dietético tradicional	Patrón dietético de bocadillos y azúcares
Comida rápida	0.728	-	-
Granos refinados	0.587	-	-
Aceite líquido	0.526	-	-
Pepinillos	0.523	-	-
Lácteos altos en grasa	0.480	-	-
Aceite sólido	-0.375	-	-
Carne roja	0.347	0.301	-
Té y café	0.311	-	-
Pescado	-	-	-
Jugos de frutas	-	-	-
Otras verduras	-	0.714	-
Legumbres	-	0.611	-
Frutas	-	0.485	-
Carnes de órgano	-	0.478	-
Lácteos bajos en grasa	-	0.472	-
Aves de corral	-	-0.455	-
Huevos	-	-	-
Refrescos	-	-	0.726
Bocadillos	-	-	0.629
Nueces	-	0.418	0.526
Dulces	-	0.420	0.496
Azúcar	-	-	0.389
Granos enteros	0.322	-	-0.367
Carnes procesadas	-	-	-
Porcentaje de varianza explicada	9.96%	8.71%	7.91%

Notas: Solo se presentan los elementos con coeficientes de correlación (≥ 0.30).
El porcentaje acumulado de varianza explicado por los tres patrones dietéticos fue de 26.58%.

Anexo 26. Patrón occidental de Guo W et al.

Cargas factoriales para patrones dietéticos en el UK Biobank

Componentes	Patrón prudente	Patrón occidental
Verduras crudas en ensalada	0.64	0.02
Verduras cocidas	0.57	0.12
Fruta fresca	0.59	-0.07
Fruta seca	0.43	-0.07
Pescado graso	0.52	0.08
Pescado no graso	0.39	0.16
Carne procesada	-0.31	0.49
Aves de corral	0.10	0.44
Carne de res	-0.09	0.64
Cordero/carne de oveja	-0.02	0.66
Cerdo	-0.05	0.66
Pan	-0.24	0.16
Queso	-0.14	0.03
Té	0.01	0.08
Cereal	0.18	-0.13
Varianza explicada [%]	13	12

Notas: Usando rotación ortogonal, los coeficientes de correlación son casi idénticos a la matriz de cargas factoriales. Los valores en negrita denotan el valor absoluto de la carga factorial rotada $\geq |0.30|$.

Anexo 27. Patrón basado en vegetales de Zhang W et al.

Composición de los grupos de alimentos vegetales

Grupo de alimentos	Alimentos incluidos
Vegetales crucíferos	Verduras de hoja verde, coles chinas, col rizada, col china, col bok choy, coliflor, rábano blanco, nabo blanco, bolsa de pastor
Vegetales solanáceos	Berenjenas; pimientos rojos y verdes frescos; tomates
Vegetales cucurbitáceos	Calabacines; pepinos; luffa
Legumbres y productos de legumbres	Leche de soja, leche de soja en polvo; cuajada de frijol; frijoles fritos, pollo vegetariano, pastel de frijol y otros productos de frijol, excluyendo cuajada de frijol fresca; soja seca; frijoles mungo, frijoles rojos y otros frijoles secos; brotes de soja; brotes de frijol mungo; brotes de guisante de nieve; brotes de soja; guisantes frescos; habas frescas; judías verdes; habichuelas; guisantes verdes (guisantes de cuatro estaciones); frijoles jacintos/guisantes de nieve (guisantes holandeses); cacahuetes
Tubérculos	Papas; batatas
Vegetales acuáticos	Tallos de arroz salvaje; brotes de bambú
Apio	Apio
Vegetales allium	Cebollas verdes; cebollinos chinos; ajos y brotes de ajo; cebollas; cabezas de ajo
Hongos	Hongos frescos, hongo xianggu fresco; hongos comestibles blancos y negros; hongo xianggu seco
Espinacas	Espinacas
Zanahorias	Zanahorias
Vegetales compuestos	Lechuga de espárrago; crisantemo de guirnalda
Raíz de loto	Raíz de loto

No se forma un patrón específico con la combinación de alimentos, sin embargo se evalúa la asociación entre la cantidad categórica de consumo de los diferentes alimentos y el desarrollo de hepatocarcinoma, encontrando a una mayor cantidad en el consumo de vegetales como factor protector en sujetos con antecedente de enfermedad hepática crónica.

Anexo 28. Patrón vegetal y occidental de Moussa I et al.

Matriz de cargas factoriales para los principales patrones dietéticos

Grupo de alimentos	Patrón basado en vegetales	Dieta occidental
Carnes procesadas	-	0.33
Carnes rojas	-	0.41
Carnes de órgano	-	-
Pescado	-	0.46
Aves	-	-
Huevos	-	0.38
Mantequilla	-	-
Margarina	-	-
Lácteos bajos en grasa	-	-
Lácteos altos en grasa	-	-
Alcohol	-	-
Té y café	0.26	0.20
Frutas	0.26	-
Jugos de frutas	0.26	0.33
Vegetales crucíferos	0.51	-
Vegetales de color amarillo oscuro	0.57	-
Tomates	0.66	-
Vegetales de hoja verde	0.66	-
Legumbres	0.76	-
Otras verduras	0.60	-
Papas	-	-
Papas fritas	-	-
Granos enteros	-	0.60
Cereales	0.27	0.44
Granos refinados	-	-
Pizza	-	-
Bocadillos	-	0.66

Nueces	-	-
Bebidas altas en energía	-	-
Bebidas bajas en energía	-	-
Aderezos	0.27	-
Mayonesa	0.38	-
Chowder	-	-
Dulces y postres	-	0.72
Condimentos	-	-

Nota: Por simplicidad, solo se muestran los valores mayores a 0.2.

Anexo 29. Patrones configurados por Zhang S et al.

Cargas factoriales para ítems alimenticios derivados del análisis factorial (análisis de componentes principales):

Patrón dietético rico en azúcares	Cargas factoriales	Patrón dietético rico en vegetales	Cargas factoriales	Patrón dietético rico en alimentos de origen animal	Cargas factoriales
Fresa, kiwi, caqui	0.63	Pepino	0.65	Vísceras animales (excepto hígado)	0.71
Uva	0.59	Verduras de hoja verde	0.64	Hígado de animal	0.68
Piña	0.56	Col china	0.64	Sangre de animal	0.67
Dulces, frutas confitadas	0.55	Apio	0.61	Huevo preservado	0.66
Pasteles chinos	0.55	Calabaza, zanahoria	0.56	Fideos instantáneos	0.64
Chucrut chino	0.55	Berenjena	0.56	Piel de cerdo	0.60
Alga marina	0.55	Tomate (incluido el kétchup)	0.56	Salchicha	0.59
Pasteles estilo occidental	0.54	Huevos	0.54	Wonton	0.59
Frijol en conserva	0.54	Sandía china	0.54	Pescado de mar	0.57
Huevos salados	0.54	Verduras crudas (excepto tomate)	0.54	Pescado de agua dulce	0.57
Helado	0.54	Hongos	0.52	Fideos con salsa variada	0.52
Pera	0.54	Cereales gruesos	0.52	Mariscos (almejas, calamares, camarones)	0.51

Jugo de frutas, jugo de vegetales	0.51	Congee (sopa de arroz)	0.51	Panecillos rellenos al vapor, dumplings	0.46
Durazno	0.51	Papa (excepto batata)	0.50	Leche baja en grasa	0.46
Galletas	0.51	Pimientos	0.50	Refrescos	0.45
Varianza explicada (%)	11.4	Varianza explicada (%)	9.3	Varianza explicada (%)	8.5

Nota: Por simplicidad, solo se muestran los quince ítems alimenticios principales de cada patrón.

Anexo 30. Patrones configurados por Kalafati IP et al.

Matriz de cargas factoriales rotadas para los cuatro patrones dietéticos

Alimentos	Tipo de comida rápida	Prudent	Alta proteínas en	Insaturada
Platos principales de comida rápida	0.703	-	-	-
Refrescos azucarados	0.655	-	-	-
Papas fritas	0.644	-	-	-
Bocadillos salados y pasteles de hojaldre	0.471	-	-	-
Cocinados con aceite de oliva	-	0.745	-	-
Vegetales	-	0.685	-	-
Legumbres	-	0.669	-	-
Papas	-	0.353	-	-
Frutas y vegetales	-	0.528	-	-
Pescado graso	-	0.510	-	-
Aves	-	-	0.473	-
Carne roja	-	-	0.460	-
Carne	-	-	0.375	-
Nueces	-	-	-	0.634
Chocolate	-	-	-	0.605
Alimentos ricos en grasas insaturadas	-	-	-	0.595

FA: (Factor de análisis) se refiere a la carga factorial para cada ítem alimenticio dentro de los patrones dietéticos específicos.

Anexo 31. Patrones configurados por Mansour-Ghanaei F et al.

Matriz de cargas factoriales rotadas para los dos patrones dietéticos identificados

Grupos de alimentos	Patrón occidental dietético	Patrón mediterráneo dietético
Huevo	0.589	-
Carne roja	0.578	0.342
Granos refinados	0.516	-
Bocadillos	0.459	-
Carne procesada	0.459	-
Dulces	0.450	-
Papas fritas	0.408	0.372
Grasas animales e hidrogenadas	0.342	-
Mayonesa	0.323	-
Granos enteros	0.293	-
Aves	0.278	-
Té y café	0.228	-
Lácteos enteros	-	-
Papa	-	-
Legumbres	-	-
Aceitunas	-	0.705
Nueces	-	0.538
Frutas y frutas secas	-	0.518
Fruta	-0.208	0.518
Pepinillos	0.309	-
Vegetales	0.207	0.342
Lácteos bajos en grasa	-	-
Aceite	-	0.534

Notas: Los valores <0.20 fueron excluidos para simplificar.

El primer factor explicó el 12.77% de la varianza total y el segundo factor explicó el 7.59% de la varianza total.

17. PUBLICACIONES



Submit a Manuscript: <https://www.f6publishing.com>

World J Gastroenterol 2021 June 14; 27(22): 3050-3063

DOI: 10.3748/wjg.v27.i22.3050

ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

MINIREVIEWS

Current approach to treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis

Segundo Moran, Marlene López-Sánchez, María del Pilar Milke-García, Gustavo Rodríguez-Leal

ORCID number: Segundo Moran 0000-0001-6833-2392; Marlene López-Sánchez 0000-0002-1996-7209; María del Pilar Milke-García 0000-0001-8565-5839; Gustavo Rodríguez-Leal 0000-0002-7749-5959.

Author contributions: Moran S and López-Sánchez M contributed to the conception and design; López-Sánchez M, Moran S, Milke-García MDP, and Rodríguez-Leal G contributed to the analyses and data interpretation; Moran S, López-Sánchez M, and Milke-García MDP drafted the article; Moran S, López-Sánchez M, Milke-García MDP, and Rodríguez-Leal G contributed to critical revision of the article for important intellectual content; López-Sánchez M, Moran S, Milke-García MDP, and Rodríguez-Leal G contributed to the final version of the article.

Supported by the Mexican Institute of Social Security, No. FFIS/IMSS/PROT/G16/1589; and National Council for Science and Technology (CONACYT), No. SALUD-2014-C01-233823.

Conflict-of-interest statement: The authors have no conflict of interest.

Open-Access: This article is an open-access article that was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external

Segundo Moran, Marlene López-Sánchez, Gustavo Rodríguez-Leal, Laboratory of Hepatology Research, Centro Médico Nacional, Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security, Mexico City 06720, Mexico

María del Pilar Milke-García, Division of Nutrition, National Institute of Nutrition, Salvador Zubirán, Mexico City 14080, Mexico

Corresponding author: Segundo Moran, PhD, Doctor, Laboratory of Hepatology Research, Centro Médico Nacional, Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security, Cuauhtemoc 330, Mexico City 06720, Mexico. segundomoran@hotmail.com

Abstract

Minimal hepatic encephalopathy (MHE) corresponds to the earliest stage of hepatic encephalopathy (HE). MHE does not present clinically detectable neurological-psychiatric abnormalities but is characterized by imperceptible neurocognitive alterations detected during routine clinical examination *via* neuropsychological or psychometrical tests. MHE may affect daily activities and reduce job performance and quality of life. MHE can increase the risk of accidents and may develop into overt encephalopathy, worsening the prognosis of patients with liver cirrhosis. Despite a lack of consensus on the therapeutic indication, interest in finding novel strategies for prevention or reversion has led to numerous clinical trials; their results are the main objective of this review. Many studies address the treatment of MHE, which is mainly based on the strategies and previous management of overt HE. Current alternatives for the management of MHE include measures to maintain nutritional status while avoiding sarcopenia, and manipulation of intestinal microbiota with non-absorbable disaccharides such as lactulose, antibiotics such as rifaximin, and administration of different probiotics. This review analyzes the results of clinical studies that evaluated the effects of different treatments for MHE.

Key Words: Minimal hepatic encephalopathy; Sarcopenia; Probiotics; Non-absorbable disaccharides, Rifaximin; L-ornithine-L-aspartate

©The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution NonCommercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Manuscript source: Invited manuscript

Specialty type: Gastroenterology and hepatology

Country/Territory of origin: Mexico

Peer-review report's scientific quality classification

Grade A (Excellent): 0
Grade B (Very good): B
Grade C (Good): 0
Grade D (Fair): 0
Grade E (Poor): 0

Received: January 28, 2021

Peer-review started: January 29, 2021

First decision: February 24, 2021

Revised: April 1, 2021

Accepted: April 21, 2021

Article in press: April 21, 2021

Published online: June 14, 2021

P-Reviewer: Zhang WH

S-Editor: Gong ZM

L-Editor: Filipodia

P-Editor: Wang LL



Core Tip: Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is a frequent complication in patients with liver cirrhosis. MHE affects the quality of life and increases the risk of falls and car accidents, worsening patients' prognoses; however, there is no standard of care. Current alternatives for the management of MHE include measures to maintain the nutritional status while avoiding sarcopenia, manipulation of intestinal microbiota with non-absorbable disaccharides such as lactulose, antibiotics such as rifaximin, and administration of different probiotics. This review analyzes the results of clinical studies that evaluated the effects of different treatments for MHE.

Citation: Moran S, López-Sánchez M, Milke-García MDP, Rodríguez-Leal G. Current approach to treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2021; 27(22): 3050-3063

URL: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v27/i22/3050.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v27.i22.3050>

INTRODUCTION

Minimal hepatic encephalopathy (MHE) corresponds to the earliest stage of hepatic encephalopathy (HE) (Table 1) and is characterized by imperceptible neurocognitive alterations detected during routine clinical examination through neuropsychological or psychometrical tests[1-3]. The prevalence of MHE in patients with liver cirrhosis varies from 23.7% to 56.6%, depending on the diagnostic criteria and studied population[4-8]. MHE predisposes patients to the development of overt HE (OHE)[9-11]; it has been reported that 50% of patients with MHE develop OHE within 3 years [12]. MHE may also affect daily activities, negatively reduce job performance and quality of life (QOL), and increase the risk of causing car accidents[6,13,14].

ASSESSMENT OF MHE

Despite the existence of several grading instruments that allow for the distinction of patients with MHE among those without neurocognitive alterations, there are no specific tests that discriminate the different grades of covert HE (CHE). Table 2 shows some of the tools used for the diagnosis of MHE. Although formal neuropsychological assessment is the best method to identify neurocognitive deficits, there is no standard battery for MHE recognition, so neuropsychologists must interpret and assess these tests. Therefore, other neuropsychological, computerized, and short neuropsychological batteries have been suggested for its identification[15-17].

Even when surveillance of MHE is possible in every patient with liver cirrhosis, a screening that enables us to distinguish patients at risk of suffering from or causing car accidents among active drivers or distinguish patients manifesting cognitive deterioration or noticeable low job performance has been suggested[15].

ASSOCIATED CLINICAL CONDITIONS

Certain conditions that have been addressed as contributors to the development of MHE and are therefore considered potential therapeutic targets. They are as follows.

Hyperammonaemia

The increase in arterial ammonia has been found in patients manifesting some signs of cerebral dysfunction such as mild lethargy, brisk deep tendon reflexes, or increased resistance to passive arm movement[18], and in patients with the specific diagnosis of MHE[19-23] including those with concomitant MHE and sarcopenia[7,23]. An increase in the production of ammonia may be related to dysbiosis, small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), or *Helicobacter pylori* infection as a result of increased activity of bacterial urease, intestinal urea hydrolysis, and absorption of nitrogenous products[20, 24]. This, together with decreased intestinal motility and altered integrity of the intestinal barrier, facilitate the increase in bacterial translocation and endotoxin release

Diagnostic criteria	Classification stages					
ISHEN	Unimpaired	Covert hepatic encephalopathy			Overt hepatic encephalopathy	
WHC		MHE	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
	No encephalopathy, no history of OHE	Imperceptible cognitive alterations during routine clinical examination	Trivial lack of awareness; Euphoria or anxiety; Shortened attention span; Impairment of addition or subtraction; Altered sleep rhythm	Lethargy or apathy; Disorientation for time; Obvious personality change; Inappropriate behavior; Dyspraxia asterixis	Somnolence to semistupor; Responsive to stimuli; Confused; Gross disorientation; Bizarre behavior	Coma

ISHEN: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism; MHE: Minimal hepatic encephalopathy; OHE: Overt hepatic encephalopathy; WHC: West Haven Criteria.

Test type	Test approach to differentiate MHE from unimpaired subjects
Formal neuropsychological Assessment	No standard battery for MHE has been designed, but could include test of attention, executive function, psychomotor ability, and speed information processing to evaluate cognition, and mental activity.
Neuropsychological	EEG: Detect changes in cortical cerebral activity; Evoked potentials: Measurement of firing patterns of single cells or cell clusters.
Computerised	SCAN test: Measures speed and accuracy to perform a digit recognition memory task of increasing complexity; CFF: Degree of vigilance; CRT: Relies on the repeated registration of the motor reaction time to auditory stimuli. Measures the stability of the reaction time; Stroop test: Evaluates psychomotor speed and cognitive flexibility; ICT: Test of response inhibition and working memory.
Imaging	MRI: Through mean kurtosis values, evaluates six regions of interest, and amplitude of low frequency fluctuation values, which correlate with PHES values.
Short neuropsychological batteries	PHES: Evaluates cognitive/ psychomotor processing speed and visuomotor coordination (NCT-A, NCT-B, SDT, LTT, DST); ANT: Cognitive function related to prefrontal anterior/cortex cortical areas.

ANT: Animal naming test; CFF: Critical flicker frequency; CRT: Continuous reaction time; DST: Digit symbol test; EEG: Electroencephalogram; ICT: Inhibitory control test; LTT: Line tracing test; MHE: Minimal hepatic encephalopathy; MRI: Magnetic resonance imaging; NCT-A: Number connection test A; NCT-B: Number connection test B; PHES: Psychometric hepatic encephalopathy score; SDT: Serial dotting test.

to the circulation[25,26].

Sarcopenia

A low skeletal muscle index (SMI) is found in 58% of patients with liver cirrhosis; however, its prevalence increases to 84% in patients with MHE compared to patients without MHE, of which 17-30% are sarcopenic[7,21,23]. In all, 41% to 49% of patients with MHE show muscle depletion according to a mid-arm muscle circumference (MAMC) and triceps skinfold thickness (TSF) below the 5th percentile and a decreased muscle function[7,21]. Protein malnutrition is associated with MHE; 49% of these patients are undernourished compared to 28-30% of patients without cognitive alterations[7].

SIBO

The concurrence of SIBO is greater in patients with MHE (38.6-65.4%) than in those without neurocognitive deterioration (8.8%-16.13%)[22,25-27].

Dysbiosis

An association of specific bacterial species and HE has been suggested[28,29]. An increase in *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*) and *Staphylococcus spp.* has been related to MHE, and nearly 22% of patients with cirrhosis and MHE have *H. pylori* infection[20, 29].



Inflammatory factors

Interleukin 6 (IL-6), IL-17a, and IL-18 cytokine concentrations are increased in cirrhotic patients with alterations in the psychometric tests but with no clinical manifestations of HE[30-32].

Hyponatremia

In all, 31% of patients with MHE have hyponatremia compared to 16% of patients without neurocognitive alterations[7].

CLINICAL TRIALS FOR TREATMENT OF MHE

There has been a striking increase of studies addressing the treatment of MHE, which is mainly based on the strategies and previous management of OHE. Tables 3-5 evaluate strategies aimed toward achieving greater detoxification and lower production of ammonia.

STRATEGIES TO INCREASE THE DETOXIFICATION OF AMMONIA

Energy-protein intake

The rationale for increasing the caloric and protein intake for the treatment of MHE (30-45 kcal/kg/d and 1.2-1.5 g protein/kg/d, respectively) considers the association of the neurocognitive alterations and sarcopenia in patients with MHE, together with the enhancement of ammonia detoxification by preserving muscle mass and avoiding protein malnutrition[7,33-36]. Only in one of these studies was the protein intake set to provide 1.0-1.5 g/kg/d for the treatment of MHE; this protein was solely of vegetable origin[33].

In patients without previous HE, the reversion of MHE upon normoprotein diet implementation (1.0-1.5 g/kg of ideal body weight/d) was attested to in 57.8% of the patients after 4 wk of dietary treatment. The response rate further increased to 68.4% by week 8; however, neither dietary compliance nor other factors possibly related to the reversion such as amino acid supplementation or use of lactulose and/or antibiotics were assessed. Moreover, results were not compared against a control group[37].

Regarding the effect of ammonia concentration, a dietary intake of at least 1 g vegetable protein/kg/d and 30 kcal/kg/d reported an average change of -6.53 μmol ammonia/L *vs* the basal concentrations after 6 mo of treatment[33]. An average decrease of 20.8 μmol ammonia/L with respect to the basal concentration was achieved with the administration of branched-chain amino acids (0.25 g/kg/d) and a standardized diet (35 kcal/kg/d and 1 g of protein/kg/d); however, patients were also receiving lactulose at the time of the study[34]. These dietary modifications have also improved some of the sarcopenia indicators, such as TSF and handgrip values in patients with MHE receiving dietary counseling; this study does not report what these values were before the study was started[33].

In some studies, a starting diet is standardized according to the minimum energy and protein requirements before the implementation of a specific treatment; however, dietary compliance was not measured in any of the aforementioned studies (Tables 3-5).

L-ornithine-L-aspartate

This compound provides substrates to metabolic pathways involved in the detoxification of ammonia by stimulating both the urea synthesis and glutamine synthesis [38]. The administration of L-ornithine-L-aspartate (LOLA) improved MHE in 35% of the patients, 47% with lactulose, 35% with VSL#3 probiotic, and 10% with a placebo during a 3-mo treatment (Table 3)[39]. The administration of LOLA also showed a 11.42% improvement in the mean critical flicker frequency threshold (CFF) after 8 wk of treatment[40]. Ammonia decreased an average of 8.94% compared to the initial concentrations in patients who were treated with an infusion of LOLA for just 7 d; however, nausea was a side effect in 15% of the patients[41].

Table 3 Published studies using several options for minimal hepatic encephalopathy treatment: Diet, branched-chain amino acids or L-ornithine-L-aspartate supplementation, and probiotics/symbiotics

Ref.	Study type	Follow-up (wk)	MHE diagnosis	Active treatment (s)	Objectives	Patients (n)	Main results/impact measures
No history of OHE ¹							
Kato et al[37], 2012	Quasi-experimental	8	NCT-A, NCT-B, BDT, DST	30-35 Kcal + 1.0-1.5 g/kg of protein/d ^{3,4}	Reversal of MHE	19	11/19 (57.8%) recovered at 4 wk, and 13/19 (68.4%) at 8 wk ⁵
Maharshi et al [33], 2016	Randomized ²	24	NCT-A/FCT-A, NCT-B/FCT-B, DST, LTT, SDT	Nutritional education/no nutritional therapy ^{3,5}	Reversal of MHE	60/60	27/38 (71.1%) vs 8/35 (22.8%); 27/60 (45%) vs 8/60 (13.3%), when considering PPS and ITT analysis.
Malaguarnera et al[64], 2008	Randomized, double-blind	13	NCT-A, NCT-B, BDT, SDT, TMT, AVL, EGG	Acetyl-L-carnitine /placebo ⁷	Cognitive scores ⁷	60/55	Changes of mean values in at least 20.71% to 32.79% respect to basal values ⁸
Bajaj et al[34], 2014	Randomized, double-blind	8	NCT-A, NCT-B, DST/BDT	LGG/placebo	Psychometric scores ⁷	18/19	Improvement from 1.02% to 15.89% from baseline values
Bajaj et al[44], 2008	Randomized ²	8	NCT-A, BDT, DST	Probiotic yogurt/no treatment ^{3,5}	Reversal of MHE	17/8	ITT analysis: Reversal in 12/17 (70.58%) vs 0/7 (0%)
Mittal et al[39], 2011	Randomized ²	12	NCT-A/FCT-A, NCT-B/FCT-B, BDT, PC	Lactulose/VSL#3, LOLA/no treatment	Reversal of MHE	40/40/40/40	ITT analysis: Reversal of 4 (10%) in no treatment group, 19 (47.5%), 14 (35%) and 14 (35%)
Possible history of OHE ¹							
Egberts et al[35], 1985	Crossover, double blind	6	EGG, DST, MVT-B	BCAAs/placebo	Psychometry and EGG	11/11	Improvement in psychometric test from 0 to 13.63% respect to basal values in DST ⁸
Ndraha et al [36], 2011	Double blind, randomized	2	CFF	BCAAs + LOLA/BCAAs ⁸	CFF	17/17	Improvement in CFF 7.0% and 1.96% values (Hz), respect to baseline
Kircheis et al [41], 1997	Randomized, double-blind	1	NCT-A	LOLA infusion vs Placebo ⁷	Psychometry ⁷	26/27	Improvement in mean time to respond NCT-A from baseline (29% vs 9.73%)
Liu et al[29], 2004	Randomized ²	4	NCT, BAEP	Symbiotics + fermentable fibers/fermentable fibers/placebo ⁵	Reversal of MHE	20/20/15	Reversal of 50% in symbiotic group, 50% in fermentable fibers group and 13% in placebo. Not statistically significant until compression of treatment groups vs placebo ($P = 0.03$) ⁸
Dhiman et al [65], 2014	Double blind, randomized	24	NCT-A/FCT-A, NCT-B, SDT, DST, LTT	VSL#3/placebo	Psychometric scores ⁷	16/13	Mean psychometric scores before and after probiotics -9.9 (-13.3 to -6.5) vs -5.7 (-8.4 to 2.9) $P = 0.014$. Proportion of patients with scores < -5 did not change in either group ¹⁰
Malaguarnera et al[45], 2007	Randomized, double-blind	17	TMT-A, TMT-B, BDT, MMSE	<i>Bifidobacterium longum</i> + FOS/placebo ⁵	Psychometry	30/30	No statistical or clinical change was found respect to basal values at 30, 60, 90 and 120 d
Ziada et al[48], 2013	Randomized ²	4	NCT-A, DST, SDT	Lactulose/ <i>L. acidophilus</i> /control ^{3,6}	Psychometry	24/26/25	Normalization of test occurred in 13/24 (54.2%), 14/26 (53.8%), and 3/25 (12%)

¹Studies in which the clinical history to the OHE events is specified or no is specified within the inclusion criteria.

²Unblinded study.

³The effect of other treatments for MHE was not studied.

⁴Treatment compliance was not assessed in one or different group of treatments.

⁵Diet was not standardized together with the suggested treatment.

⁶The treatment that the control group received was not specified.

⁷Secondary objectives within the study.

⁸The analysis was performed within the same group (before-after treatment) despite the study design.

⁹Addition of the effect of two maneuvers.

¹⁰MHE reversion was not measured. AVL: Auditory verbal learning test; BAEP: Brainstem auditory evoked potential; BCAAs: Branched-chain amino acids; BDT: Block design test; CFF: Critical flicker frequency; DST: Digit symbol test; EEG: Electroencephalogram; FCT-A: Figure connection test A; FCT-B: Figure connection test B; FOS: Fructooligosaccharides; ITT: Intention to treat; LOLA: L-ornithine-L-aspartate; LTT: Line tracing test; MHE: Minimal hepatic encephalopathy; MMSE: Mini mental state examination; MVT-B: Multiple choice vocabulary test B; NCT-A: Number connection test A; NCT-B: Number connection test B; PC: Picture completion; PPS: Per Protocol Analysis Set; SDT: Serial dotting test; TMT: Trail making test; TMT-A: Trail making test A; TMT-B: Trail making test B.

Table 4 Published studies using non-absorbable disaccharides for minimal hepatic encephalopathy treatment

Ref.	Study type	Follow-up (wk)	MHE diagnosis	Active treatment (s)	Objectives	Patients (n)	Main results/impact measures
No history of OHE ¹							
Prasad <i>et al</i> [47], 2007	Randomized ²	12	NCT-A/FCT-A, NCT-B/FCT-B, PCT, BDT	Lactulose vs no treatment	Psychometry	31/30	ITT analysis: Improvement in 20/31 (64.5%) vs 2/30 (6.7%); NNT:2
Horsmans <i>et al</i> [55], 1997	Randomized, double-blind	2	NCT, RTT	Lactulose vs lactose as placebo ⁵	Psychometry	7/7	Improvement in time on Psychometric test on lactulose group respect to basal values. ⁷ Rate of improvement NCT: 5/7 (71.42%) vs 1/7 (14.28%); NNT:2
Sharma <i>et al</i> [50], 2008	Randomized ²	4	NCT-A/FCT-A, NCT-B/FCT-B, P300ERP	Lactulose, probiotics, and lactulose + probiotics ⁵	Psychometry, P300ERP ⁶	35/35/35	Normalization in 17/31 (54.8%), 16/31 (51.6%), and 17/30 (56.6%) of MHE patients
Morgan <i>et al</i> [60], 1989	Cross-over, randomized	8 ³	EEG, NCT, DST, DCT	Lactulose vs lactitol ⁴	Psychometry	14/14	No differences between treatments in median change in psychometric time or scores
Possible history of OHE ¹							
Dhiman <i>et al</i> [51], 2000	Randomized ²	12	NCT-A/FCT-A, NCT-B /FCT-B, PCT, BDT.	Lactulose vs no lactulose ⁵	MHE improvement	14/12	Improvement in 8/10 (80.0%) vs 0/8 (0.0%), $P < 0.001$ ⁸
Wang <i>et al</i> [49], 2019	Randomized ²	8	NCT-A, DST	Lactulose vs no lactulose	MHE reversal	67/31	ITT analysis: 43/67 (64.2%) vs 7/31 (22.6%); NNT: 3PPS: 41/59 (69.5%) vs 6/28 (21.4%); NNT: 2

¹Studies in which the inclusion criteria comprise patients with clinical history to the overt hepatic encephalopathy events.

²Unblinded study.

³Washout period of 4-6 wk between treatments.

⁴Compliance to treatment was not measured in one or the different treatment groups.

⁵Diet was not standardized according to the suggested treatment.

⁶Secondary objectives within the study.

⁷Analysis was performed within the same group (before-after treatment) despite the experimental design.

⁸Minimal hepatic encephalopathy reversion not measured. BDT: Block design test; DCT: Digit copying test; DST: Digit symbol test; EEG: Electroencephalogram; FCT-A: Figure connection test A; FCT-B: Figure connection test B; ITT: Intention to treat; MHE: Minimal hepatic encephalopathy; NCT: Number connection test; NCT-A: Number connection test A; NCT-B: Number connection test B; NNT: Number needed to treat; OHE: Overt hepatic encephalopathy; PCT: Picture completion test; PPS: Per protocol analysis set; RTT: Race track test.

STRATEGIES TO REDUCE THE PRODUCTION OF AMMONIA

Fiber supplementation

Dietary fiber as a prebiotic is a non-digestible food component that has a positive effect



Table 5 Published studies using antibiotics for minimal hepatic encephalopathy treatment

Ref.	Study type	Follow-up (wk)	MHE diagnosis	Active treatment (s)	Objectives	Patients (n)	Main results/impact measures
No history of OHE ¹							
Ahluwalia <i>et al</i> [66], 2014	Quasi-experimental	8	NCT-A, NCT-B, DST, BDS, LTT, SDT, ICT	Rifaximin ⁴	fMRL, ICT, MRS ⁵	20	Changes in ICT, improvement of 12% respect to baseline, indicating a better cognition
Bajaj <i>et al</i> [61], 2013	Quasi-experimental	8	NCT-A, NCT-B, DST, BDT, LTT	Rifaximin ⁴	Psychometry ³	20	Improvement in NCT-A time (11.8%), NCT-B time (11.8%), DST raw score (9.1%), BDT raw score (0.0%), LTT time (20.7%), LTT errors (39.8%), SDT time (12.3%) from basal values
Bajaj <i>et al</i> [67], 2011	Randomized, single-blinded	8	NCT-A, DST, BDT, ICT	Rifaximin/placebo ¹	Driving performance, psychometry scores	21/21	Decrease of 46.6% of total errors respect to baseline in rifaximin group ($P < 0.001$) ⁶ . Improvement in NCT-A 91% vs 61% (NNT: 4); NCT-B: 81% vs 33% (NNT: 2); and ICT lures: 76% vs 43% (NNT: 3) ⁷
Sidhu <i>et al</i> [59], 2015	Randomized, non-inferiority trial	12	NCT-A, FCT-A, DST, PCT, and BDT	Rifaximin/lactulose	Reversal of MHE	57/55	ITT analysis shows a reversal at 2 wk: lactulose 40.0% vs rifaximin 52.63% (NNT: 8). ITT analysis at 3 mo shows reversal in 69.1% and 73.7% of lactulose and rifaximin, (NNT: 22)
Goyal <i>et al</i> [62], 2017	Prospective cohort	24	NCT-A, FCT-A, DST, PCT, BDT	Previous intake of Rifaximin compared to lactulose ^{2,4}	Maintenance of remission for MHE	42/38	Still free of MHE: Rifaximin 42.8% vs lactulose 50.0% (NNT: 14)
Possible history of OHE							
Agrawal <i>et al</i> [24], 2011	Quasi-experimental	1	NCT, FCT, LTT	Clarithromycin, lansoprazole, tinidazole ^{3,5}	Psychometric scores ⁵	35	Improvement in 12.7%, 13.3%, and 18.7% respect to basal mean time in NCT, FCT and LTT, respectively
Zhang <i>et al</i> [27], 2015	Quasi-experimental	5	NCT-A, NCT-B, DST	Rifaximin 1 wk ^{3,4}	Reversal of MHE	26	After a week, reversal present in 11/26 (42.3%)
Sidhu <i>et al</i> [56], 2011	Double-blind, randomized	8	NCT-A/FCT-A, DST, PCT, BDT	Rifaximin/placebo	Reversal of MHE	49/45	Reversal at 2 wk: 57% vs 18% (NNT: 3) At 8 wk: Reversal of 75.5% vs 20% (NNT: 2)
Sharma <i>et al</i> [40], 2014	Randomized ²	8	NCT-A/FCT-A, DST and/ or CFF	LOLA/rifaximin/Probiotics/Placebo ⁴	Reversal of MHE ⁵	31/31/32/30	ITT analysis: Improvement in CFF values (Hz) from baseline in 11.42%, 6.5%, 8.68%, and 2.28%

¹Studies in which the inclusion criteria comprise patient with clinical history to the overt hepatic encephalopathy events.²Unblinded study.³Compliance to treatment was not measured in one or the different treatment groups.⁴Diet was not standardized according to the suggested treatment.⁵Secondary objectives within the study.⁶Analysis was performed within the same group (before-after treatment) despite the experimental design.

⁷Minimal hepatic encephalopathy reversion not measured. BDT: Block design test; CFF: Critical flicker frequency; DST: Digit symbol test; FCT: Figure connection test; FCT-A: Figure connection test A; ICT: Inhibitory Control Test; ITT: Intention to treat; LTT: Line tracing test; MHE: Minimal hepatic encephalopathy; NCT: Number connection test; NCT-A: Number connection test A; NCT-B: Number connection test B; NNT: Number Needed to Treat; OHE: Overt hepatic encephalopathy; PCT: Picture completion test; SDT: Serial dotting test.

by stimulating the growth and activity of the colon bacteria. The addition of insoluble fiber may potentiate the effects of disaccharides through acidification of the colonic lumen by the process of fermentation, which in turn, decreases the production of ammonia[42]. The increase in dietary fiber has been proposed as an alternative for the treatment of patients with MHE (Table 3); reversion of MHE has been reported in 50% of patients treated with symbiotics and fermentable fibers or simply fermentable fibers and in only 13% of patients treated with placebo[29].

Probiotics/symbiotics

The beneficial effects of the administration of probiotics and symbiotics on different variables related to MHE have been confirmed (Table 3). The mechanisms of action include displacement of gas-forming bacteria, inhibition of pathogenic bacteria adhesion, modulation of the immune response, and microbiota modification through the colonic acidification following fiber fermentation[43]. The colonization of the intestine by probiotics that compete against ammonia-producing microorganisms and the concomitant use of probiotics and prebiotics (symbiotics) may cause synergistic effects on the host by decreasing the colonic pH *via* fermentation and less colonization of ammonia-producing bacteria, resulting in decreased ammonemia[29].

Following a 60-d trial of consuming a probiotic yogurt, 70.58% of the patients with MHE reversed this condition, and none did in the control group. Despite having assessed treatment compliance in the probiotic yogurt group, this was not done in the control group nor were other dietary components controlled that could have affected the results[44]. The administration of VSL#3 led to reversion of MHE in 35% of patients and 10% in the placebo group after 3 mo of treatment[40]; after 8 wk of treatment, normalization of the CFF values were achieved in 8.68% of patients in the treatment group *vs* 2.28% in the placebo group[40].

The supplementation of symbiotics (*Pediococcus pentoseceus* 5-33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 32-77:1, *Lactobacillus paracasei* subspecies *paracasei* 19, and *Lactobacillus plantarum* 2592, and fermentable fiber; inulin, pectin, beta glucan, and resistant starch) for 1 mo decreased the mean ammonia 36.1% with respect to the mean basal concentrations, while treatment with fermentable fibers decreased this mean 34.7% in the same period; placebos only decreased this mean concentration in 3.14% [29]. Furthermore, when the basal values of endotoxins were considered in these three groups, a mean reduction was achieved in 24.7%, 38.89%, and 4.5%, respectively[29]. Similar results could be observed after 90 d of treatment with *Bifidobacterium longum* and fructooligosaccharides, where the mean decrease in ammonemia was 42.69% with respect to the basal concentration and 10.44% in the placebo group[45].

The importance of treating MHE underscores the possibility of avoiding a future OHE episode. In patients with liver cirrhosis without previous HE episodes and treated prophylactically with VSL#3 for a 3-mo period, the number needed to treat (NNT) for the group of patients with MHE was 5 *vs* 13 in those without MHE to avoid an OHE episode[46].

Non-absorbable disaccharides

In most of the studies on patients with MHE, the effects of lactulose have also been assessed (Table 4). The mechanisms of action of this synthetic disaccharide are mainly related to its cathartic effects, which allow for the reduction of intestinal transit, and therefore, the content of toxic compounds in its lumen and absorption. Along its colonic transit, lactulose is metabolized by bacteria, decreasing the colonic pH. This in turn, renders a hostile environment to urease-producing bacteria together with the increased growth of *Lactobacillae* and *Bifidobacteriae*, which reduce ammonia production in the colonic lumen and interfere with its absorption and that of other nitrogenous compounds produced in the intestine[45,47].

A 4-wk treatment with lactulose enables reversion of MHE in 54.2% of patients compared to 12% in the control group[48]; after 60 d of treatment, the reported reversion increased up to 69.5% in the lactulose group *vs* 21.4% in the placebo group in a per protocol analysis set[49]. Reversion after a 3-mo treatment with lactulose is estimated at 47.5% and 10% in the group receiving the placebo[39].

The treatment of MHE with lactulose also decreases the mean ammonia concentration an approximate 23.03%-32.25% after 1 mo of treatment and 28.66% with the concomitant use of probiotics and lactulose[48,50]. In another study where patients with MHE were followed for 2 mo, the mean decrease of ammonia was 22.1% considering the basal concentrations of the treated group; there was also an increase in 10.46% in the placebo group, $P < 0.001$ [51]. Treatment of lactulose for 3 mo achieved a decrease between 23% and 79% considering the basal ammonia concentrations, rendering an average decrease of 63.16 $\mu\text{mol/L}$ [49,52-54]. When the decrease was analyzed as a categoric variable, the improvement rate in the ammonia concentration in 14 patients was attested to in 6/7 of them (85.7%) when lactulose was administered *vs* 4/7 (57.4%) when patients were treated with lactose[55]. Another change observed after administration of lactulose in patients suffering from MHE has been the decrease in mean basal concentrations of inflammatory factors such as tumor necrosis factor alpha (17.29%), IL-6 (29.54%), IL-18 (32.14%), and endotoxins (36.76%) after a 3-mo treatment[52].

After the use of lactulose for 3 mo, positive changes in some variables related to sleeping such as total sleeping time, sleep efficiency, sleep latency, awake time, and latency rapid eye movement were found[54]. According to some tools that measure QOL such as the sickness impact profile, there is improvement in the overall score and within each of the categories after lactulose administration; however, the study does not describe if any of the patients had alterations in their QOL at the time of being included in the study[49,56].

When endpoints such as the prevention of an OHE episode were considered, patients with liver cirrhosis and no previous HE episode who were treated prophylactically with lactulose for a year showed a decreased incidence; however, the impact of the treatment was greater in those having MHE (NNT in no MHE patients: 50; NNT in MHE patients: 5)[57].

Certain characteristics of patients with MHE lead to lack of response to lactulose treatment. These include hyponatremia, which is prevalent among 50% of the non-responders, and a high basal ammonia concentration[58].

Some alterations that may be detected at the beginning of the treatment with lactulose are diarrhea, flatulence, abdominal bloating, distaste for lactulose, and nausea[11,48,55,59,60]. Diarrhea and flatulence may be reduced after adjusting the lactulose dose[60].

Non-absorbable antibiotics

Rifaximin is a non-absorbable antibiotic that modifies the abundance of bacteria and the intestinal bacterial metabolism. The administration of rifaximin in patients with MHE (Table 5) improves consciousness and decreases the degree of endotoxemia[61]. Rifaximin further reduces ammonemia and improves the psychometric tests more than non-absorbable disaccharides[59].

Use of rifaximin for 2 and 12 wk led to reversion of HE in 52.63% and 73.7%, respectively, while the group treated with lactulose during the same time period reverted it in 40.0% and 69.1% of cases[39]. Similar results were reported with rifaximin as a therapy in a different population of patients with MHE after 2 wk of follow-up. Reversion was reached in 57% of the patients, and when the follow-up was extended to 8 wk, reversion was observed in 75.5%. The group without this treatment reverted HE in 18% and 20% of the patients after 2 and 8 wk, respectively[56]. Response to an 8-wk treatment according to the normalization of the CFF values happened in 6.5% of the patients who underwent treatment *vs* 2.28% in patients included in the placebo group[40].

In a study including subjects with SIBO and MHE, a reversion was found in 42.3% of these patients after a week of rifaximin treatment; however, this result was not contrasted against a control group[27]. A reduction in the mean ammonemia of 24.22% with respect to the basal concentrations was found in a population with similar characteristics, while in patients with MHE and no SIBO there was a reversion in 18.5% after a week of treatment[27]. In yet another study in subjects where the SIBO status was not specified, ammonemia following an 8-wk treatment with rifaximin decreased 7% [61]. A quantitative improvement in terms of scores for QOL were also observed in patients with MHE treated with rifaximin[49,56].

Some studies that evaluated specific endpoints following the suspension of rifaximin and lactulose in patients originally treated for MHE did not find a difference on the rate of OHE development (7.14% *vs* 7.89%)[56,59,62].

Until now, the use of rifaximin has been associated with epigastric discomfort and vomiting in a few patients[56].

DISCUSSION

Prevention and treatment of MHE have been the subjects of many clinical trials. However, the lack of a standard of reference for its diagnosis, the impossibility of observing the impact of a simple maneuver over the reversion of MHE or surrogate variables, and the inclusion of multiple endpoint variables to evaluate the effects of these therapies represent challenges for their overall analysis[63]. Thus, result interpretation of each one of the studies should consider the diagnostic tool that was used, the heterogeneity of the patients regarding their demographic data, the level of schooling, history of previous decompensation, previous episodes of encephalopathy, the hepatic functional reserve, the dietary plan or the indication of concurrent treatments accompanying the experimental treatment, as well as the risk factors that predispose to MHE, such as hyponatremia, sarcopenia, hyperammonemia, the presence of SIBO or dysbiosis, because each one of these factors may potentially modify the novel treatment outcome[7,19,21,23,58].

Regarding the outcome, the assessment of the MHE reversion or the incidence of OHE, when performed through standardized tests, may report clinical utility. However, when results are referred as surrogate variables, such as the improvement in raw values of some psychometric tests, the decrease in blood ammonia concentrations, the changes in the prevalence of SIBO or qualitative data on microbiota in patients with MHE, the real impact on these variables are difficult to interpret. To date, few studies include outcomes related to changes in QOL and mortality.

CONCLUSION

There are currently different alternatives for the treatment of MHE. Prevention should probably be based on diets that provide adequate energy, protein, dietary fiber, and food sources for probiotics to enhance their therapeutic potential without causing the side effects of pharmacological therapies and avoiding the development of sarcopenia. The treatment for the reversion of MHE and its secondary prevention should be tailored for each individual and use pharmacological options of proven efficacy such as lactulose or rifaximin. The implementation of randomized clinical trials that establish the optimal duration of the treatment and its impact on the QOL and job performance as well as the analysis of the cost-benefit of every treatment for MHE are warranted.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Susan Drier Jonas Sorgi and Carole Bernard by support in the English edition and style correction. Marlene López thanks the Doctor's Program in Health Sciences from the Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), and the National Council of Science and Technology (CONACyT), for the scholarship received.

REFERENCES

- 1 **Amodio P**, Campagna F, Olianias S, Iannizzi P, Mapelli D, Penzo M, Angeli P, Gatta A. Detection of minimal hepatic encephalopathy: normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol* 2008; **49**: 346-353 [PMID: 18602716 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.04.022]
- 2 **Romero Gómez M**, Córdoba J, Jover R, del Olmo J, Fernández A, Flaviá M, Compañy L, Poveda MJ, Felipo V; Red Nacional de Investigación en Encefalopatía Hepática. [Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy]. *Med Clin (Barc)* 2006; **127**: 246-249 [PMID: 16942726 DOI: 10.1157/13091264]
- 3 **Weissenborn K**, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; **34**: 768-773 [PMID: 11434627 DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00026-5]
- 4 **Sharma P**, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007; **47**: 67-73 [PMID: 17459511 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.022]
- 5 **Romero-Gómez M**, Córdoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramírez M, Rey R, de Madaria E, Montoliu C, Nuñez D, Flavia M, Compañy L, Rodrigo JM, Felipo V. Value of the critical flicker frequency in

- patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; **45**: 879-885 [PMID: 17393525 DOI: 10.1002/hep.21586]
- 6 **Mina A**, Moran S, Ortiz-Olvera N, Mera R, Uribe M. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res* 2014; **44**: E92-E99 [PMID: 24033755 DOI: 10.1111/hepr.12227]
 - 7 **Merli M**, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, Lattanzi B, Riggio O. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis* 2013; **28**: 281-284 [PMID: 23224378 DOI: 10.1007/s11011-012-9365-z]
 - 8 **Duarte-Rojo A**, Estradas J, Hernández-Ramos R, Ponce-de-León S, Córdoba J, Torre A. Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2011; **56**: 3014-3023 [PMID: 21461913 DOI: 10.1007/s10620-011-1684-0]
 - 9 **Sharma P**, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; **27**: 1329-1335 [PMID: 22606978 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07186.x]
 - 10 **Les I**, Doval E, García-Martínez R, Planas M, Cárdenas G, Gómez P, Flavià M, Jacas C, Mínguez B, Vergara M, Soriano G, Vila C, Esteban R, Córdoba J. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 1081-1088 [PMID: 21326220 DOI: 10.1038/ajg.2011.9]
 - 11 **Sharma BC**, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; **137**: 885-891. e1 [PMID: 19501587 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.056]
 - 12 **Hartmann IJ**, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, Schalm SW. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 2029-2034 [PMID: 10950053 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02265.x]
 - 13 **Bajaj JS**, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Gibson DP, Hoffmann RG, Stravitz RT, Heuman DM, Sterling RK, Shiffman M, Topaz A, Boyett S, Bell D, Sanyal AJ. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009; **50**: 1175-1183 [PMID: 19670416 DOI: 10.1002/hep.23128]
 - 14 **Bajaj JS**, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012; **55**: 1164-1171 [PMID: 22135042 DOI: 10.1002/hep.25507]
 - 15 **Ortiz M**, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005; **42** Suppl: S45-S53 [PMID: 15777572 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.028]
 - 16 **Rose CF**, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, Vilstrup H, Jalan R. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020; **73**: 1526-1547 [PMID: 33097308 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.013]
 - 17 **Han W**, Zhang H, Han Y, Duan Z. Cognition-tracking-based strategies for diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2020; **35**: 869-881 [PMID: 32495311 DOI: 10.1007/s11011-020-00539-w]
 - 18 **Lockwood AH**, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; **11**: 337-341 [PMID: 1997506 DOI: 10.1038/jcbfm.1991.67]
 - 19 **Sharma P**, Sharma BC. Predictors of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol* 2010; **16**: 181-187 [PMID: 20616413 DOI: 10.4103/1319-3767.65189]
 - 20 **Schulz C**, Schütte K, Reisener N, Voss J, Malfertheiner P. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; **25**: 191-195 [PMID: 27308650 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.252.hpy]
 - 21 **Hanai T**, Shiraki M, Watanabe S, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriaki H, Shimizu M. Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2017; **47**: 1359-1367 [PMID: 28199774 DOI: 10.1111/hepr.12873]
 - 22 **Zhang Y**, Feng Y, Cao B, Tian Q. The effect of small intestinal bacterial overgrowth on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Arch Med Sci* 2016; **12**: 592-596 [PMID: 27279853 DOI: 10.5114/aoms.2015.55675]
 - 23 **Nardelli S**, Lattanzi B, Merli M, Farcomeni A, Gioia S, Ridola L, Riggio O. Muscle Alterations Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatology* 2019; **70**: 1704-1713 [PMID: 31038758 DOI: 10.1002/hep.30692]
 - 24 **Agrawal A**, Gupta A, Chandra M, Koowar S. Role of *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of minimal hepatic encephalopathy and effect of its eradication. *Indian J Gastroenterol* 2011; **30**: 29-32 [PMID: 21416318 DOI: 10.1007/s12664-011-0087-7]
 - 25 **Gupta A**, Dhiman RK, Kumari S, Rana S, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010; **53**: 849-855 [PMID: 20675008 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.017]
 - 26 **Lunia MK**, Sharma BC, Sachdeva S. Small intestinal bacterial overgrowth and delayed orocecal

- transit time in patients with cirrhosis and low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatol Int* 2013; **7**: 268-273 [PMID: 26201641 DOI: 10.1007/s12072-012-9360-9]
- 27 **Zhang Y**, Feng Y, Cao B, Tian Q. Effects of SIBO and rifaximin therapy on MHE caused by hepatic cirrhosis. *Int J Clin Exp Med* 2015; **8**: 2954-2957 [PMID: 25932262]
- 28 **Bajaj JS**, Torre A, Fagan A, Rojas LM, Gavis E, De Leon O, Fuchs M, Escalona NI, White MB, Sikaroodi M, Gillevet PM. Gut microbiota are associated with minimal hepatic encephalopathy (MHE) in cirrhosis regardless of country of origin. *Gastroenterology* 2020; **158**: S-1352 [DOI: 10.1016/S0016-5085(20)34051-8]
- 29 **Liu Q**, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; **39**: 1441-1449 [PMID: 15122774 DOI: 10.1002/hep.20194]
- 30 **Shawcross DL**, Wright G, Olde Damink SW, Jalan R. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007; **22**: 125-138 [PMID: 17260161 DOI: 10.1007/s11011-006-9042-1]
- 31 **Li W**, Li N, Wang R, Li Q, Wu H. Interferon gamma, interleukin-6, and -17a levels were correlated with minimal hepatic encephalopathy in HBV patients. *Hepatol Int* 2015; **9**: 218-223 [PMID: 25794550 DOI: 10.1007/s12072-015-9610-8]
- 32 **Montoliu C**, Piedrafita B, Serra MA, del Olmo JA, Urios A, Rodrigo JM, Felipe V. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol* 2009; **43**: 272-279 [PMID: 18562979 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31815e7158]
- 33 **Maharshi S**, Sharma BC, Sachdeva S, Srivastava S, Sharma P. Efficacy of Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; **14**: 454-460. quiz e33 [PMID: 26453952 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.09.028]
- 34 **Bajaj JS**, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, Puri P, Sterling RK, Luketic V, Stravitz RT, Siddiqui MS, Fuchs M, Thacker LR, Wade JB, Daita K, Sistrun S, White MB, Noble NA, Thorpe C, Kakiyama G, Pandak WM, Sikaroodi M, Gillevet PM. Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; **39**: 1113-1125 [PMID: 24628464 DOI: 10.1111/apt.12695]
- 35 **Egberts EH**, Schomerus H, Hamster W, Jürgens P. Branched chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. A double-blind placebo-controlled crossover study. *Gastroenterology* 1985; **88**: 887-895 [PMID: 3882509 DOI: 10.1016/s0016-5085(85)80004-4]
- 36 **Ndraha S**, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones* 2011; **43**: 18-22 [PMID: 21339541]
- 37 **Kato A**, Tanaka H, Kawaguchi T, Kanazawa H, Iwasa M, Sakaide I, Moriwaki H, Murawaki Y, Suzuki K, Okita K. Nutritional management contributes to improvement in minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with liver cirrhosis: A preliminary, prospective, open-label study. *Hepatol Res* 2013; **43**: 452-458 [PMID: 22994429 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01092.x]
- 38 **Chatauret N**, Butterworth RF. Effects of liver failure on inter-organ trafficking of ammonia: implications for the treatment of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; **19**: S219-S223 [DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03648.x]
- 39 **Mittal VV**, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; **23**: 725-732 [PMID: 21646910 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834696f5]
- 40 **Sharma K**, Pant S, Misra S, Dwivedi M, Misra A, Narang S, Tewari R, Bhadoria AS. Effect of rifaximin, probiotics, and L-ornithine L-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol* 2014; **20**: 225-232 [PMID: 25038208 DOI: 10.4103/1319-3767.136975]
- 41 **Kircheis G**, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Görtelmeyer R, Hendricks R, Krüger B, Kuklinski B, Meister H, Otto HJ, Rink C, Rösch W, Stauch S. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997; **25**: 1351-1360 [PMID: 9185752 DOI: 10.1002/hep.510250609]
- 42 **Douglas LC**, Sanders ME. Probiotics and prebiotics in dietetics practice. *J Am Diet Assoc* 2008; **108**: 510-521 [PMID: 18313433 DOI: 10.1016/j.jada.2007.12.009]
- 43 **Rai R**, Saraswat VA, Dhiman RK. Gut microbiota: its role in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015; **5**: S29-S36 [PMID: 26041954 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.12.003]
- 44 **Bajaj JS**, Saecian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, Pleuss JA, Krakower G, Hoffmann RG, Binion DG. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 1707-1715 [PMID: 18691193 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01861.x]
- 45 **Malaguarnera M**, Greco F, Barone G, Gargante MP, Malaguarnera M, Toscano MA. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2007; **52**: 3259-3265 [PMID: 17393330 DOI: 10.1007/s10620-006-9687-y]
- 46 **Lunia MK**, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*

- 2014; **12**: 1003-8. e1 [PMID: 24246768 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.006]
- 47 **Prasad S**, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; **45**: 549-559 [PMID: 17326150 DOI: 10.1002/hep.21533]
- 48 **Ziada DH**, Soliman HH, El Yamany SA, Hamisa MF, Hasan AM. Can Lactobacillus acidophilus improve minimal hepatic encephalopathy? *Arab J Gastroenterol* 2013; **14**: 116-122 [PMID: 24206740 DOI: 10.1016/j.ajg.2013.08.002]
- 49 **Wang JY**, Bajaj JS, Wang JB, Shang J, Zhou XM, Guo XL, Zhu X, Meng LN, Jiang HX, Mi YQ, Xu JM, Yang JH, Wang BS, Zhang NP. Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: A multicenter, randomized controlled trial. *J Dig Dis* 2019; **20**: 547-556 [PMID: 31448533 DOI: 10.1111/1751-2980.12816]
- 50 **Sharma P**, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; **20**: 506-511 [PMID: 18467909 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f3e6f5]
- 51 **Dhiman RK**, Sawhney MS, Chawla YK, Das G, Ram S, Dilawari JB. Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2000; **45**: 1549-1552 [PMID: 11007104 DOI: 10.1023/a:1005556826152]
- 52 **Jain L**, Sharma BC, Srivastava S, Puri SK, Sharma P, Sarin S. Serum endotoxin, inflammatory mediators, and magnetic resonance spectroscopy before and after treatment in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; **28**: 1187-1193 [PMID: 23425082 DOI: 10.1111/jgh.12160]
- 53 **Singh J**, Sharma BC, Maharshi S, Puri V, Srivastava S. Spectral electroencephalogram in liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; **31**: 1203-1209 [PMID: 26716736 DOI: 10.1111/jgh.13283]
- 54 **Singh J**, Sharma BC, Puri V, Sachdeva S, Srivastava S. Sleep disturbances in patients of liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. *Metab Brain Dis* 2017; **32**: 595-605 [PMID: 28070704 DOI: 10.1007/s11011-016-9944-5]
- 55 **Horsmans Y**, Solbreux PM, Daenens C, Desager JP, Geubel AP. Lactulose improves psychometric testing in cirrhotic patients with subclinical encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; **11**: 165-170 [PMID: 9042989 DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.118289000.x]
- 56 **Sidhu SS**, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 307-316 [PMID: 21157444 DOI: 10.1038/ajg.2010.455]
- 57 **Agrawal A**, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 1043-1050 [PMID: 22710579 DOI: 10.1038/ajg.2012.113]
- 58 **Sharma P**, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009; **29**: 1365-1371 [PMID: 19555401 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02067.x]
- 59 **Sidhu SS**, Goyal O, Parker RA, Kishore H, Sood A. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2016; **36**: 378-385 [PMID: 26201713 DOI: 10.1111/liv.12921]
- 60 **Morgan MY**, Alonso M, Stanger LC. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. A randomised, cross-over study. *J Hepatol* 1989; **8**: 208-217 [PMID: 2654285 DOI: 10.1016/0168-8278(89)90009-3]
- 61 **Bajaj JS**, Heuman DM, Sanyal AJ, Hylemon PB, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Ridlon JM, Daita K, Monteith P, Noble NA, White MB, Fisher A, Sikaroodi M, Rangwala H, Gillevet PM. Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; **8**: e60042 [PMID: 23565181 DOI: 10.1371/journal.pone.0060042]
- 62 **Goyal O**, Sidhu SS, Kishore H. Minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis- how long to treat? *Ann Hepatol* 2017; **16**: 115-122 [PMID: 28051800 DOI: 10.5604/16652681.1226822]
- 63 **Saab S**, Suraweera D, Au J, Saab EG, Alper TS, Tong MJ. Probiotics are helpful in hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 2016; **36**: 986-993 [PMID: 26561214 DOI: 10.1111/liv.13005]
- 64 **Malaguarnera M**, Gargante MP, Cristaldi E, Vacante M, Risino C, Cammalleri L, Pennisi G, Rampello L. Acetyl-L-carnitine treatment in minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2008; **53**: 3018-3025 [PMID: 18357530 DOI: 10.1007/s10620-008-0238-6]
- 65 **Dhiman RK**, Rana B, Agrawal S, Garg A, Chopra M, Thumbaru KK, Khattri A, Malhotra S, Duseja A, Chawla YK. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2014; **147**: 1327-1337. e3 [PMID: 25450083 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.031]
- 66 **Ahluwalia V**, Wade JB, Heuman DM, Hammeke TA, Sanyal AJ, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic V, Siddiqui MS, Puri P, Fuchs M, Lennon MJ, Kraft KA, Gilles H, White MB, Noble NA, Bajaj JS. Enhancement of functional connectivity, working memory and inhibitory control on multi-modal brain MR imaging with Rifaximin in Cirrhosis: implications for the gut-liver-brain axis. *Metab Brain Dis* 2014; **29**: 1017-1025 [PMID: 24590688 DOI: 10.1007/s11011-014-9507-6]
- 67 **Bajaj JS**, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Sacian K, Wegelin JA, Hafcezzullah M, Bell DE, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Luketic V, Sanyal AJ. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*

Moran S *et al.* Minimal hepatic encephalopathy

2011; **140**: 478-487. e1 [PMID: 20849805 DOI: [10.1053/j.gastro.2010.08.061](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.08.061)]

ORIGINAL ARTICLE

Nutritional status and incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated liver cirrhosis

Marlene López-Sánchez,^a Aleida Bautista-Santos,^b María del Pilar Milke-García,^c Aldo Allende-López,^a Rosalba Moreno-Alcántar,^b and Segundo Morán^{a,*}

^aLaboratory of Hepatology Research, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexico City, Mexico

^bGastroenterology Service, Instituto Mexicano del Seguro Social Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexico City, Mexico

^cHemato-Oncology Department, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

Received for publication February 20, 2024; accepted November 7, 2024 (ARCMED-D-24-00161).

Background. Malnutrition in patients with liver cirrhosis (LC) and/or hepatocellular carcinoma (HCC) has been associated with adverse outcomes. However, there is little information on the incidence of HCC during the compensated phase of LC in relation to the nutritional status.

Aim. To evaluate the association between the incidence of HCC in compensated LC and their nutritional status.

Methods. Patients with compensated liver cirrhosis with no previous history of ascites, hepatic encephalopathy, or variceal bleeding attending the Gastroenterology outpatient service at Centro Médico Nacional Siglo XXI were included in a prospective cohort. Clinical and nutritional parameters were collected, including the Royal Free Hospital Subjective Global Assessment (RFH-SGA) as an indicator of protein-calorie malnutrition and the triceps skinfold thickness, which classified patients as having *normal* subcutaneous adipose tissue (SAT), *above average* SAT, and *below average* SAT. Follow-up was censored at the time of HCC diagnosis or LC decompensation.

Results. About 31/187 (16.0 %) and 22/187 (11.8 %) patients were categorized as having above- or below-average SAT at baseline, respectively. 10/187 patients (5.3 %) developed HCC during the compensated phase of LC at a median of 22 months (IQR: 10.0–36.75). A higher risk of HCC was observed in subjects below average SAT (HR: 4.064, CI 95 %: 1.012–16.317, $p = 0.048$). After adjusting the Cox models for age and α -fetoprotein at baseline, the statistical significance of the association between SAT and HCC was not modified.

Conclusion. These results suggest that decreased SAT may precede the diagnosis of HCC in compensated LC. © 2024 Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Published by Elsevier Inc. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Nutritional assessment, Compensated liver cirrhosis.

Introduction

The prognosis of liver cirrhosis (LC) is affected by an overlapping hepatocellular carcinoma (HCC). While the median survival of patients with compensated LC is estimated

to be 115 months (CI 95 %: 95–135) (1), patients with Child-Pugh A and HCC who underwent radiofrequency ablation in one study had a median survival of 50 months (CI 95 %: 44–60) (2). In another study including patients who developed HCC during the compensated phase of LC, the risk of presenting a decompensation episode increased both in patients with (HR: 3.1, CI 95 %: 1.3–6.1) and without esophageal varices (HR: 2.9, CI 95 %: 1.1–9.8) (3).

According to different diagnostic methods, 83–100 % of the patients with advanced LC may be undernourished,

Address reprint requests to: Segundo Morán, Laboratory of Gastro-Hepatology Research, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Mexico City 06720, Mexico; E-mail: segundomorán@hotmail.com

while 33–70 % are identified as such in the compensated phase of the disease (4). Undernutrition has been associated with the clinical decompensation of LC (RR:2.42, CI 95 %:1.43–4.10, $p = 0.001$) (5,6), mortality (HR: 2.18, CI 95 %: 1.25–3.80, 0.006/HR: 1.98, CI 95 %: 1.55–2.53, $p < 0.001$) (7,8); and a higher incidence of infection, tracheostomy, increased length of stay in the intensive care unit and hospitalization and mortality in the post-transplant period (9–11). Previous reports have identified sarcopenia as a prognostic factor for LC (HR: 2.18, CI 95 %: 1.25–3.80, 0.006 /HR: 1.98, 1.55–2.53, $p < 0.001$) (6–8), sarcopenic obesity (HR: 1.72, CI 95 %: 1.30–2.28, $p < 0.001$) (8), and myosteatosis (HR: 1.45, CI 95 %:1.13–1.85, $p = 0.003$) (8) in both the pre- and post-transplant phases (10,11); however, the development of HCC was not considered an endpoint in these publications. Once HCC has been diagnosed, the patient's nutritional status has been reported to affect several outcomes; thus, the linear decrease in subcutaneous adipose tissue (SAT) is associated with a higher mortality rate (12–15).

Due to metabolic and fluid balance abnormalities in patients with LC, which affect the assessment of the nutritional status by conventional methods and considering the need to detect protein-calorie malnutrition (PCM), reflective measurement models, such as the Royal Free Hospital- Subjective Global Assessment (RFH-SGA) have been developed (16). The abnormal values for the mid-arm muscle circumference (MAMC) and the triceps skinfold (TSF) thickness, which reflect muscle and fat mass, respectively, are also valid in this patient population (16,17).

Incidence rates of HCC in compensated cirrhosis without prior clinical decompensation range from 3.03–38.2 % (18–23). However, the relationship between nutritional status during the compensated phase and the development of HCC remains unknown. Therefore, the aim of this study was to evaluate the association between nutritional status (especially considering SAT) and the incidence of HCC in compensated cirrhosis. This study hypothesizes the varying risk of HCC according to above or below-average SAT, low MAMC, or a diagnosis of malnutrition as assessed by the RFH-SGA.

Materials and methods

Population

Consecutive outpatients with compensated LC (age >18 years) diagnosed by liver biopsy or through clinical, biochemical, or endoscopic findings without variceal bleeding, ascites, encephalopathy, or previous diagnosis of HCC were included. These patients attended the Gastroenterology Service at Centro Medico Nacional Siglo XXI from January 1, 2017–March 20, 2022, with a minimum follow-up of two years. Patients excluded from the study were

those who consumed alcohol or used narcotics six weeks before their inclusion, patients with alcoholic LC and those with previous or current episodes of overt hepatic encephalopathy (OHE) or minimal hepatic encephalopathy (MHE) assessed by the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES); those with ascites, variceal bleeding, or jaundice; previous neurological diseases other than hepatic encephalopathy (HE); patients undergoing psychotropic treatment or those receiving prophylactic treatment for HE with non-absorbable disaccharides or antibiotics; recent antibiotic use (<1 month); chronic kidney disease or elevated serum creatinine (>1.5 mg/dL); untreated visual impairment or illiteracy that might preclude the use of psychometric tests to diagnose MHE. All patients included were part of a prospective cohort study to assess the incidence of MHE; however, their records were used for this study as part of a secondary data analysis. This study was approved by the Ethics Committee of the Instituto Mexicano del Seguro Social (R-2023-3601-246).

Nutritional status

Nutritional status was assessed using the RFH-SGA tool (16), which considers body mass index (BMI) adjusted for dry weight, muscle wasting assessed by MAMC, and calorie count classified as negligible, inadequate, or adequate. Finally, clinical variables contribute to the subjective recategorization of the patient's nutritional status as adequately nourished, mildly or moderately malnourished, and severely malnourished. Patients with muscle wasting were identified if the MAMC was below the fifth percentile for age and sex in the Mexican population. Based on TSF thickness measurements, patients were classified as having a) normal subcutaneous adipose tissue (SAT) (15th–75th percentile); b) above average SAT (>75th percentile); c) below average SAT (<15th percentile). TSF thickness was measured in triplicate with a Lange Skinfold caliper (Beta Technology, US) on the non-dominant arm, with the patient standing and relaxed, and the average was calculated.

Chronometric variables

Information on the characteristics associated with the development of HCC, such as age at baseline and the duration of LC, were recorded (24).

Clinical variables

In addition to patient sex, stratification variables such as the functional classification of LC according to the Child-Pugh (CP) score into categories A (5,6), B (7–9), or C (10–15), and the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score and the MELD-Na (with addition of sodium) score, categorized as <9 or 9–19, were recorded (25–27). Edema, esophageal varices, and the etiology of LC were

also considered. All causes of chronic liver disease were included, except for excessive alcohol consumption. For statistical purposes, the etiology of LC was classified as viral (hepatitis B or C virus) or other causes (metabolic-associated fatty liver disease [MAFLD], autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, and cryptogenic). Platelet count and α -fetoprotein were also considered (25–27).

Comorbidities and medical treatment

Diabetes mellitus and hypertension, as well as medical prescription of propranolol, spironolactone, furosemide, or other diuretics at the time of enrollment, were also considered.

Variables associated with nutritional status

Information on variables that may reflect nutritional status, such as handgrip strength (HGS), or that may affect nutritional status were considered. These included protein intake (g/kg of dry weight/d), energy intake (kcal/kg of dry weight/d), carbohydrate, fat, and energy intake related to resting energy expenditure, and the RFH-SGA criteria for adequacy of caloric intake expressed as a percentage of energy expenditure calculated according to individual requirements (intake 90–110 %, less than 90 %, or greater than 110 % of the requirement). Fiber intake (g/d), sodium intake (mg/d), and finally, vitamin, mineral, and protein supplementation were also considered.

The information used to calculate these variables was collected from the patient using a 24 h dietary recall starting the day before enrollment in the study. Of note, all enrolled patients received nutritional counseling at baseline and during follow-up, according to current guidelines (28).

Baseline weight loss was self-reported and categorized into two groups: a) no weight loss or weight loss <10 % within the previous six months, and b) weight loss >10 % or more within the same period. During follow-up, weight loss was measured continuously, using dry weight in cases of edema (16).

Outcomes

During the follow-up, patients were monitored by ultrasound every six months. The interpretation was according to the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS), which reflects the relative probability of HCC. However, the definitive diagnosis of HCC was established by magnetic resonance imaging (MRI) or by computed tomography (CT) if MRI was contraindicated.

Censorship

According to the aim of the study, which focused on identifying the incidence of HCC during the compensated phase

of LC, participants were censored at the first episode of clinical decompensation (ascites, HE, variceal bleeding). Data collected in the main prospective study allowed the detection of the first episode of decompensation, and ultrasound imaging contributed to the detection of the first case of ascites.

Statistical analysis

Kaplan-Meier analysis was used to evaluate the relationship between the nutritional status categories and the development of HCC, using the Wilcoxon or log-rank test together with Cox proportional hazards regression. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Statistical analysis was performed with SPSS software (IBM, Armonk, New York), version 24. In this study, we also conducted a statistical power analysis to ensure the adequacy of the sample to detect significant associations between the variables studied, especially in the context of the Cox regression model. For this purpose, we used the statsmodels open-source Python library.

Results

Baseline state

A total of 197 subjects were enrolled in the study; however, 10 participants did not have a second assessment (Fig. 1). The median age of the 187 participants included in the analysis was 58 years (IQR: 50–63) (24.6 % men and 75.4 % women), along with other baseline characteristics related to the development of HCC (Table 1).

Based on the assessment of PCM and fat mass according to the RFH-SGA, differences were observed in sex, age, etiology, and baseline alpha-fetoprotein on SAT (Table 2). Regarding the body protein compartment (MAMC <5th percentile: 10/187, 5.3 %), differences were found for sex (men: 70.0 % [7/10] vs. women: 22.0 % [39/177], $p = 0.002$), age (49 years, [IQR: 39–58] vs. 58 years, [IQR: 51–63], $p = 0.014$), and Child-Pugh (CP) category (CP-B: 30.0 % [3/10] vs. 6.8 % [12/177], $p = 0.036$) were found.

Most of the dietary intake variables related to undernourishment parameters in the RFH-SGA were statistically different (Table 3). When considering the TSF thickness categories, differences were observed in the percentage of patients with a loss ≥ 10 % in weight loss and HGS (Table 3).

HCC incidence

The incidence of HCC was 5.3 % (10/187) over a median follow-up of 22 months (IQR: 10–37), while 37/187 (19.8 %) patients developed one episode of decompensation (censorship).

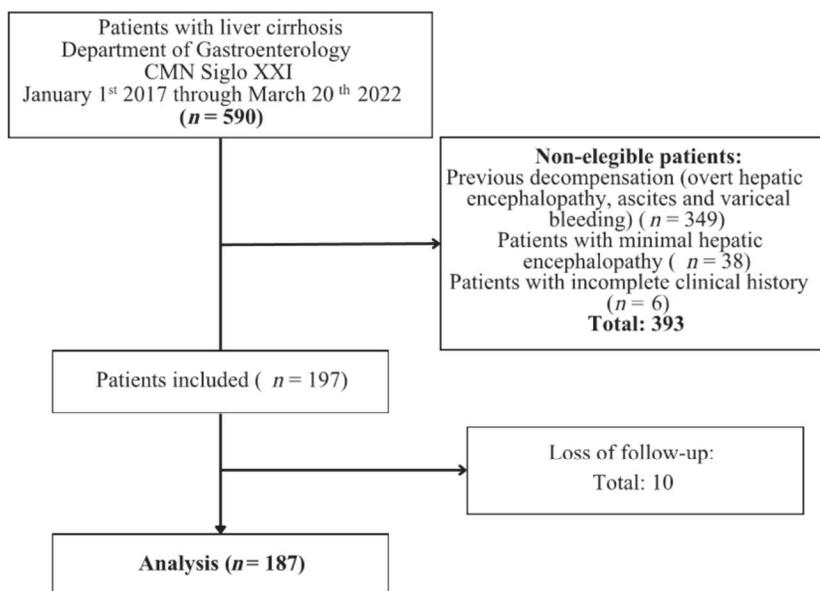


Fig. 1. Inclusion chart.

The Kaplan-Meier analysis showed no differences in the incidence of HCC between the RFH-SGA ($p = 0.794$) (Fig. 2A) and MAMC ($p = 0.661$) (Fig. 2B) groups. When considering SAT as normal, above average, or below average, a higher incidence of HCC was found in patients with lower SAT ($p = 0.017$) (Fig. 2C).

Fig. 3 shows the risk of HCC according to SAT classification (HR: 4.064, CI 95 %: 1.012–16.317, $p = 0.048$ for below average SAT) in an unadjusted model. Table 4 shows the adjusted models for the different SAT categories, based on characteristics whose distribution differed between these categories (models adjusted for sex [of the 10 patients who developed HCC, nine were female], age, etiology of LC [of the 10 patients with HCC, nine had viral hepatitis and one had primary biliary cholangitis], α -fetoprotein, weight loss, and HGS).

HCC diagnostic stage

Of the 10 subjects with HCC, the tumor measured <2 cm in 5/10 (50.0 %) of them (Barcelona 0), while the tumor measured between 2–3 cm in 4/10 (40.0 %) (Barcelona A). One patient (1/10, 10 %) missed the half-yearly assessments but was staged as Barcelona C category, still in the compensated phase of LC.

Nutritional status and changes during follow-up

Nutritional assessment was possible in 80 patients with more than one visit before the diagnosis of HCC. A higher incidence of HCC was found in patients with muscle wasting (1/3 [33.3 %] vs. 5/77 [6.5 %], $p = 0.211$). The incidence of HCC was much higher in patients with below average SAT (33.3 % [3/9]) than in those with normal fat mass (5.5 % [3/55]) or above average SAT (0/16 [0.0 %], $p = 0.006$). During follow-up, subjects who developed HCC had a median weight loss of -1.88 kg (IQR: -2.10 to -1.00), while those who did not develop HCC had a weight loss of -0.25 kg (IQR: -1.40 to 1.40 , $p = 0.079$).

Discussion

To our knowledge, this study is the first to investigate the association between nutritional status, specifically SAT, and the development of HCC in patients with compensated LC. We found that patients with below average SAT had a significantly higher risk of developing HCC (HR: 4.064, CI 95 %: 1.012–16.317). The incidence of 5.3 % of HCC in the sample, composed mainly of subjects with viral etiology (67.4 %), is consistent with the reported inci-

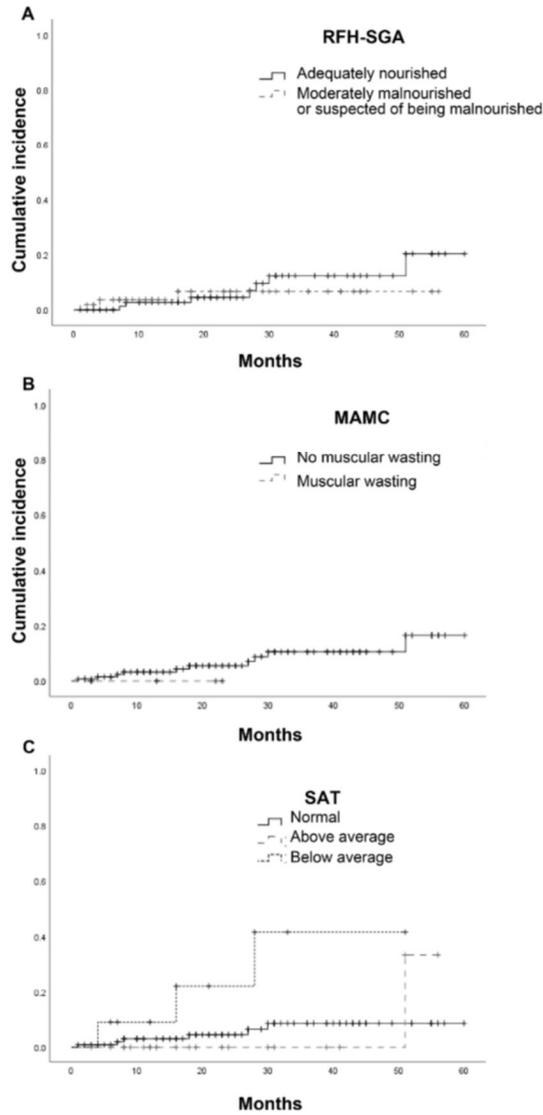


Fig. 2. Kaplan-Meier analysis: incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) considering nutritional status assessed by A. Royal Free Hospital-Subjective Global Assessment (RFH-SGA) (Wilcoxon's generalized test, $p = 0.794$), B. Mid arm muscular circumference (MAMC) (log-rank test, $p = 0.661$), and C. Subcutaneous adipose tissue (SAT) (Wilcoxon's generalized test, $p = 0.017$).

Table 1. Basal characteristics of the studied population and associations with the development of hepatocellular carcinoma.

Variable	Total (N = 187)	No HCC (N = 177) 177/187 (94.7 %)	HCC (N = 10) 10/87 (5.3 %)
Sex ^a			
Male	46 (24.4)	45 (25.4)	1 (10.0)
Female	141 (75.6)	132 (74.6)	9 (90.0)
Age (years) ^b	58 (50–63)	57 (50–63)	59 (57–65)
LC evolution (years) ^b	3 (1–6)	3 (1–6)	3 (2–6)
Etiology ^a			
Viral	126 (67.4)	117 (66.1)	9 (90.0)
Other causes	61 (32.6)	60 (33.9)	1 (10.0)
Esophageal varices ^a	123 (65.8)	116 (65.5)	7 (70.0)
Edema ^a	44 (23.5)	43 (24.3)	1 (10.0)
Functional classification			
Child-Pugh class ^a			
A	172 (92.0)	162 (91.5)	10 (100)
B	15 (8.0)	15 (8.5)	0 (0)
MELD score ^a			
<9	113 (60.4)	108 (61.0)	5 (50.0)
10–19	74 (39.6)	69 (39.0)	5 (50.0)
MELD-Na score ^a			
<9	90 (48.1)	85 (48.0)	5 (50.0)
10–19	97 (51.9)	92 (52.0)	5 (50.0)
Platelet count (x 10 ⁹ /L) ^b	99 (77.0–145.0)	99.0 (78.0–145.0)	82.0 (58.0–108.0)
α -fetoprotein (ng/mL) ^b	5.58 (3.14–11.20)	5.58 (3.06–10.18)	142.7 (18.3–348.2) ^c
Comorbidities ^a			
Diabetes	40 (21.4)	40 (22.6)	0 (0)
Hypertension	44 (23.5)	44 (24.9)	0 (0)
Medical treatment ^a			
Propranolol	53 (28.3)	49 (27.7)	4 (40.0)
Furosemide	17 (9.1)	16 (9.0)	1 (10.0)
Spironolactone	19 (10.2)	18 (10.2)	1 (10.0)
Nutritional status ^a			
RFH-SGA			
Adequately nourished	108 (57.8)	101 (57.1)	7 (70.0)
Moderately malnourished or suspected of being malnourished	79 (42.2)	76 (42.9)	3 (30.0)
MAMC			
Normal	177 (94.7)	167 (94.4)	10 (100)
Muscular wasting	10 (5.3)	10 (5.6)	0 (0)
SAT			
Normal	135 (72.2)	129 (72.9)	6 (40.0)
Above average	30 (16.0)	29 (16.4)	1 (10.0)
Below average	22 (11.8)	19 (10.7)	3 (30.0)
Weight loss			
Without weight loss ^d	168 (89.8)	159 (89.8)	9 (90.0)
Weight loss \geq 10 %	19 (10.2)	18 (10.2)	1 (10.0)

^aResults are expressed as n (%) when using the Pearson's χ^2 test.

^bmedian (interquartile range) when using the Mann-Whitney *U* test for independent samples.

^cContrast between no HCC vs. HCC, $p < 0.001$.

^dNo weight loss or a loss of less than 10 % of body weight in the past 6 months. In the subgroup of patients with HCV, the impact of active, untreated infection was evaluated. Of the 9 subjects who developed HCC, 6 (66.7 %) had untreated HCV. None of these 9 subjects received prior treatment, and 3 (33.3 %) who received treatment developed HCC during follow-up. In contrast, among those who did not develop HCC, 65/113 (57.5 %) had untreated HCV, 11/113 (9.7 %) received prior HCV treatment, and 37/113 (32.7 %) received treatment during follow-up ($p = 0.608$). HCC, Hepatocellular carcinoma; LC, Liver cirrhosis; MAMC, Mid-arm muscle circumference; RFH-SGA, Royal Free Hospital Subjective Global Assessment; SAT, Subcutaneous adipose tissue.

dence rates of HCC in compensated LC without prior clinical decompensation, which ranges from 3.03–38.2 % (18–23). However, previous studies did not consistently specify whether patients were in the compensated phase at the time of HCC diagnosis (Table 5) (18–23,29–38). The discrepancy in incidence between the current study and others,

such as one reporting a 12 % incidence in patients with LC (39), may be due to differences in endpoints. The aforementioned study included not only patients who developed HCC but also those who experienced decompensation or required liver transplantation during the 1 year follow-up of compensated NAFLD-related cirrhosis.

Table 2. Distribution of the basal characteristics of patients with compensated cirrhosis into categories according to the assessment of the nutritional status classification by the Royal Free Hospital Subjective Global Assessment and subcutaneous adipose tissue.

Variable	RFH-SGA (N = 187)		SAT (N = 187)		
	Adequately nourished (N = 108)	Moderately malnourished or suspected of being malnourished (N = 79)	Normal (N = 135)	Above average (N = 30)	Below average (N = 22)
	108/187 (57.8 %)	79/187 (42.2 %)	135/187 (72.2 %)	30/187 (16.0 %)	22/187 (11.8%)
Sex ^a					
Male	26 (24.1)	20 (25.3)	26 (19.3)	19 (63.3)	1 (4.5)
Female	82 (75.9)	59 (74.7)	109 (80.7) ^c	11 (36.7) ^c	21 (95.5) ^c
Age (years) ^b	58 (52–63)	57 (49–62)	58 (51–63) ^d	52 (43–58) ^d	58 (51–63) ^d
LC evolution (years) ^b	3 (1–5)	3 (1–6)	3 (1–6)	3 (1–6)	3 (2–6)
Etiology ^a					
Viral	73 (67.6)	53 (67.1)	83 (61.5)	28 (93.3)	15 (68.2)
Other causes	35 (32.4)	26 (32.9)	52 (38.5) ^d	2 (6.7) ^d	7 (31.8) ^d
Esophageal varices ^a	72 (66.7)	51 (64.6)	93 (68.9)	19 (63.3)	11 (50.0)
Edema ^a	28 (26.0)	16 (20.3)	31 (23.0)	8 (26.7)	5 (22.3)
Functional classification					
Child-Pugh class ^a					
A	102 (94.4)	70 (88.6)	123 (91.1)	9 (96.7)	20 (90.9)
B	6 (5.6)	9 (11.4)	12 (8.9)	1 (3.3)	2 (9.1)
MELD score ^a					
<9	65 (60.2)	48 (60.8)	81 (60.0)	18 (60.0)	14 (63.6)
10–19	43 (39.8)	31 (39.2)	54 (40.0)	12 (40.0)	8 (36.4)
MELD-Na score ^a					
<9	54 (50.0)	36 (45.6)	68 (50.4)	11 (36.7)	11 (50.0)
10–19	54 (50.0)	43 (54.4)	67 (49.6)	19 (63.3)	11 (50.0)
Platelet count (x 10 ⁹ /L) ^b	99.0 (72.5–145.5)	99.0 (80.0–141.0)	99.0 (78.0–145.0)	99.0 (62.0–145.0)	90.0 (72.0–124.0)
α -fetoprotein (ng/mL) ^b	5.58 (3.09–11.73)	5.58 (3.17–11.30)	5.58 (3.01–9.45) ^d	12.04 (6.14–24.27) ^d	5.38 (2.87–7.45) ^d
Comorbidities ^a					
Diabetes	21 (19.4)	19 (24.1)	27 (20.0)	7 (23.3)	6 (27.3)
Hypertension	25 (23.1)	19 (24.1)	28 (20.7)	10 (33.3)	6 (27.3)
Medical treatment ^a					
Propranolol	31 (28.7)	22 (27.8)	37 (27.4)	12 (40.0)	4 (18.2)
Furosemide	11 (10.2)	6 (7.6)	12 (8.9)	4 (13.3)	1 (4.5)
Spironolactone	13 (12.0)	6 (7.6)	15 (11.1)	3 (10.0)	1 (4.5)

^aResults expressed as n (%) and^bmedian (interquartile range).^ccontrast between SAT groups, $p \leq 0.001$.^dcontrast between SAT groups, $p < 0.05$. For the RFH-SGA groups, the Mann-Whitney *U* test for independent samples and Pearson's χ^2 test were used. Conversely, for the SAT group comparisons, the Kruskal-Wallis test and Pearson's χ^2 test were used. RFH-SGA, Royal Free Hospital Subjective Global Assessment; SAT, Subcutaneous adipose tissue.

Table 3. Basal characteristics of the diet and the nutritional status are distributed into the categories of the nutritional status classification.

Variable	RFH-SGA (N = 187)		SAT (N = 187)		
	Adequately nourished (N = 108)	Moderately malnourished or suspected of being malnourished (N = 79)	Normal (N = 135)	Above average (N = 30)	Below average (N = 22)
	108/187 (57.8 %)	79/187 (42.2 %)	135/187 (72.2 %)	30/187 (16.0 %)	22/187 (11.8 %)
Weight loss ^a					
Without weight loss ^b	99 (91.7)	69 (41.1)	124 (91.9)	28 (93.3)	16 (72.2)
Weight loss ≥10%	9 (8.3)	10 (12.7)	11 (8.1) ^e	2 (6.7) ^e	6 (27.3) ^e
HGS (Kg) ^c	20.81 ± 7.73	21.53 ± 7.25	19.99 ± 6.51 ^{e-h}	27.16 ± 9.11 ^e	17.67 ± 4.45 ^h
Protein intake (g/kg dry weight/d) ^d	1.07 (0.83–1.30)	0.63 (0.42–0.88) ^f	0.88 (0.59–1.20)	0.89 (0.67–1.12)	0.96 (0.64–1.46)
Energy intake (Kcal/kg dry weight/d) ^d	24.75 (20.42–28.81) ^f	15.36 (12.62–18.60) ^f	20.38 (15.71–27.44)	21.63 (18.12–26.27)	23.36 (17.01–35.51)
Adequacy of total caloric intake ^a					
90–110 %	22 (20.4)	22 (27.8)	32 (23.7)	8 (26.7)	4 (18.2)
<90 %	0 (0)	47 (59.5)	35 (26.0)	6 (20.0)	6 (27.3)
>110 %	86 (79.6) ^f	10 (12.7) ^f	68 (50.3)	16 (53.3)	12 (54.5)
Adequacy of carbohydrate intake (% energy expenditure) ^a					
45–60 %	21 (19.4)	30 (38.0)	34 (25.2)	12 (40.0)	5 (22.7)
>60 %	83 (76.9)	21 (26.6)	76 (56.3)	14 (46.7)	14 (63.7)
<45 %	4 (3.7) ^f	28 (35.4) ^f	25 (18.5)	4 (13.3)	3 (13.6)
Adequacy of fat intake (% energy expenditure) ^a					
20–33 %	35 (32.4)	32 (40.5)	45 (33.3)	15 (50.0)	7 (31.8)
<20 %	10 (9.3)	37 (46.8)	36 (26.7)	5 (16.7)	6 (27.3)
>33 %	63 (58.3) ^f	10 (12.7) ^f	54 (40.0)	10 (33.3)	9 (40.9)
Fiber intake (g/d) ^a					
≥25	9 (8.3)	3 (3.8)	9 (6.7)	2 (6.7)	1 (4.5)
<25	99 (91.7)	76 (96.2)	126 (93.3)	28 (93.3)	21 (95.5)
Sodium intake (mg/d) ^a	1,285.23 (737.14–1957.50)	1,079.42 (507.69–1,710.74)	1,215.85 (712.12–1,701.38)	971.62 (515.20–2,026.08)	1,368.48 (539.44–1,990.05)
Vitamin/mineral supplementation ^a	30 (27.7)	16 (20.3)	35 (26.0)	6 (20.0)	5 (22.7)
Casein ^a	2 (1.8)	1 (1.3)	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (4.5)

^aResults expressed as n (%).^bWithout weight loss or a loss of less than 10 % of body weight in the past 6 months.^cresults expressed as mean and^dstandard deviation and^emedian (interquartile range); $p < 0.05$; ^fcontrast between SAT categories, $p < 0.05$.^gcontrast between RFH-SGA categories, $p \leq 0.001$.^hcontrast between above average and normal SAT, $p < 0.001$.ⁱcontrast between above average and below average SAT, $p < 0.001$. For the RFH-SGA groups, the Student's *t*-test or Mann-Whitney *U* test for independent samples, along with Pearson's χ^2 test, were used. Conversely, ANOVA or the Kruskal-Wallis test, along with Pearson's χ^2 test, were used for SAT group comparisons. RFH-SGA, Royal Free Hospital Subjective Global Assessment; SAT, Subcutaneous adipose tissue; HGS, Handgrip strength.

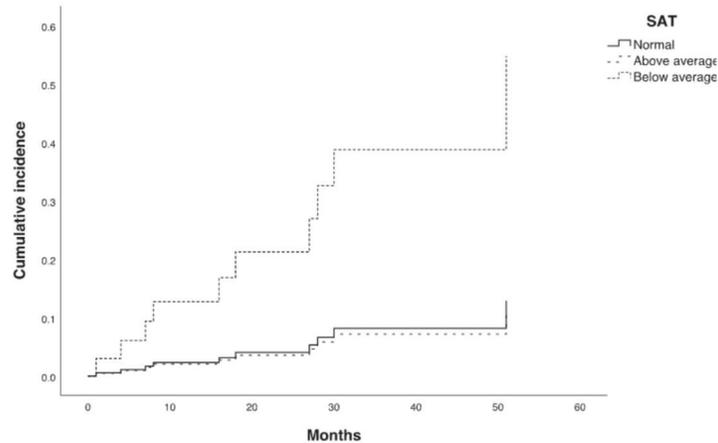


Fig. 3. Cox proportional hazards model. Incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) considering the nutritional status according to subcutaneous adipose tissue (SAT), categorized as "normal SAT," "above average SAT," and "below average SAT."

Furthermore, variations in treatment regimens and patient characteristics may have contributed to the observed differences (22,30,32–34,36). In the present study, no significant differences were observed in the development of HCC among patients with hepatitis C virus (HCV) regarding exposure to antiviral treatment. Previous studies reported that the incidence of HCC in patients with sustained viral response (SVR) ranged from 2.6–5.2 % in those with LC-HCV, while 21.9–25.0 % of those without SVR developed HCC (36,37). Despite adjusting for clinical characteristics associated with HCC (24–27), the association between SAT and risk for HCC remained independent. However, after adjustment for etiology and sex, this association was attenuated, suggesting that these factors may act as confounders.

Visceral adiposity, assessed by CT in previous studies of cirrhosis, has been associated with age, MELD score, and Child-Pugh score (25). Lower visceral adipose tissue index (VATI) has been associated with worse liver function and younger age. In these populations, lower VATI values were found in patients without HCC, while men with higher VATI had a higher incidence of HCC (RR: 1.68, CI 95 %: 1.02–2.77, $p = 0.04$) (25). These findings support the theory that visceral adipose tissue is metabolically active and contributes to the production of adipokines and proinflammatory cytokines involved in carcinogenesis (25,40). Notably, visceral and subcutaneous adipose tissue have different gene expression patterns, as shown in studies of Mexican subjects with obesity (41). A higher incidence of HCC was found in women with low subcu-

taneous adiposity (7 vs. 0 %, $p = 0.29$) (42), although this was not the main aim of this research. It should be noted that there were operational differences in the assessment of adipose tissue between that study and the current one.

Sarcopenia is recognized as the chronic and severe form of undernutrition in LC (8), and the acute form is characterized by loss of both skeletal muscle and adipose tissue (17). In cirrhotic patients, metabolic abnormalities, including reduced liver glycogen stores, impair the ability of the liver to store glycogen, leading to increased reliance on fat and protein as alternative energy sources (43,44).

Meanwhile, when assessing HCC recurrence as an outcome, visceral adiposity is associated with a greater risk of recurrence (45). In the current sample, a greater—but not statistically significant—incidence of HCC (33.3 vs. 6.5 %) was observed when the last assessment of participants was considered, taking muscle wasting into account. Similarly, a higher incidence of HCC was found in subjects with below average SAT compared to those with normal or above average SAT. Although a higher median weight loss was observed in subjects who developed HCC, this difference was not statistically significant. In this study, we decided to use the RFH-SGA tool, developed for patients with LC, with categories derived from the mortality risk of its participants. Nevertheless, a non-statistically significant association between being moderately malnourished or suspected of being malnourished and the development of HCC may be due to the limited discrimination capacity between the first two categories of this tool, especially in the

Table 4. Cox analysis for the development of hepatocellular carcinoma according to the body fat classification (triceps skinfold thickness).

SAT categories (percentile)	HR (CI 95 %)	p
Normal (15–75 th)	1	
Above average (>75 th)	0.818 (0.098–6.812)	0.853
Below average (<15 th)	4.064 (1.012–16.317) ^e	0.048
Normal (15–75 th) ^a	1	
Above average (>75 th)	1.167 (0.126–10.774)	0.892
Below average (<15 th)	3.794 (0.940–15.310) ^b	0.061
Normal (15–75 th) ^c	1	
Above average (>75 th)	0.925 (0.109–7.808)	0.943
Below average (<15 th)	5.372 (1.283–22.494) ^d	0.021
Normal (15–75 th) ^e	1	
Above average (>75 th)	0.615 (0.083–5.845)	0.739
Below average (<15 th)	3.636 (0.905–14.608) ^f	0.069
Normal (15–75 th) ^g	1	
Above average (>75 th)	0.831 (0.100–6.932)	0.864
Below average (<15 th)	4.121 (1.023–16.597) ^h	0.046
Normal (15–75 th) ⁱ	1	
Above average (>75 th)	0.820 (0.098–6.828)	
Below average (<15 th)	4.059 (1.010–16.306) ^j	0.048
Normal (15–75 th) ^k	1	
Above average (>75 th)	1.002 (0.090–11.119)	0.999
Below average (<15 th)	5.972 (1.132–31.507) ^l	0.035

^aSex-adjusted model (HR: 2.591, CI 95 %: 0.290–23.171, $p = 0.394$).

^bAge-adjusted model (HR: 1.098, CI 95 %: 0.997–1.211, $p = 0.059$).

^cEtiology-adjusted model (HR: 0.228, CI 95 %: 0.028–1.833, $p = 0.165$).

^d α -fetoprotein-adjusted model (ng/mL) (HR: 1.000, CI 95 %: 1.000–1.000, $p = 0.427$).

^e ≥ 10 % weight loss-adjusted model (HR: 1.086, CI 95 %: 0.136–8.645, $p = 0.938$).

^fHandgrip strength-adjusted model (HR 1.027, CI 95 %: 0.912–1.156, $p = 0.663$).

^gStatistical power: 90.79 %.

^hStatistical power: 90.39 %.

ⁱStatistical power: 92.28 %.

^jStatistical power: 90.13 %.

^kStatistical power: 90.87 %.

^lStatistical power: 90.78 %.

^mStatistical power: 92.80 %.SAT: Subcutaneous adipose tissue; HR (CI 95 %): Hazard ratio (CI 95 %).For subjects without HCC, the follow-up time was 22 months (IQR: 11–37), while for those with HCC, it was 17 months (IQR: 7–28).

female subgroup of the original sample (adequately nourished and moderately malnourished or suspected of being malnourished), and also in the present sample, which was predominantly female (75.4 %) (16). Participants selected at the compensated phase of their disease are less prone to malnutrition, which explains why no severely malnourished patients were detected. Among the two categories identified by the RFH-SGA in the present sample, differences were found in most of the intake-related variables, possibly because this tool somehow scrutinizes food intake compared to other nutritional screening tools, and subjects with chronic adequate food intake are more likely to consume greater amounts of macronutrients, i.e., protein, carbohydrate, and fat.

Another method of assessing malnutrition in LC is HGS, a measure that was unevenly distributed across SAT

categories in this study but was not associated with the development of HCC after adjusting the models for this variable. This result is consistent with previous reports in which patients with LC of different etiologies were followed for one to 19 months (4). Participants in the current study exhibited greater HGS when classified as having above-average SAT. However, only 5.3 % of all compensated patients had muscle wasting, according to MAMC, suggesting that adipose tissue is not an indicator of muscle mass preservation in this case. A previous study demonstrated that supplementation with branched-chain amino acids (BCAA) for at least six months during the compensated phase of the disease decreases the risk of developing HCC (24). Theoretically, patients with LC experience a decrease in muscle tissue due to an underlying deficiency of BCAAs, which are used as an energy source and for ammonia metabolism in muscle and may improve glucose homeostasis (24,46). However, factors related to the allocation of supplements in this study may have confounded the potential effect of BCAA on HCC incidence.

Several variables associated with the development of HCC, such as age, stage of LC, etiology, liver function tests, transaminases, and alpha-fetoprotein, have been described (24–27). In the present sample, although not statistically significant, absolute differences in exposure to these variables were observed between HCC groups, including sex (men: 15.4 %), etiology (other causes: 23.9 %), presence of edema (14.3 %), CP class (class B: 8.5 %), diabetes (22.6 %), hypertension (24.9 %), MAMC (muscle wasting: 5.6 %), and TSF thickness (below average: 19.3 %). α -fetoprotein levels were elevated at baseline in subjects who later developed HCC, with an absolute difference of 137.12 ng/mL. However, this value has not yet been fully established as clinically relevant for diagnosis or prognosis in LC patients (26).

Although nutritional status can be operationalized by various conceptual and practical terms, this study focused on the identification of protein-calorie malnutrition, which includes malnutrition in terms of fat tissue deficit (adipose tissue). This requires the measurement of muscle and adipose tissue reserves by MAMC and TSF, respectively. The interobserver concordance was ≥ 0.8 in both cases (16), making this method accessible for clinical practice. However, standardization is needed before its routine use in patient assessment.

Study limitations

Strategies for HCC detection aim to identify it as early as possible, as early surveillance can be cost-effective and improve patient survival. Although MRI is the most sophisticated detection technique, it is not always available in primary care hospitals or affordable for patients. Participants in this study were monitored by ultrasound, which has a sensitivity of less than 30 % for detecting tumors

Table 5. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated LC.

Author	Year	Country	LC status	LC etiology	LC status at HCC diagnosis	HCC incidence	Mean/Median Follow-up	SD/Range or IQR
Nishiguchi S, (29)	1995	Japan	CP class A, history of previous decompensation non-specified	HCV	Not informed	19/90 (21.1 %)	2 years	Not informed
Mazzella G, (30)	1996	Italy	CP class A, history of previous decompensation non-specified	HBV, HCV	Not informed	HBV: 6/62 (9.6 %) HCV: 14/285 (4.9 %)	49 months	R: 12–118 months
Donato MF, (31)	2001	Italy	CP class A	Non informed	Not informed	50/208 (24.0 %)	112 Months (mean)	48 months (SD)
Fattovich G, (18)	2002	Europe, multicenter	CP class A, not history of previous decompensation	HCV, HBV	Not informed, decompensation, death and HCC development evaluated as independent outcomes.	45/387 (11.6 %)	79 months	R: 6–191 months
Benvegna L, (32)	2004	Italy	CP class A and B, history of previous decompensation non-specified	HBV, HCV	Not informed	65/312 (20.8 %)	93 months	R: 14–194 months
N'Kontchou G, (33)	2006	France	History of previous decompensation non-specified	Alcohol, HCV	Not informed	220/771 (28.5 %)	4.2 (Mean)	3.2 (SD)
Kobayashi M, (34)	2006	Japan	CP class A, history of previous decompensation non-specified	HBV, HCV	Not informed	HBV: 28.7 % HCV: 53.9 %	20 years	Not informed
Velosa J, (35)	2011	Portugal	CP class A, history of previous decompensation non-specified	HCV	Not informed	1/39 (2.6 %), subsample of subjects with SVR. 20/91 (21.9 %), subsample of subjects with no SVR.	6.4 years (Mean)	4 years (SD)
N'Kontchou G, (36)	2012	France	CP class A and B, history of previous decompensation non-specified	HCV	Not informed	56/241 (23.2 %) (Subsample not treated with propranolol)	54 months	IQR: 34–83 months

(continued on next page)

Table 5 (continued)

Author	Year	Country	LC status	LC etiology	LC status at HCC diagnosis	HCC incidence	Mean/Median Follow-up	SD/Range or IQR
Lee J, (19)	2015	South Korea	CP class A, not history of previous decompensation	HBV	Not informed	296/1468 (20.1 %)	5.3 years	R: 1.0–8.2 years
Sinn DH, (20)	2015	South Korea	Not history of previous decompensation	HBV	Not informed	37/385 (9.6 %)	5 years	Non informed
Ng KJ, (37)	2016	Taiwan	CP class A, history of previous decompensation non-specified	HCV	Not informed	3/57 (5.2 %), subsample of subjects with SVR. 12/48 (25.0 %), subsample of subjects with no SVR.	4.28 years (mean)	1.73 years (SD)
Cacciola I, (21)	2018	Italy	CP class A, not history of previous decompensation	HCV, cryptogenic	Not informed	104/272 (38.2 %)	98 months	R: 20–144 months
Merchante N, (22)	2018	Spain, multicenter	CP class A and B, not history of previous decompensation	HCV-HIV	Not informed, decompensation, death and HCC development evaluated as independent outcomes.	15/495 (3.03 %)	59 months	IQR: 27–84 months
Hu TH, (23)	2020	Taiwan	Not history of previous decompensation	HBV	Not informed	130/894 (14.5 %)	5 years	Not informed
Gui H, (38)	2021	Singapore	History of previous decompensation non-specified	HBV	Not informed	131/1042 (12.6 %)	41 months	IQR: 27–64 months
López-Sánchez M, (this study)	2024	Mexico	CP class A and B, not history of previous decompensation	Diverse, non-OH	Compensated	10/187 (5.3 %)	22 months	IQR: 10.0–36.75 months

CP, Child-Pugh; HBV, Hepatitis B virus; HCV, Hepatitis C virus; HCC, Hepatocellular carcinoma; HIV, Human immunodeficiency virus; IQR, Interquartile range; LC, Liver cirrhosis; R, Range; SD, Standard deviation; SVR, Sustained viral response.

smaller than 2 cm (47). This limitation may represent a detection bias, as not all participants had access to MRI for outcome assessment. As a result, the incidence of HCC may be lower than reported elsewhere. Of note, decreased adipose tissue may be an early sign of hepatic tumors smaller than 2 cm, which are not detectable by ultrasound.

Another limitation was the lack of sarcopenia evaluation by MRI, as this is not a standard option for all cirrhotic patients. Previous studies have suggested that the incidence of HCC is higher in compensated patients with a history of non-alcoholic fatty liver disease than in those with compensated cirrhosis due to viral infection (39). This study faced challenges due to the limited sample size, which was limited by the primary study from which the data were derived and by the representativeness of the sample, which consisted mainly of patients with HCV. Due to the low representation of other etiologies, these were grouped into two categories: HCV and others. In addition, the use of data from a primary study may have influenced the overall estimates of this study.

Conclusion

The results suggest that low SAT may serve as an early anthropometric indicator of HCC risk. Therefore, the expansion of the study of anthropometric variables and their application in clinical practice should be considered. Furthermore, it is crucial to validate the association between low SAT and HCC through other research methods to confirm its relevance and robustness in the context of compensated LC.

Acknowledgments

We thank Susan Drier Sorgi for her assistance in English editing and proofreading. Marlene López thanks the Doctoral Program in Health Sciences of the Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) for the scholarship received.

With the support of the [Instituto Mexicano del Seguro Social](#), No. FFIS/IMSS/PROT/G16/1589 and the National Council of Humanities, Sciences, and Technologies (CONAHCYT), No. SALUD-2014-C01-233823.

Supplementary materials

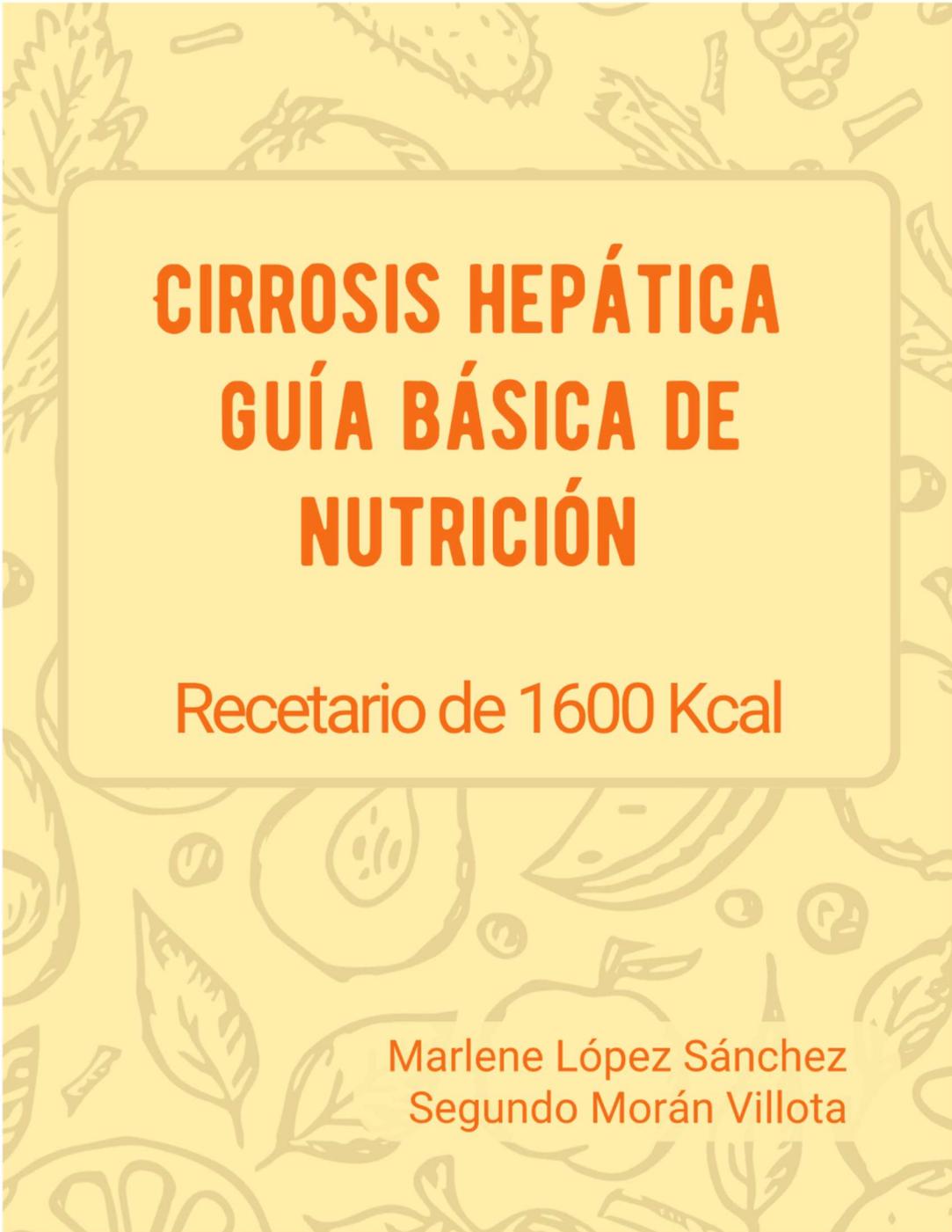
Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.arcmed.2024.103127](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2024.103127).

References

- Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsis C, et al. Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: a long term study. *World J Hepatol* 2014;6:504–512. doi:10.4254/wjh.v6.i7.504.

- Desiderio J, Trastulli S, Pasquale R, et al. Could radiofrequency ablation replace liver resection for small hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis? A 5-year follow-up. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398:55–62. doi:10.1007/s00423-012-1029-2.
- Gomez EV, Rodriguez YS, Bertot LC, et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: a prospective long-term study. *J Hepatol* 2013;58:434–444. doi:10.1016/j.jhep.2012.10.023.
- Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, et al. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:982–989. doi:10.1097/MEG.0b013e32834aa4bb.
- Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:555–561. doi:10.1002/hep.24418.
- Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol Int* 2018;12:377–386. doi:10.1007/s12072-018-9875-9.
- Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:166–173. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.028.
- Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:126–135. doi:10.1002/jcsm.12039.
- Merli M, Giusto M, Gentili F, et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int* 2010;30:208–214. doi:10.1111/j.1478-3231.2009.02135.x.
- Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, et al. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994;57:469–472. doi:10.1097/00007890-199402150-00030.
- Englesbe MJ, Patel SP, He K, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2010;211:271–278. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.039.
- Imai K, Takai K, Unome S, et al. Lenvatinib or sorafenib treatment causing a decrease in skeletal muscle mass, an independent prognostic factor in hepatocellular carcinoma: a survival analysis using time-varying covariates. *Cancers (Basel)* 2023;15:4223. doi:10.3390/cancers15174223.
- Imai K, Takai K, Miwa T, et al. Rapid depletions of subcutaneous fat mass and skeletal muscle mass predict worse survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Cancers (Basel)* 2019;11:1206. doi:10.3390/cancers11081206.
- Imai K, Takai K, Miwa T, et al. Rapid depletion of subcutaneous adipose tissue during sorafenib treatment predicts poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020;12:1795. doi:10.3390/cancers12071795.
- Kobayashi T, Kawai H, Nakano O, et al. Prognostic value of subcutaneous adipose tissue volume in hepatocellular carcinoma treated with transcatheter intra-arterial therapy. *Cancer Manag Res* 2018;10:2231–2239. doi:10.2147/CMAR.S167417.
- 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;44:823–835. doi:10.1002/hep.21358.
- Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis* 2012;16:95–131. doi:10.1016/j.cld.2011.12.009.
- Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2886–2895. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.07057.x.
- Lee J, Sinn DH, Kim JH, et al. Hepatocellular carcinoma risk of compensated cirrhosis patients with elevated HBV DNA levels according to serum aminotransferase levels. *J Korean Med Sci* 2015;30:1618–1624. doi:10.3346/jkms.2015.30.11.1618.

20. Sinn DH, Lee J, Goo J, et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load. *Hepatology* 2015;62:694–701. doi:10.1002/hep.27889.
21. Cacciola I, Filomia R, Alibrandi A, et al. Hypergammaglobulinemia is a strong predictor of disease progression, hepatocellular carcinoma, and death in patients with compensated cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:1220–1229. doi:10.1111/liv.13649.
22. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, et al. Sustained virological response to direct-acting antiviral regimens reduces the risk of hepatocellular carcinoma in HIV/HCV-coinfected patients with cirrhosis. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2435–2443. doi:10.1093/jac/dky234.
23. Hu TH, Yueh-Hsia Chiu S, Tseng PL, et al. Five-year comparative risk of hepatocellular carcinoma development under entecavir or tenofovir treatment-naïve patients with chronic hepatitis B-related compensated cirrhosis in Taiwan. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1695–1706. doi:10.1111/apt.16116.
24. Hayaishi S, Chung H, Kudo M, et al. Oral branched-chain amino acid granules reduce the incidence of hepatocellular carcinoma and improve event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis* 2011;29:326–332. doi:10.1159/000327571.
25. Montano-Loza AJ, Mazurak VC, Ebadi M, et al. Visceral adiposity increases risk for hepatocellular carcinoma in male patients with cirrhosis and recurrence after liver transplant. *Hepatology* 2018;67:914–923. doi:10.1002/hep.29578.
26. Velázquez RF, Rodríguez M, Navascués CA, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:520–527. doi:10.1053/jhep.2003.50093.
27. Kim JH, Lee M, Park SW, et al. Validation of modified fibrosis-4 index for predicting hepatocellular carcinoma in patients with compensated alcoholic liver cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e13438. doi:10.1097/MD.00000000000013438.
28. Plauth M, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition* 2019;38:485–521. doi:10.1097/MD.00000000000013438.
29. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051–1055. doi:10.1016/s0140-6736(95)91739-x.
30. Mazzella G, Accogli E, Sottili S, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996;24:141–147. doi:10.1016/s0168-8278.80022-80025.
31. Donato MF, Arosio E, Del Ninno E, et al. High rates of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with high liver cell proliferative activity. *Hepatology* 2001;34:523–528. doi:10.1053/jhep.2001.26820.
32. Benvegñù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744–749. doi:10.1136/gut.2003.020263.
33. N'kontchou G, Paries J, Htar MT, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1062–1068. doi:10.1016/j.cgh.2006.05.013.
34. Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections. *J Med Virol* 2006;78:459–465. doi:10.1002/jmv.20562.
35. Velosa J, Serejo F, Marinho R, Nunes J, Glória H. Eradication of hepatitis C virus reduces the risk of hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1853–1861. doi:10.1007/s10620-011-1621-2.
36. Nkontchou G, Aout M, Mahmoudi A, et al. Effect of long-term propranolol treatment on hepatocellular carcinoma incidence in patients with HCV-associated cirrhosis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:1007–1014. doi:10.1158/1940-6207.
37. Ng KJ, Tseng CW, Chang TT, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index and sustained virologic response are associated with progression from hepatitis C associated liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma after treatment with pegylated interferon plus ribavirin. *Clin Interv Aging* 2016;11:1035–1041. doi:10.2147/CLIA.S108589.
38. Gui H, Huang Y, Zhao G, et al. External validation of aMAP hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B-related cirrhosis receiving ETV or TDF therapy. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:677920. doi:10.3389/fmed.2021.677920.
39. Loomba R, Wong R, Frayse J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease progression rates to cirrhosis and progression of cirrhosis to decompensation and mortality: a real world analysis of Medicare data. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:1149–1159. doi:10.1111/apt.15679.
40. Ha NB, Cho SJ, Mohamad Y, et al. Visceral adipose tissue inflammation and radiographic visceral-to-subcutaneous adipose tissue ratio in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2022;67:3436–3444. doi:10.1007/s10620-021-07099-8.
41. Ronquillo MD, Mellnyk A, Cárdenas-Rodríguez N, et al. Different gene expression profiles in subcutaneous & visceral adipose tissues from Mexican patients with obesity. *Indian J Med Res* 2019;149:616–626. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1165_17.
42. Ebadi M, Tandon P, Moctezuma-Velazquez C, et al. Low subcutaneous adiposity associates with higher mortality in female patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:608–616. doi:10.1016/j.jhep.2018.04.015.
43. Selberg O, Radoch E, Walter GF, Müller MJ. Skeletal muscle glycogen content in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:135–141. doi:10.1016/0270-9139(94)90145-7.
44. Krähenbühl L, Lang C, Lüdes S, et al. Reduced hepatic glycogen stores in patients with liver cirrhosis. *Liver international* 2003;23:101–109. doi:10.1034/j.1600-0676.2003.00805.x.
45. Imai K, Takai K, Maeda T, et al. Increased visceral fat volume raises the risk for recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Oncotarget* 2018;9:14058–14067. doi:10.18632/oncotarget.24500.
46. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:723–736. doi:10.1038/nrendo.2014.171.
47. Nahon P, Najean M, Layese R, et al. Early hepatocellular carcinoma detection using magnetic resonance imaging is cost-effective in high-risk patients with cirrhosis. *JHEP Rep* 2021;4:100390. doi:10.1016/j.jhepr.2021.100390.



CIRROSIS HEPÁTICA GUÍA BÁSICA DE NUTRICIÓN

Recetario de 1600 Kcal

**Marlene López Sánchez
Segundo Morán Villota**

La publicación de esta obra fue parcialmente financiada por el proyecto No. SALUD-2014-1-233823 del CONACyT (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología) y por la Asociación Mexicana de Hepatología.

Cirrosis hepática guía básica de nutrición
Recetario de 1600 Kcal
Primera edición, mayo de 2024

Editado y publicado por Intecsalud
<https://www.intecsalud.com>

Derechos reservados de esta edición D.R. © 2024, Asociación Mexicana de Hepatología (AMH)
Desierto de los Leones #73 interior 401, colonia San Ángel C.P 01000, San Ángel, Ciudad de México
<https://hepatología.org.mx>

ISBN: 978-607-29-5758-9

Coordinación de diseño y producción editorial: Marlene López Sánchez, Segundo Morán

Revisión y corrección de textos: Valeria Rangel Espinosa

Diseño y programación: Marlene López Sánchez

Arte editorial: @maindart a través de Canva.com

Imágenes de portada y de las recetas: @nestoreliyashevskiy, @asykar, @peperpron, @helloceleena, @pixabay, @gettyimages, @gettysignature, @juanjomenta, @fabianmontao, @elvira473004640, @lunamarina, @formatoriginalphotos, @lunovmykola, @oproko, @azza-studios, @googledesignicons, @pikepicture, @iconjam, @vectorvalley, @iconjam, @ccd-studio, @cuputo, @vitaliikrasnoselskiy, @vectoricons, y @anndesign a través de Canva.com

La presente obra se encuentra protegida por la Ley Federal del Derecho de Autor y los tratados internacionales de la materia. Queda expresamente prohibida toda forma de reproducción, publicación o edición por cualquier medio, y en general todo aquello en lo previsto en el artículo 27 de la citada ley, sin la autorización expresa y por escrito de los tenedores de los derechos patrimoniales.
Editado en México

Asociación Mexicana de Hepatología

Dra. Rosalba Moreno Alcántar
Presidenta

Dr. José Luis Pérez Hernández
Vicepresidente

Dr. José Antonio Velarde Ruiz-Velasco
Secretario

Dra. Eira Cerda Reyes
Tesorera

Nut. Marlene López Sánchez
Dr. Segundo Morán Villota
Comité de Nutrición

Colaboradores

Nut. Aline Mina Hawat

Nut. Renata Rivera Flores

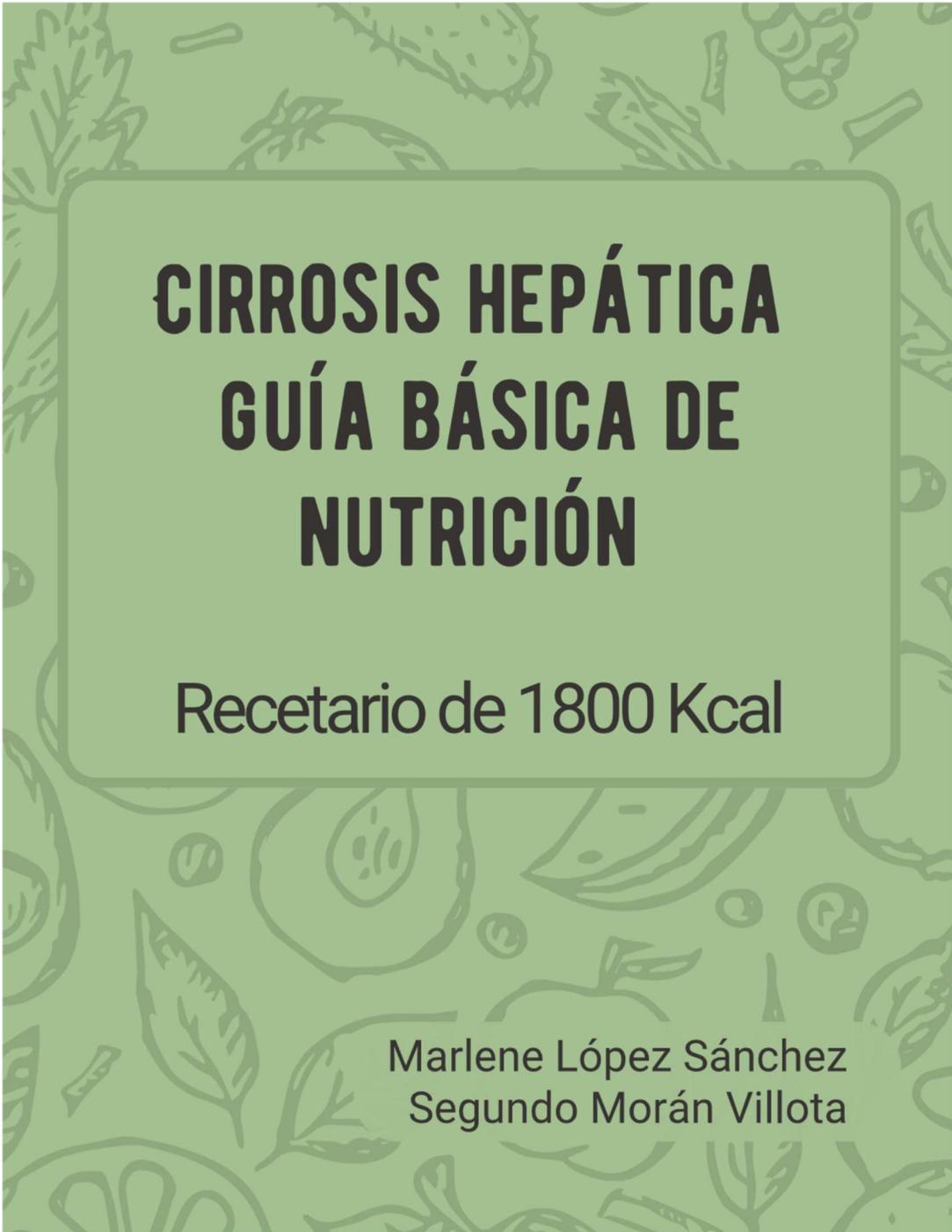
Gastrónoma Laura Daniela Rodríguez Morán

Médico pasante Valeria Rangel Espinosa

Esta guía básica sobre la alimentación de pacientes con cirrosis hepática compensada ofrece conceptos fundamentales y recomendaciones generales. Además, explica las posibles complicaciones de la cirrosis y proporciona recetas elaboradas principalmente con alimentos naturales de la dieta mexicana.

ISBN: 978-607-29-5758-9





CIRROSIS HEPÁTICA GUÍA BÁSICA DE NUTRICIÓN

Recetario de 1800 Kcal

Marlene López Sánchez
Segundo Morán Villota

La publicación de esta obra fue parcialmente financiada por el proyecto No. SALUD-2014-1-233823 del CONACyT (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología) y por la Asociación Mexicana de Hepatología.

Cirrosis hepática guía básica de nutrición
Recetario de 1800 Kcal
Primera edición, mayo de 2024

Editado y publicado por Intecsalud
<https://www.intecsalud.com>

Derechos reservados de esta edición D.R. © 2024, Asociación Mexicana de Hepatología (AMH)
Desierto de los Leones #73 interior 401, colonia San Ángel C.P 01000, San Ángel, Ciudad de México
<https://hepatología.org.mx>

ISBN: 978-607-29-5759-6

Coordinación de diseño y producción editorial: Marlene López Sánchez, Segundo Morán

Revisión y corrección de textos: Valeria Rangel Espinosa

Diseño y programación: Marlene López Sánchez

Arte editorial: @maindart a través de Canva.com

Imágenes de portada y de las recetas: @nestoreliyashevskiy, @asykar, @pepermpron, @helloceleena, @pixabay, @gettyimages, @gettysignature, @juanjomenta, @fabianmontao, @elvira473004640, @lunamarina, @formatoriginalphotos, @lunovmykola, @oproko, @azza-studios, @googledesignicons, @pikepicture, @iconjam, @vectorvalley, @iconjam, @ccd-studio, @cuputo, @vitaliikrasnoselskiy, @vectoricons, y @anndesign a través de Canva.com

La presente obra se encuentra protegida por la Ley Federal del Derecho de Autor y los tratados internacionales de la materia. Queda expresamente prohibida toda forma de reproducción, publicación o edición por cualquier medio, y en general todo aquello en lo previsto en el artículo 27 de la citada ley, sin la autorización expresa y por escrito de los tenedores de los derechos patrimoniales.
Editado en México

Asociación Mexicana de Hepatología

Dra. Rosalba Moreno Alcántar
Presidenta

Dr. José Luis Pérez Hernández
Vicepresidente

Dr. José Antonio Velarde Ruiz-Velasco
Secretario

Dra. Eira Cerda Reyes
Tesorera

Nut. Marlene López Sánchez
Dr. Segundo Morán Villota
Comité de Nutrición

Colaboradores

Nut. Aline Mina Hawat

Nut. Renata Rivera Flores

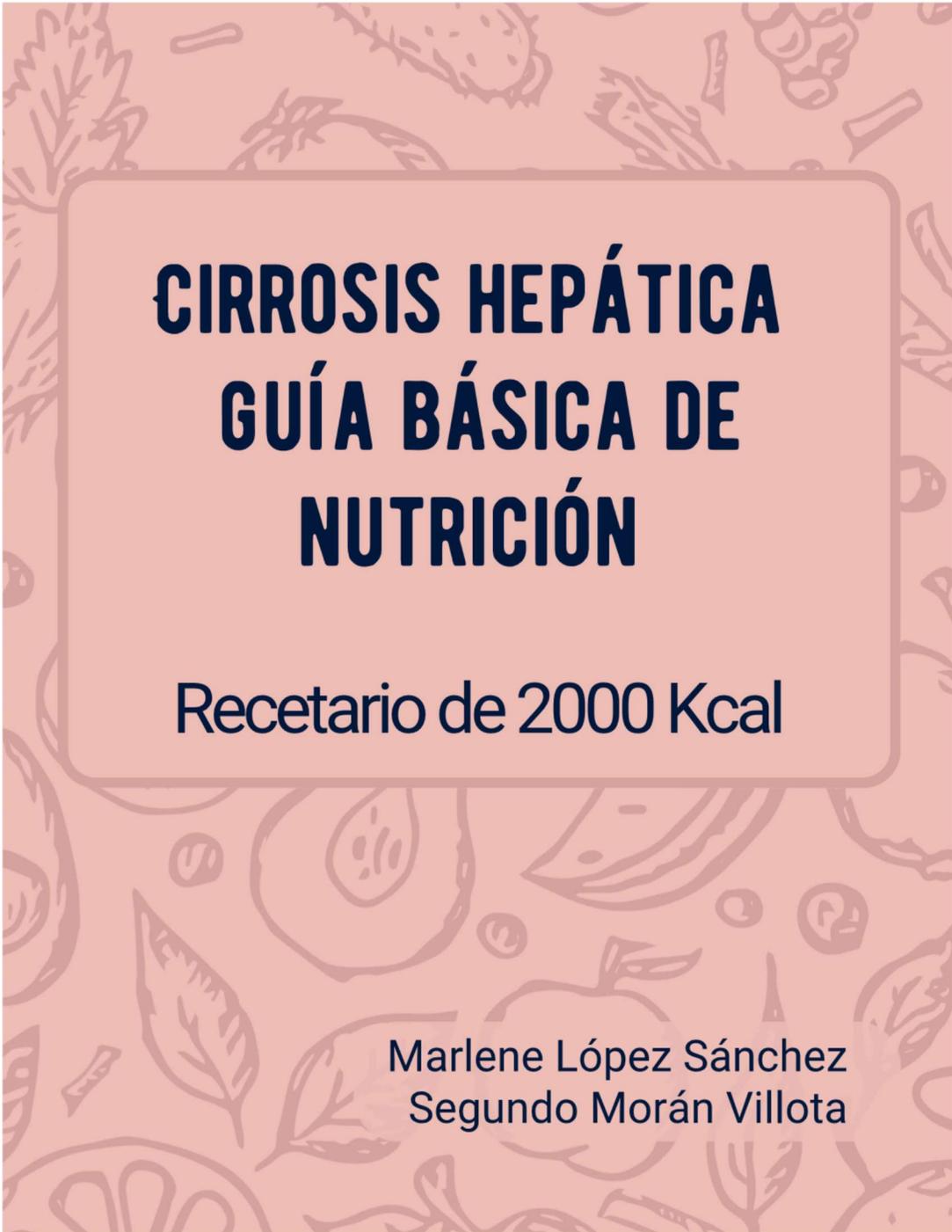
Gastrónoma Laura Daniela Rodríguez Morán

Médico pasante Valeria Rangel Espinosa

Esta guía básica sobre la alimentación de pacientes con cirrosis hepática compensada ofrece conceptos fundamentales y recomendaciones generales. Además, explica las posibles complicaciones de la cirrosis y proporciona recetas elaboradas principalmente con alimentos naturales de la dieta mexicana.

ISBN: 978-607-29-5759-6





CIRROSIS HEPÁTICA GUÍA BÁSICA DE NUTRICIÓN

Recetario de 2000 Kcal

**Marlene López Sánchez
Segundo Morán Villota**

La publicación de esta obra fue parcialmente financiada por el proyecto No. SALUD-2014-1-233823 del CONACyT (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología) y por la Asociación Mexicana de Hepatología.

Cirrosis hepática guía básica de nutrición
Recetario de 2000 Kcal
Primera edición, mayo de 2024

Editado y publicado por Intecsalud
<https://www.intecsalud.com>

Derechos reservados de esta edición D.R. © 2024, Asociación Mexicana de Hepatología (AMH)
Desierto de los Leones #73 interior 401, colonia San Ángel C.P 01000, San Ángel, Ciudad de México
<https://hepatología.org.mx>

ISBN: 978-607-29-5760-2

Coordinación de diseño y producción editorial: Marlene López Sánchez, Segundo Morán

Revisión y corrección de textos: Valeria Rangel Espinosa

Diseño y programación: Marlene López Sánchez

Arte editorial: @maindart a través de Canva.com

Imágenes de portada y de las recetas: @nestoreliyashevskiy, @asykar, @peperpron, @helloceleena, @pixabay, @gettyimages, @gettysignature, @juanjomenta, @fabianmontao, @elvira473004640, @lunamarina, @formatoriginalphotos, @lunovmykola, @oproko, @azza-studios, @googledesignicons, @pikepicture, @iconjam, @vectorvalley, @iconjam, @ccd-studio, @cuputo, @vitaliikrasnoselskiy, @vectoricons, y @anndesign a través de Canva.com

La presente obra se encuentra protegida por la Ley Federal del Derecho de Autor y los tratados internacionales de la materia. Queda expresamente prohibida toda forma de reproducción, publicación o edición por cualquier medio, y en general todo aquello en lo previsto en el artículo 27 de la citada ley, sin la autorización expresa y por escrito de los tenedores de los derechos patrimoniales.
Editado en México

Asociación Mexicana de Hepatología

Dra. Rosalba Moreno Alcántar
Presidenta

Dr. José Luis Pérez Hernández
Vicepresidente

Dr. José Antonio Velarde Ruiz-Velasco
Secretario

Dra. Eira Cerda Reyes
Tesorera

Nut. Marlene López Sánchez
Dr. Segundo Morán Villota
Comité de Nutrición

Colaboradores

Nut. Aline Mina Hawat

Nut. Renata Rivera Flores

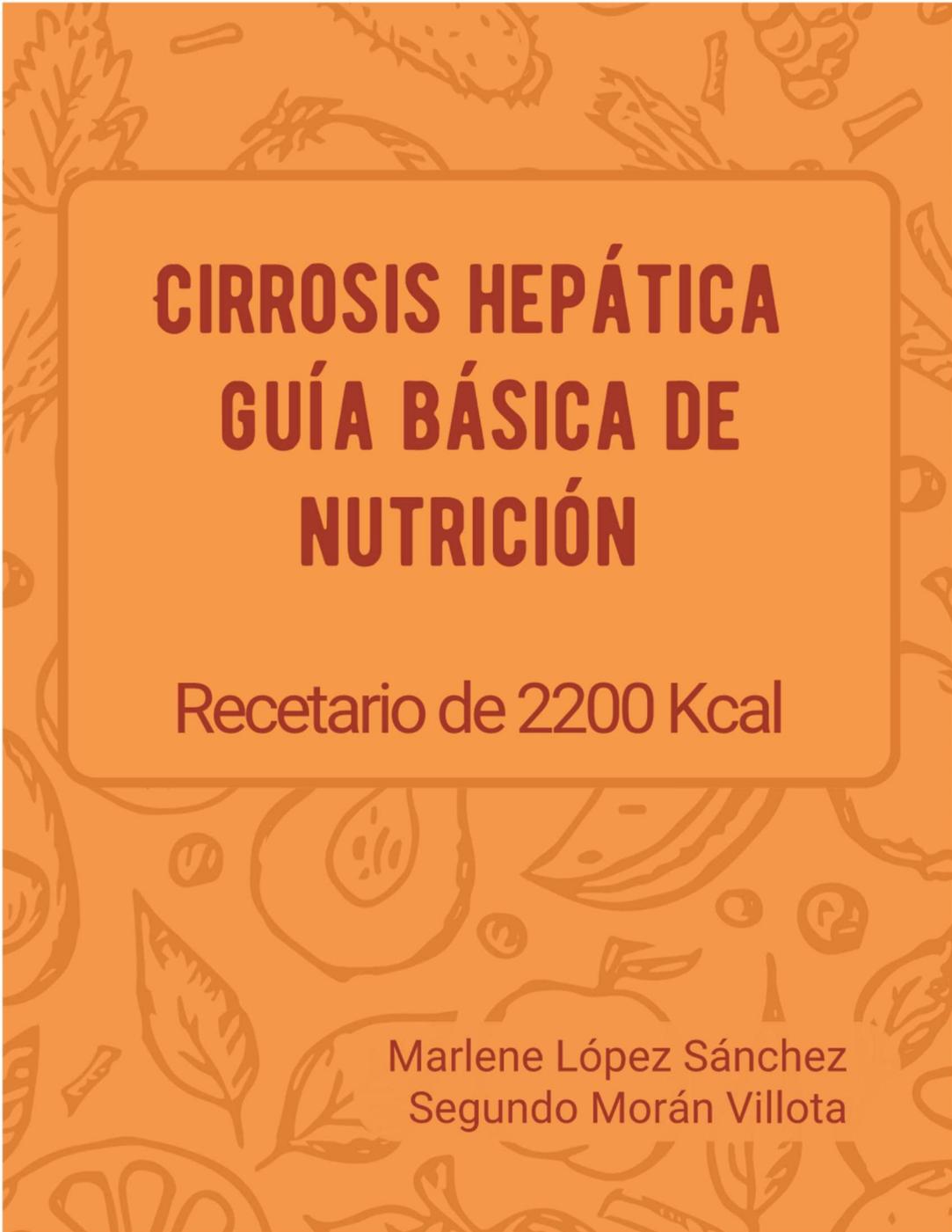
Gastrónoma Laura Daniela Rodríguez Morán

Médico pasante Valeria Rangel Espinosa

Esta guía básica sobre la alimentación de pacientes con cirrosis hepática compensada ofrece conceptos fundamentales y recomendaciones generales. Además, explica las posibles complicaciones de la cirrosis y proporciona recetas elaboradas principalmente con alimentos naturales de la dieta mexicana.

ISBN: 978-607-29-5760-2





CIRROSIS HEPÁTICA GUÍA BÁSICA DE NUTRICIÓN

Recetario de 2200 Kcal

Marlene López Sánchez
Segundo Morán Villota

La publicación de esta obra fue parcialmente financiada por el proyecto No. SALUD-2014-1-233823 del CONACyT (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología) y por la Asociación Mexicana de Hepatología.

Cirrosis hepática guía básica de nutrición
Recetario de 2200 Kcal
Primera edición, mayo de 2024

Editado y publicado por Intecsalud
<https://www.intecsalud.com>

Derechos reservados de esta edición D.R. © 2024, Asociación Mexicana de Hepatología (AMH)
Desierto de los Leones #73 interior 401, colonia San Ángel C.P 01000, San Ángel, Ciudad de México
<https://hepatología.org.mx>

ISBN: 978-607-29-5761-9

Coordinación de diseño y producción editorial: Marlene López Sánchez, Segundo Morán

Revisión y corrección de textos: Valeria Rangel Espinosa

Diseño y programación: Marlene López Sánchez

Arte editorial: @maindart a través de Canva.com

Imágenes de portada y de las recetas: @nestoreliyashevskiy, @asykar, @pepermprom, @helloceleena, @pixabay, @gettyimages, @gettysignature, @juanjomenta, @fabianmontao, @elvira473004640, @lunamarina, @formatoriginalphotos, @lunovmykola, @oproko, @azza-studios, @googledesignicons, @pikepicture, @iconjam, @vectorvalley, @iconjam, @ccd-studio, @cuputo, @vitaliikrasnoselskiy, @vectoricons, y @anndesign a través de Canva.com

La presente obra se encuentra protegida por la Ley Federal del Derecho de Autor y los tratados internacionales de la materia. Queda expresamente prohibida toda forma de reproducción, publicación o edición por cualquier medio, y en general todo aquello en lo previsto en el artículo 27 de la citada ley, sin la autorización expresa y por escrito de los tenedores de los derechos patrimoniales.
Editado en México

Asociación Mexicana de Hepatología

Dra. Rosalba Moreno Alcántar
Presidenta

Dr. José Luis Pérez Hernández
Vicepresidente

Dr. José Antonio Velarde Ruiz-Velasco
Secretario

Dra. Eira Cerda Reyes
Tesorera

Nut. Marlene López Sánchez
Dr. Segundo Morán Villota
Comité de Nutrición

Colaboradores

Nut. Aline Mina Hawat

Nut. Renata Rivera Flores

Gastrónoma Laura Daniela Rodríguez Morán

Médico pasante Valeria Rangel Espinosa

Esta guía básica sobre la alimentación de pacientes con cirrosis hepática compensada ofrece conceptos fundamentales y recomendaciones generales. Además, explica las posibles complicaciones de la cirrosis y proporciona recetas elaboradas principalmente con alimentos naturales de la dieta mexicana.

ISBN: 978-607-29-5761-9

