

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Papel de la deficiencia de la vitamina D en los eventos clave de
la cirrosis hepática e impacto de su suplementación**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Raquel Díaz Ruiz

DIRIGIDA POR

Rita García Martínez
Rafael Bañares Cañizares

Madrid

©Raquel Díaz Ruiz, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

PAPEL DE LA DEFICIENCIA DE LA VITAMINA D EN LOS EVENTOS CLAVE DE LA
CIRROSIS HEPÁTICA E IMPACTO DE SU SUPLEMENTACIÓN

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Raquel Díaz Ruiz

DIRECTORES

Rita García Martínez

Rafael Bañares Cañizares

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

PAPEL DE LA DEFICIENCIA DE LA VITAMINA D EN LOS EVENTOS CLAVE DE LA
CIRROSIS HEPÁTICA E IMPACTO DE SU SUPLEMENTACIÓN

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Raquel Díaz Ruiz

DIRECTORES

Rita García Martínez

Rafael Bañares Cañizares

DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

AUTORÍA

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS:.....	9
LISTADO DE ABREVIATURAS:	13
RESUMEN:	17
ABSTRACT:	19
INTRODUCCIÓN:.....	21
HIPÓTESIS:	45
OBJETIVOS:	47
PACIENTES Y MÉTODOS.....	49
RESULTADOS	75
DISCUSIÓN.....	117
CONCLUSIONES	129
BIBLIOGRAFÍA	131
TABLA SUPLEMENTARIA 1	149
ANEXOS.....	151
PUBLICACIONES.....	201

AGRADECIMIENTOS:

Quisiera empezar dando las gracias a mis directores, por contar conmigo para este proyecto. A Rita García, por su generosidad y por transmitirme el valor del trabajo bien hecho. A Rafael Bañares, por enseñarme la importancia de la investigación para completar el ejercicio de la Medicina, y por ser un ejemplo a seguir; gracias por todo.

A todas las personas que han hecho posible que este proyecto se llevara a cabo:

- A los compañeros del Hospital Sant Pau, en particular a Germán Soriano y Eva Román, por su colaboración fundamental para la realización de este trabajo de manera conjunta y exitosa; ha sido un placer.
- Al personal de enfermería, a las psicólogas, a los compañeros del laboratorio, de Inmunología y de Nutrición, siempre disponibles; gracias especialmente a Rocío Panadero y a Irene Bretón, por su asesoramiento a lo largo del proyecto.
- Y por supuesto, muchísimas gracias a todos los pacientes y voluntarios que participaron, por regalarnos vuestro tiempo sin pedir nada a cambio; sin vosotros esta investigación no hubiera existido.

A todos mis compañeros de Digestivo del Gregorio Marañón, por enseñarme esa manera tan bonita de ejercer la medicina, excelente y cercana a la vez, por todas las horas compartidas dentro y fuera del hospital. A mis compañeros del Hospital Infanta Sofía, por acogerme y hacerme sentir parte de esta familia también.

A mis amigos, la familia que se elige. A las amistades más recientes, vinculadas sobre todo a la maternidad, y a las que persisten pese al paso de los años (amigos de Rivas, de Mesas, de la universidad). A mis "adjuntos low cost", por esa amistad fortuita que nos regaló el Marañón. A Ana, gracias por aportarme tanto y hacerme siempre la vida más fácil, eres la hermana que no he tenido.

A mis padres, por haberme inculcado el valor del esfuerzo, su generosidad infinita y amor incondicional. Habéis sido esenciales para que pudiera terminar este proyecto. Gracias por estar siempre, me siento muy afortunada, ¡qué suerte teneros! A mis abuelas, a quienes, sin duda, les hubiera encantado poder presenciar este momento.

A Sergio, gracias por quererme y apoyarme en este camino, tanto emocional como logísticamente; y por la familia preciosa que hemos formado juntos.

Y a mis hijas, Eva y Leire, ojalá esta tesis os inspire para llegar allá donde deseéis, sin apagar a nadie; nunca perdáis la sonrisa. Os quiero infinito.

Dedico este trabajo a mis padres

LISTADO DE ABREVIATURAS:

µg. Microgramo.

25(OH)D. 25-hidroxi vitamina D.

AAD. Antivirales de acción directa.

ABC. Área bajo la curva.

ACLF. *Acute on Chronic Liver Failure.*

ANOVA. Análisis de la varianza.

ALT. Alanina aminotransferasa.

AST. Aspartato aminotransferasa.

BD. Brazo derecho.

BI. Brazo izquierdo.

BIA. Impedancia bioeléctrica tetrapolar.

Breg. Célula B reguladora.

Ca. Calcio.

CAID. Disfunción inmune asociada a la cirrosis.

CCEE. Consultas externas.

CCL2-MCP1. Proteína quimioatrayente de monocitos 1- ligando de quimiocinas 2.

CD. *Cluster of differentiation.*

CHC. Carcinoma hepatocellular.

CI. Cociente intelectual.

CLDQ. *Chronic liver disease questionnaire.*

Cm. Centímetro.

CRD. Cuaderno de recogida de datos.

Cu. Cobre.

CVRS. Calidad de vida relacionada con la salud.

CX3CL1. Fractalquina.

DAMPS. *Damage Associated Molecular Patterns.*

DBP. *Vitamin D binding protein.*

DE. Desviación estándar.

DEXA. Densitometría ósea (*dual-energy X-ray absorptiometry*).

dl. Decilitro.

DM1. Diabetes mellitus tipo 1.

DM2. Diabetes mellitus tipo 2.

EAs. Eventos adversos.

EH. Encefalopatía hepática.

EHM. Encefalopatía hepática mínima.

F. Función.

FA. Fosfatasa alcalina.

FRACT. Fracturas.

GGT. Gammaglutamil transpeptidasa.

GLM. *General linear model.*

GM-CSF. Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos.

GPVH. Gradiente de presión venosa hepática.

HADS. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

Hb. Hemoglobina.

HDL. *High density lipoprotein.*

HGUGM. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

HIP. Hoja de información al paciente.

HLVT. *Hopkins Verbal Learning Test.*

HPCS. Hipertensión portal clínicamente significativa.

HSP. Hospital Santa Creu i Sant Pau.

HTA. Hipertensión arterial.

HTP. Hipertensión portal.

IC. Intervalo de confianza.

ICT. *Inhibitory control test.*

Ig. Inmunoglobulina.

IL. Interleuquina.

IL-1 β . Interleuquina 1 β .

IL-12 p70. Interleuquina 12 p70.

IL-6 2nd gen. Interleuquina 6 de segunda generación.

IMC. Índice de masa corporal.

INR. *International normalized ratio.*

J-T. Jonckheere-Terpstra.

Kg. Kilogramo.

L. Litro.

LBP. *Lipopolysaccharide Binding Protein.*

LDL. *Low density lipoprotein.*

LPS. Lipopolisacáridos.

MASLD. Enfermedad hepática por esteatosis con disfunción metabólica asociada.

MDC. Células dendríticas mieloides.

MELD. *Model for End-Stage Liver Disease.*

Mg. Magnesio.

mg. Miligramo.

ml. Mililitro.

mmHg. Milímetro de mercurio.

MyoD1. Factor 1 de determinación miogénica.

Na. Sodio.

ng. Nanogramo.

NKT. Células T Natural Killer.

Ohm. Ohmio.

ON. Óxido nítrico.

OP. Osteoporosis.

OR. *Odds ratio.*

PAMPS. *Pathogen Associated Molecular Patterns.*

PBE. Peritonitis bacteriana espontánea.

PCR. Proteína C reactiva.

PD. Pierna derecha.

PDC. Células dendríticas plasmacitoides.

pg. Picogramo.

PHES. *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.*

PTH. Hormona paratiroidea

RCG. Rendimiento cognitivo global.

Seg. Segundos

SF-36. *Short-form 36 health survey.*

SNC. Sistema nervioso central.

SW. *Switched.*

TAS. Tensión arterial sistólica.

TB. Traslocación bacteriana.

TC. Tomografía computarizada.

TCN. Test de conexión numérica.

Temra. Células T efectoras terminales.

TG. Triglicéridos.

Th. Linfocitos T *helper.*

TLR. *Toll-like receptors.*

TNF. Factor de necrosis tumoral.

TNF- α 2nd gen. Factor de necrosis tumoral alfa de segunda generación.

Treg. Célula T reguladora.

TregMcentral. Célula T reguladora central de memoria.

TSH. Tirotropina.

T4. Tiroxina.

UCI. Unidad de Cuidados Intensivos.

VCM. Volumen corpuscular medio.

VHC. Virus de la hepatitis C.

VIH. Virus de la inmunodeficiencia humana.

VP. Velocidad de procesamiento.

Vs. *Versus*.

WAIS-IV. 4ª edición de la escala de inteligencia de adultos de Wechsler.

Zn. Zinc.

RESUMEN:

Una de las características más relevantes de la cirrosis es su frecuente asociación con comorbilidad extrahepática. Así, la fragilidad es un factor pronóstico relevante cada vez más reconocido en pacientes con cirrosis, independientemente del grado de fallo hepático. A su vez, la cirrosis se caracteriza por la presencia de inflamación sistémica y disfunción inmune innata y adaptativa. La encefalopatía hepática (EH) es una condición prevalente y debilitante caracterizada por alteraciones cognitivas en las que el amonio y la inflamación juegan un papel patogénico sinérgico. La deficiencia de vitamina D es frecuente en pacientes con cirrosis y se ha relacionado con la fragilidad y la sarcopenia, pero el impacto de la suplementación con vitamina D en la fragilidad de la cirrosis es desconocido. Las funciones extra-esqueléticas de la 25(OH)D incluyen la inmunomodulación, y su deficiencia se ha implicado en disfunción inmune y distintas formas de deterioro cognitivo.

El objetivo general del estudio fue evaluar los cambios en la fragilidad, la función cognitiva y la inflamación en pacientes con cirrosis descompensada tras la suplementación de 25(OH)D.

Métodos: se incluyó a pacientes con cirrosis y deficiencia o insuficiencia de vitamina D dados de alta tras una descompensación aguda en dos hospitales terciarios en España (desde septiembre 2017 a enero 2020) que fueron evaluados antes y a los 6 y 12 meses tras iniciar suplementación con vitamina D. La vitamina D se suplementó de acuerdo con las recomendaciones actuales, al igual que otros micronutrientes en caso de que fuesen necesarios. Se evaluaron los cambios en la fragilidad mediante el índice de Fragilidad de Fried, la calidad de vida relacionada con la salud (SF-36, CLDQ) y el estado de ánimo (HADS). La composición corporal se evaluó mediante DEXA basal y a los 12 meses. Se realizó una batería neuropsicológica integral y se examinaron marcadores de neuroinflamación. En un subgrupo de pacientes se analizaron células inmunes en sangre periférica.

Resultados: Se incluyeron a 39 pacientes de los cuales 27 [edad $62,4 \pm 11,3$ años; 22 hombres, MELD $11,7 \pm 4,0$, valores plasmáticos medios de 25(OH)D $14,7 \pm 8,4$ $\mu\text{g/L}$] completaron la evaluación a los 6 meses y 22 la de 12 meses respectivamente. En el momento basal, los subtests de aprendizaje y memoria ($R = 0,382$; $p = 0,049$) y de memoria de trabajo ($R=0,503$; $p=0,047$) se correlacionaron con los niveles plasmáticos de 25(OH)D. Además, la velocidad de procesamiento ($R=-0,42$; $p=0,04$), la atención ($R = -0,48$; $p = 0,04$), Tinetti equilibrio ($R = -0,52$; $p = 0,01$) y Tinetti score ($R = -0,43$; $p = 0,03$) se relacionaron con el marcador de neuroinflamación IL-1 β . Los niveles séricos de vitamina D aumentaron en las visitas de los 6 y 12 meses ($p<0,001$ respecto al basal). El índice de fragilidad de Fried mejoró en la visita de los 6 meses ($p=0,003$) y la fuerza mejoró a los 6 ($p=0,001$) y 12 meses ($p=0,002$), de forma

similar en hombres y mujeres. A los 12 meses se observó un aumento en el índice de masa corporal ($27,9 \pm 3,6$ vs. $29 \pm 3,9$; $p=0,029$), a expensas de aumento en la masa magra y de la cantidad de grasa total. Los pacientes con menores valores plasmáticos de 25(OH)D presentaron mayor porcentaje de células Th1 en el momento basal y una mayor disminución de IL-1 β e IL-6 tras la suplementación. Se encontró mejoría en la memoria de trabajo tras el tratamiento con 25(OH)D (valores T $46,7 \pm 13$ vs. 50 ± 11 ; $p=0,047$).

Conclusiones: Una intervención nutricional multifactorial, especialmente incluyendo la suplementación con vitamina D tras un alta hospitalaria en pacientes cirróticos descompensados con déficit de vitamina D, se asocia con mejoría en la fragilidad y en la fuerza muscular, así como a un aumento de la masa magra. Además, modula la inflamación de bajo grado, especialmente en aquellos pacientes con déficit más pronunciado, proporcionando beneficios cognitivos, particularmente en la memoria de trabajo. Estos resultados proporcionan información fisiopatológica que refuerza las guías de práctica clínica actuales y las recomendaciones de suplementación de vitamina D en pacientes cirróticos con hipovitaminosis D.

ABSTRACT:

One of the most relevant characteristics of cirrhosis is its frequent association with extrahepatic comorbidity. Frailty is increasingly recognized as a relevant prognostic factor in patients with cirrhosis, independently of the degree of liver failure. Moreover, decompensated cirrhosis is characterized by systemic inflammation and innate and adaptive immune dysfunction. Hepatic encephalopathy (HE) is a prevalent and debilitating condition characterized by cognitive disturbances in which ammonia and inflammation play a synergistic pathogenic role. Vitamin D deficiency is frequent in cirrhotic patients and has been related to frailty and sarcopenia. However, the impact of vitamin D supplementation on frailty in cirrhosis is not known. Extraskeletal functions of vitamin D include immunomodulation, and its deficiency has been implicated in immune dysfunction and different forms of cognitive impairment.

The general aim of this study was to assess changes in frailty, cognitive function and inflammation in decompensated patients with cirrhosis after vitamin D supplementation.

Methods: Patients with cirrhosis and vitamin D deficiency or insufficiency discharged from decompensation in two tertiary hospitals in Spain (from September 2017 to January 2020) were assessed before, at 6 and 12 months after vitamin D supplementation. Vitamin D was supplemented according to current recommendations, as were other micronutrients if necessary. In each visit, frailty (Fried Frailty Index), health-related quality of life (SF-36, CLDQ) and mood (HADS) were evaluated. Body composition was assessed by DEXA at baseline and at 12 months. In addition, a comprehensive neuropsychological battery and neuroinflammatory markers were examined. In a subgroup of patients, peripheral immune blood cells were analyzed.

Results: Thirty-nine patients were recruited. Of those, 27 completed the 6 months evaluation and were analyzed [age 62.4 ± 11.3 years; 22 men; Model for End-Stage Liver Disease (MELD) 11.7 ± 4.0 ; mean 25-hydroxyvitamin D (25OHD) plasma level $14,7 \pm 8,4$ $\mu\text{g/L}$] and 22 achieved 12 months assessment. At baseline, learning and memory ($R = 0.382$; $p = 0.049$) and working memory ($R = 0.503$; $p = 0.047$) subtests correlated with plasma 25OHD levels. In addition, processing speed ($R = -0.42$; $p = 0.04$), attention ($R = -0.48$; $p = 0.04$), Tinetti balance ($R = -0.52$; $p = 0.01$) and Tinetti score ($R = -0.43$; $p < 0.03$) were linked to neuroinflammation marker IL-1 β . Serum vitamin D increased at 6 and 12-month visits ($p < 0.001$ with respect to baseline). Fried Frailty Index improved at 6-month visit ($p = 0.003$) and handgrip strength improved at 6 ($p = 0.001$) and 12 ($p = 0.002$) months, similarly in women and men. At 12 months an increase in body mass index ($27,9 \pm 3,6$ vs. $29 \pm 3,9$; $p = 0,029$), due to an increase in lean mass and total fat mass was observed. Patients with lower 25(OH)D had a greater proportion of TH1 cells at

baseline and a larger amelioration of IL-1 β and IL-6 following supplementation. An improvement in working memory was found after 25(OH)D replacement (T values 46.7 ± 13 to 50 ± 11 ; $p = 0.047$).

Conclusions: A multifactorial nutritional intervention, especially including vitamin D supplementation, after discharge in decompensated, vitamin D-deficient patients with cirrhosis is associated with an improvement in frailty, muscular strength and lean mass. In addition, it modulates low-grade inflammation, especially in patients with lower levels of 25(OH)D, providing cognitive benefits, particularly in working memory. These results reinforce the current guidelines and recommendations on vitamin D supplementation in cirrhotic patients with hypovitaminosis D.

INTRODUCCIÓN:

DEFINICIÓN DE CIRROSIS

La cirrosis es la fase final de la historia natural de las enfermedades hepáticas crónicas, que convergen en cambios histológicos comunes. La cirrosis se define histopatológicamente por la presencia de fibrosis en un estado avanzado con distorsión arquitectural, extinción del parénquima y formación de nódulos de regeneración, independientemente de la etiología (alcohol, hepatitis virales, autoinmune, enfermedad hepática de origen metabólico o causas genéticas). Estos cambios se basan en la evolución de los procesos necroinflamatorios hacia un tejido fibrocicatrizal que sustituye progresivamente el parénquima normal y altera la estructura del lobulillo hepático afectando de manera difusa al órgano y provocando disfunción progresiva y alteraciones circulatorias que culminan en el desarrollo de hipertensión portal y en las complicaciones propias de la enfermedad.

HISTORIA NATURAL DE LA PROGRESIÓN DE LA CIRROSIS

En la progresión de la enfermedad, además de la extensión de la fibrosis, participan otros complejos mecanismos entre los que se podrían reseñar¹:

- Cambios microvasculares, caracterizados por una remodelación de los sinusoides hepáticos con pérdida de sus características fenestras, (fenómeno conocido como “capilarización sinusoidal”) que conllevan un compromiso del intercambio gaseoso y de nutrientes entre la luz sinusoidal y los hepatocitos².
- Formación de derivaciones o shunts intrahepáticos, secundarios a fenómenos de angiogénesis y a la pérdida de células parenquimatosas³.
- Disfunción endotelial, debida a la liberación insuficiente de sustancias vasodilatadoras, principalmente el óxido nítrico (ON), lo que se debe tanto a una disminución de la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial, como a una respuesta disminuida a estas sustancias en la microcirculación intrahepática. Por otro lado, existe un aumento simultáneo de la producción de sustancias vasoconstrictoras y de la respuesta a las mismas, como consecuencia de la estimulación adrenérgica y producción de tromboxano A2 (TXA2), de la activación del sistema renina-angiotensina, de la hipersecreción no osmótica de la hormona antidiurética y de la producción de endotelina⁴⁻⁷. Tanto la célula endotelial sinusoidal como los macrófagos hepáticos contribuyen de forma importante a este proceso, modificando el tono vascular en el hígado cirrótico¹.

- Extinción parenquimatosa, como consecuencia de fenómenos de oclusión venosa y microtrombosis.

A medida que todos estos fenómenos biológicos e histológicos progresan, se desencadenan una serie de cambios hemodinámicos, inicialmente intrahepáticos, que acabarán teniendo a su vez un marcado impacto en la circulación sistémica. Esta alteración se denomina hipertensión portal (HTP) y representa la complicación más grave de la enfermedad, siendo a su vez el factor pronóstico de mayor relevancia⁸. La HTP se define como el aumento patológico de presión venosa portal, lo que genera un gradiente de presión venosa (GPVH) entre la circulación portal y la sistémica (porto-cava) por encima de su valor normal (1-5 mmHg)⁹. La presión portal viene determinada por la interrelación entre el flujo sanguíneo portal y la resistencia vascular intrahepática. En la mayoría de los casos, el desarrollo y progresión de la HTP será secundario a una combinación de ambos factores, si bien el más relevante en los estadios más precoces de este proceso es el aumento de la resistencia vascular intrahepática⁸. Este fenómeno viene condicionado a su vez por dos componentes: uno estático, secundario a los cambios parenquimatosos propios de la enfermedad y otro funcional, dinámico y potencialmente reversible, relacionado con el ya mencionado aumento del tono vascular intrahepático, y por cambios fenotípicos en células estrelladas, miofibroblastos y macrófagos hepáticos, conduciendo todo ello a un incremento del tono vasoconstrictor intrahepático¹⁰.

Uno de los fenómenos que tienen lugar en un intento de compensar este incremento de la presión en el sistema portal, es el desarrollo de colaterales porto-sistémicas que intentan proporcionar una ruta de descompresión hacia territorios de menor presión. Sin embargo, esta descompresión resulta ineficaz ya que el aumento del flujo portal acaba manteniendo el grado de HTP. Además, el desarrollo de circulación colateral está directamente relacionado con algunas de las complicaciones de la enfermedad, como la hemorragia por varices o la encefalopatía hepática, y se asocia a un peor pronóstico¹¹.

Todos estos procesos acabarán teniendo un profundo impacto en la hemodinámica sistémica, conduciendo a un estado de circulación hiperdinámica por hiperactivación de mecanismos compensadores tales como el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la secreción de vasopresina, que conducen en última instancia a la retención de sodio y agua¹². Dicha circulación hiperdinámica se caracteriza por una marcada reducción de las resistencias vasculares periféricas y, principalmente, esplánicas, hipotensión arterial, expansión del volumen plasmático como consecuencia de la situación de hipovolemia efectiva y aumento del gasto cardíaco⁸. Finalmente,

secundariamente al aumento de la resistencia vascular intrahepática se produce un aumento del flujo sanguíneo porto-colateral por la vasodilatación de las arteriolas esplánicas, lo que supone un mantenimiento y agravamiento de la hipertensión portal^{13,14}.

HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA

El desarrollo de HTP, y su expresión medible a través del marcador subrogado del GPVH, es un evento clave en la historia natural de la cirrosis porque explica la aparición de descompensaciones de la cirrosis hepática. La presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) definida por un valor de GPVH de 10 mmHg o superior, se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de varices esofágicas y descompensación¹¹. De hecho, aquellos pacientes que presentan un GPVH menor de 10 mmHg tienen un riesgo de descompensación inferior al 10% a los 4 años de seguimiento^{12,13}. Además, la modificación farmacológica de la presión portal con fármacos betabloqueantes implica una modificación consecuente del riesgo de descompensación, disminuyendo éste en aquellos pacientes en los que se reduce el GPVH por debajo de 12 mmHg¹⁵. En diferentes estudios, el GPVH ha demostrado ser un mejor marcador de riesgo de descompensación que otras variables de utilidad pronóstica conocida como la puntuación MELD o la albúmina^{16,17}. Finalmente, el GPVH no solo explica la aparición de descompensaciones, sino que supone un marcador subrogado del pronóstico general de la enfermedad, y así se ha demostrado al correlacionar sus valores con la supervivencia global¹⁸, con la mortalidad tras un primer episodio de hemorragia¹⁹ y con el desarrollo de hepatocarcinoma²⁰.

LA CIRROSIS COMO ENFERMEDAD SISTÉMICA

Clásicamente la cirrosis se consideraba una enfermedad irreversible, progresiva y local. Sin embargo, el aumento en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad generado en las últimas décadas, así como la aparición de alternativas terapéuticas eficaces para los agentes causales más frecuentes (por ejemplo, los nuevos fármacos antivirales de acción directa), han modificado este paradigma. Actualmente sabemos que la cirrosis se asocia a múltiples disfunciones orgánicas por lo que se considera una enfermedad multisistémica²¹⁻²⁴. Además, hoy en día, es considerada una enfermedad dinámica, potencialmente reversible ya que puede retroceder, incluso desde el estado de cirrosis descompensada, con desaparición de las complicaciones y mejoría de la función hepatocelular si se elimina la causa de la enfermedad²⁵⁻²⁸.

FASES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

La cirrosis evoluciona, desde un punto de vista clínico, desde una fase compensada (en la que no hay síntomas o estos son menores) a una fase descompensada caracterizada por el desarrollo de complicaciones típicas como hemorragia gastrointestinal debida a hipertensión portal, ascitis o encefalopatía hepática (EH). Asimismo, la ictericia o las infecciones bacterianas pueden precipitar las descompensaciones de la cirrosis o empeorar su pronóstico^{29,30}. En las fases precoces la cirrosis se caracteriza por un periodo de estabilidad clínica en el que los mecanismos fisiológicos reguladores compensan las alteraciones morfológicas y hemodinámicas iniciales de la enfermedad y mantienen al paciente asintomático. Cuando estos mecanismos compensadores claudican debido a la progresión de la enfermedad, aparecen las descompensaciones clínicas. El paso de la fase compensada a descompensada resulta de gran trascendencia ya que implica un descenso en la mediana de supervivencia de los pacientes de 12 a 2 años respectivamente con una tasa de incidencia entre el 5-7% anual. Los mecanismos implicados en la progresión y descompensación de la cirrosis incluyen el aumento de la hipertensión portal, la circulación hiperdinámica, la disbiosis, la traslocación bacteriana y la inflamación sistémica. La transición entre las distintas fases es gradual y en ocasiones difícil de establecer, sobre todo en pacientes compensados, por lo que se ha propuesto el término de enfermedad hepática crónica avanzada para referirse al conjunto de pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis³¹.

IMPACTO SOCIOECONÓMICO

La cirrosis es una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y coste sanitario, tanto globalmente como en nuestro país, ocasionando importantes gastos socio-sanitarios y económicos. El coste deriva fundamentalmente del elevado número de ingresos por descompensación de la cirrosis (peritonitis bacteriana espontánea-PBE-, otras infecciones no PBE, encefalopatía hepática, ascitis refractaria, hemorragia digestiva, hepatocarcinoma). Por otra parte, la presencia de cirrosis como comorbilidad incrementa de forma relevante, más que ninguna otra enfermedad asociada, la mortalidad durante el ingreso de otras enfermedades como la enfermedad cardiovascular o respiratoria y el cáncer³².

COMORBILIDAD EXTRAHEPÁTICA

MALNUTRICIÓN, SARCOPENIA Y ENFERMEDAD ÓSEA

Como se ha mencionado previamente, la cirrosis es una enfermedad sistémica por lo que no resulta sorprendente que los pacientes con cirrosis tengan importante comorbilidad extra-hepática.

La malnutrición y la sarcopenia son frecuentes en la cirrosis, presentes hasta en un 20% en la cirrosis compensada y en un 50% de los pacientes descompensados; tanto es así que ambas entidades se asocian a la gravedad del fallo hepático y juegan un papel muy importante en el desarrollo de complicaciones³³ de los pacientes, como la susceptibilidad a infecciones, la EH y la ascitis, así como en su calidad de vida y en su supervivencia³⁴⁻³⁶. De hecho, ambas son un factor predictor independiente de menor supervivencia en la cirrosis y tras el trasplante hepático. Sin embargo, a menudo son ignoradas ya que su evaluación es compleja y no está estandarizada. La etiología parece ser multifactorial e incluye disminución de la ingesta debido a disgeusia, anorexia, restricción de sal, y malabsorción, así como a la menor capacidad hepática para metabolizar y almacenar nutrientes³⁷⁻⁴⁰.

La valoración de la composición corporal se puede llevar a cabo a través de la utilización de métodos antropométricos⁴¹ a pie de cama como la circunferencia de mitad del brazo⁴² o el pliegue tricípital que son simples, rápidos y baratos y no se ven influenciados por la retención de líquido. Ambos tienen valor pronóstico demostrado para mortalidad en pacientes cirróticos⁴³.

La sarcopenia es un componente principal de la malnutrición que se puede evaluar mediante el análisis de la función contráctil de la musculatura esquelética. El uso de un dinamómetro es un método sencillo, barato y efectivo para demostrar alteración en la función muscular en pacientes cirróticos, con capacidad para predecir la incidencia de complicaciones mayores y mortalidad⁴⁴⁻⁴⁶.

Por otra parte, se ha identificado enfermedad ósea hasta en el 55% de los pacientes con cirrosis, con mayor prevalencia en pacientes con enfermedad colestásica. La osteoporosis, caracterizada por la pérdida de masa y calidad ósea, conduce a fracturas por fragilidad y es común en pacientes con enfermedad hepática crónica⁴⁷. Distintos factores nutricionales, hormonales, inflamatorios, metabólicos y genéticos juegan un importante papel en la patogénesis de la osteoporosis en la enfermedad hepática crónica, sobre todo por la disminución de la formación de hueso. El diagnóstico de osteoporosis se basa en la densidad mineral ósea, generalmente medida por densitometría ósea (dual-energy X-ray absorptiometry; DEXA) de la columna lumbar y de la cadera. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera osteoporosis cuando la densidad mineral ósea está 2,5 desviaciones

estándar por debajo de la media para la edad (T-score -2,5) y osteopenia cuando el T-score está entre -1 y -2,5. También se deben realizar mediciones de laboratorio para evaluar alteraciones en el metabolismo del calcio y de la vitamina D. La enfermedad ósea tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes por lo que es crucial identificarla y tratarla antes del trasplante hepático, ya que empeora durante el primer año post trasplante⁴⁸. Su prevención y tratamiento en pacientes con cirrosis incluye su búsqueda activa, la eliminación de los factores de riesgo modificables y considerar la suplementación de calcio y vitamina D junto con otros tratamientos específicos⁴⁹. Se recomienda repetir DEXA cada 2-3 años, como en la población sin enfermedad hepática, si los resultados son normales y en un intervalo menor (anual) en pacientes con condiciones asociadas a pérdida rápida de masa ósea como en enfermos con colestasis y más de un factor de riesgo para osteoporosis (abuso de alcohol, tabaco, edad avanzada, tratamiento con corticoides, menopausia precoz, historia familiar de fractura osteoporótica) así como en los enfermos en tratamiento con corticoides a dosis altas. Este intervalo es válido también para pacientes con cirrosis avanzada, sobre todo en candidatos a trasplante hepático. Se recomienda igualmente identificar factores de riesgo para pérdida de masa ósea, osteoporosis y fracturas en pacientes con enfermedad crónica hepática, como en la población general y en las mujeres postmenopáusicas. Asimismo, se recomienda realizar actividad física, una dieta equilibrada y suplementos de calcio y vitamina D. Sin embargo, no hay datos definitivos que confirmen la eficacia de la suplementación en la prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes con enfermedad hepática⁵⁰.

FRAGILIDAD

La fragilidad ha sido inicialmente definida en el ámbito de la geriatría como un síndrome multifactorial y multidimensional caracterizado por la disminución de la reserva fisiológica y el aumento de la vulnerabilidad ante estresores de salud⁵¹. En los pacientes con cirrosis descompensada, factores específicos relacionados con la enfermedad hepática (alteración metabolismo proteico, toxicidad muscular del amoniaco, inactividad relacionada con la EH) son impulsores del fenotipo de fragilidad en esta población que se caracteriza mayormente por pérdida de función muscular (fragilidad física). En los pacientes con cirrosis descompensada es frecuente la existencia de fragilidad, con una prevalencia entre el 18-43%, en función de la población estudiada⁴⁵. El reconocimiento y la valoración tempranas de la fragilidad es crítico, ya que se asocia con morbi-mortalidad, peor calidad de vida y peores resultados post trasplante en el paciente cirrótico, independientemente del grado de fallo hepático medido a través de los scores convencionales como el Child-Pugh o el MELD⁵²⁻⁵⁴; por ello han surgido numerosos estudios en las últimas décadas que investigan su patogenia multifactorial, así como las posibles dianas terapéuticas. Múltiples factores fisiopatológicos contribuyen a la fragilidad en los pacientes con cirrosis, entre los que se encuentran el desequilibrio en la masa muscular, en el sistema inmune, la presencia de

alteraciones neurológicas⁵⁵, endocrinas y en la microbiota, así como los déficits vitamínicos, especialmente el de 25(OH)D⁵⁶.

Una herramienta comúnmente utilizada para su valoración es la escala de fragilidad de Fried. Esta escala consta de 5 dominios (pérdida de peso involuntaria, autoinforme de agotamiento, debilidad muscular, lentitud en la movilidad y baja actividad física)⁵¹. Un incremento en la puntuación Fried se ha asociado con un aumento de mortalidad en lista de espera para trasplante, incluso ajustado por MELD⁵⁷. Las sociedades internacionales recomiendan asegurar un aporte adecuado de energía y proteínas en los pacientes con cirrosis⁵⁸. Las estrategias dirigidas a mejorar la situación nutricional y la masa muscular, como los tentempiés repetidos, incluyendo re-cena⁵⁸, la suplementación proteica o de aminoácidos ramificados^{59,60} o el ejercicio aeróbico moderado⁶¹ han demostrado ser beneficiosas. En la población general, las recomendaciones sobre suplementar la vitamina D en caso de insuficiencia y/o deficiencia han variado a lo largo de los años⁶², y también de acuerdo con la población de referencia para la que se realiza la recomendación (población sana⁶² o población con osteoporosis o situaciones de riesgo⁶³). En la población de pacientes con cirrosis no existe una evidencia robusta para hacer recomendaciones. A pesar de ello, las guías de práctica clínica más recientes encuentran razonable estudiar y tratar la deficiencia de vitamina D en este contexto^{33,64}.

DISFUNCIÓN COGNITIVA

La encefalopatía hepática (EH) es la manifestación más característica de la participación del sistema nervioso central (SNC) en la cirrosis hepática; la EH es consecuencia de la progresión de la hipertensión portal y de la insuficiencia hepática y se asocia claramente a la presencia de derivaciones portosistémicas, que favorecen la exposición cerebral a sustancias que en condiciones normales habrían sido metabolizadas y excretadas por el hígado. El amoníaco se ha considerado tradicionalmente uno de los factores más importantes en el desarrollo de EH. Otros factores que pueden favorecer la disfunción cerebral son la inflamación y la hiponatremia entre otros⁶⁵.

La forma de presentación de la EH es muy diversa, y sus manifestaciones abarcan un amplio especto de funciones neuropsiquiátricas que se alteran en intensidad variable y típicamente fluctúan siendo reversible en su mayoría. Así, los cambios neurocognitivos abarcan desde cambios sutiles en la personalidad, pasando por la desorientación evidente hasta la confusión y el coma⁶⁶. En ocasiones son cambios clínicos evidentes (EH clínicamente manifiesta) mientras que en otros casos son sutiles que pueden pasar desapercibidos para el explorador y ser detectables solo con métodos diagnósticos

sensibles (EH subclínica). El desarrollo de EH se ha asociado a un menor rendimiento cognitivo y a un menor tamaño del volumen cerebral tras el trasplante hepático que persiste hasta un año después del mismo⁶⁷. Estos hallazgos indicarían que el desarrollo de esta descompensación de la enfermedad hepática es capaz de producir una alteración irreversible del funcionamiento cognitivo⁶⁷⁻⁶⁹.

Con la intención de homogeneizar su diagnóstico y manejo, la EH se debería clasificar según varios criterios^{70,71} como son la enfermedad hepática preexistente, la gravedad de sus manifestaciones, su duración o la existencia de factores precipitantes (Tabla 1). La clasificación de West Haven se ha utilizado ampliamente para evaluar la gravedad de la EH. Esta clasificación incluye 4 estadios clínicos y 1 estadio clínicamente no detectable. Aunque ampliamente utilizada, ha sido cuestionada por falta de especificidad y variabilidad inter-observador. Los pacientes con cirrosis con frecuencia presentan un trastorno cognitivo subclínico no detectable por el explorador, pero con un impacto relevante en el rendimiento diario, conocido como encefalopatía hepática mínima (EHM). Los pacientes con EHM presentan déficits en atención, percepción visoespacial, velocidad psicomotora y percepción visual⁷². Este estadio requiere de técnicas neuropsicológicas o neurofisiológicas sensibles para su diagnóstico que tampoco son específicas y éste continúa siendo un diagnóstico de exclusión. Entre un 30-70% de los pacientes con cirrosis tienen EHM⁷³, y su presencia se asocia a un mayor riesgo de episodios clínicos de EH⁷⁴, accidentes de tráfico⁷⁵, caídas accidentales⁷⁶ y una peor supervivencia⁷⁷. La EHM junto con la encefalopatía hepática grado I componen lo que se conoce como encefalopatía hepática subclínica^{70,71}. Dado que la EH tiene un espectro continuo se ha propuesto reclasificarla en 2 subcategorías: EH subclínica (encefalopatía hepática mínima (EHM) y grado I) y manifiesta (EH grado II-IV).

TIPO	GRADO		CURSO TEMPORAL	FACTORES PRECIPITANTES
A	EHM	Alteración neuropsicológica y/o neurofisiológica	Episódica	Espontanea
	I	Paciente orientado, bradipsiquia		
B	II	Desorientado tiempo, comportamiento alterado	Recurrente	Precipitada
C	III	Desorientación tiempo y espacio, confusión, semi-estupor	Persistente	
	IV	Coma		

Tabla 1. Formas clínicas de la encefalopatía hepática. (Adaptada (con permiso de la autora) de “Ascitis, insuficiencia renal aguda y encefalopatía hepática” de R. García-Martínez, 2016. *Medicine* 2016;12:617-26)

La EH manifiesta ocurre en el 40% de los pacientes con cirrosis y la subclínica hasta en el 80% de ellos⁷⁸. Además de su elevada prevalencia, resulta ser una complicación altamente debilitante, con impacto en la autonomía de los pacientes y en la productividad y salud global de los cuidadores⁷⁹. Además, la encefalopatía tanto si es manifiesta como también si es subclínica afecta a las actividades de la vida diaria, a la capacidad de conducir y aumenta el riesgo de caída hasta en diez veces⁸⁰. El diagnóstico de EH se basa en la presencia de síntomas clínicos compatibles, la existencia de enfermedad hepática que la justifique y la exclusión de otras causas de disfunción neurológica. Dado que no hay pruebas de laboratorio o exploraciones específicas para el diagnóstico de EH, se trata de un diagnóstico de exclusión⁸¹. Además del tratamiento específico, se deben investigar y tratar los factores precipitantes (infecciones, diuréticos, estreñimiento, ...) siendo esto de gran relevancia pronóstica. La EH subclínica afecta a múltiples facetas del funcionamiento neurocognitivo que pueden no afectarse a la vez en un determinado momento. Por ello, idealmente el diagnóstico debiera englobar las diversas funciones cognitivas, pero siendo costoso y con una exploración larga, se ha tratado de simplificar su identificación con metodología más corta y factible en la práctica clínica. Así, en la evaluación se pueden utilizar pruebas neuropsicológicas [(test psicométricos como la prueba PHES o test computarizados como el ICT (*inhibitory control test*), la prueba Stroop o el test SCAN)] o neurofisiológicas (frecuencia crítica del

parpadeo, electroencefalograma). Para el diagnóstico se recomienda disponer de al menos dos de ellos validados localmente dependiendo de la disponibilidad y experiencia con los tests disponibles. En nuestro medio, son de uso habitual el PHES y la frecuencia crítica de parpadeo. En todo caso, se recomienda que el explorador esté familiarizado en la realización de dichas pruebas y que disponga de datos de referencia normativos^{70,71,82}.

CALIDAD DE VIDA

La enfermedad hepática supone un deterioro progresivo en la calidad de vida de los pacientes que la sufren⁸³ debido al desarrollo de una serie de síntomas que afectan a la funcionalidad y al bienestar emocional de los individuos. La cirrosis se encuentra dentro de las 25 patologías globales que mayor discapacidad producen⁸⁴. Sin embargo, a pesar de la alta prevalencia de la enfermedad hepática crónica, su verdadera influencia en este aspecto podría estar infraestimado⁸⁵. Para comprender mejor el impacto real de la enfermedad es necesario evaluar los resultados comunicados por pacientes (PRO, por sus siglas en inglés). Independientemente de la etiología, los pacientes con hepatopatía crónica (compensada o descompensada) presentan deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud. Además, los pacientes con hepatopatía crónica, astenia y depresión presentan una incluso menor calidad de vida relacionada con la salud. Finalmente, la aparición de las complicaciones clásicas de la cirrosis como la ascitis y la encefalopatía hepática supone un gran impacto en la calidad de vida relacionada con la salud y otros PRO⁸⁶. Las medidas dirigidas a prevenir o minimizar las descompensaciones y comorbilidades podrían tener un impacto en la calidad de vida y en la supervivencia de los pacientes.

INFECCIONES

Las infecciones son complicaciones muy frecuentes y representan una de las principales causas de progresión del fallo hepático y de mortalidad en los pacientes cirróticos.

Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE, infección del líquido ascítico no relacionada con infección tratable de manera quirúrgica) es una infección bacteriana característica de los pacientes con cirrosis descompensada. Su mortalidad se ha reducido de un 90% a 20% con el diagnóstico, basado en el análisis del líquido ascítico, y tratamiento precoces. Dado que algunos pacientes pueden encontrarse asintomáticos o presentar síntomas menores o inespecíficos, se debe realizar una paracentesis diagnóstica en todos los pacientes cirróticos con ascitis que ingresen en el hospital o presenten empeoramiento clínico⁸⁷. Se debería escoger la antibioterapia empírica de acuerdo con las características de la infección (sitio de adquisición, gravedad), resistencias antibióticas locales y evitando, en la medida de lo posible, fármacos nefrotóxicos. Se debe realizar seguimiento clínico y una segunda paracentesis a las 48h tras el inicio del tratamiento empírico cuyo fracaso se debe sospechar si no hay mejoría en la paracentesis de control o si se observa deterioro clínico. Se recomienda desescalar la antibioterapia en función de las sensibilidades bacterianas y mantener el tratamiento durante 5 y 7 días, seguido de profilaxis antibiótica⁶⁶. La administración de albúmina, una proteína multifuncional^{88,89}, reduce la incidencia de insuficiencia renal y de síndrome hepatorenal, así como la mortalidad en pacientes con PBE⁹⁰, por lo que se recomienda su administración concomitante, aunque puede no ser necesaria en pacientes de bajo riesgo⁹¹.

Infecciones no-PBE

Las infecciones no-PBE son un grupo heterogéneo de infecciones que ocurren a menudo en pacientes cirróticos y se asocian con hasta un 60% de mortalidad a un año⁹². La endocarditis, la peritonitis secundaria, la neumonía y la bacteriemia presentan peor pronóstico. Su diagnóstico y tratamiento precoces también son cruciales y a menudo requieren alta sospecha clínica. Igual que en la PBE, se debería seleccionar el tratamiento antibiótico de acuerdo con las características de la infección, con especial atención al origen de la adquisición, la epidemiología local y la gravedad⁶⁶.

Disbiosis, traslocación bacteriana e inflamación sistémica

La microbiota intestinal se compone de trillones de microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal. Las últimas técnicas de secuenciación profunda han permitido una mejor comprensión del microbioma (genoma de los microorganismos de la flora intestinal) tanto en sujetos sanos como en enfermos.

En la enfermedad hepática crónica se han descrito cambios profundos en la composición y funcionamiento de la microbiota intestinal, conocidos como disbiosis (alteración del equilibrio normal en la flora intestinal)^{93,94}. De esta forma, se ha observado que un cambio hacia una mayor cantidad de bacterias potencialmente patogénicas (*Enterobacteriaceae*, *Bacteroidaceae* and *Enterococcaceae*) y un descenso en las bacterias autóctonas (*Lachnospiraceae/Ruminococcus* and *Clostridiales*)^{95,96} se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática. De forma adicional, los pacientes con cirrosis hepática presentan algunas características que aumentan el riesgo de disbiosis, como la disminución en la motilidad intestinal, el aumento del pH gástrico, la menor concentración de ácidos biliares en el colon y las alteraciones en la respuesta inmune local y sistémica. Estas alteraciones podrían favorecer el sobrecrecimiento bacteriano⁹⁷. Otros factores que podrían contribuir a la disbiosis son las modificaciones dietéticas, el uso de antibióticos y la exposición al sistema sanitario⁹³. En los últimos años, se ha establecido el concepto “eje intestino-hígado” para hacer referencia a la relación bidireccional entre la microbiota intestinal y el hígado como consecuencia de una serie de señales generadas y modulables por factores dietéticos, genéticos y ambientales⁹⁸. De hecho, se ha demostrado la presencia de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado en pacientes con cirrosis^{97,99}. Es conocido el paso de bacterias y productos bacterianos (endotoxinas, ADN bacteriano, ...) a través de la barrera intestinal desde la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos y a otros órganos extraintestinales en la cirrosis hepática. Los mecanismos implicados en este fenómeno, denominado traslocación bacteriana (TB), no son bien conocidos, aunque están implicadas la disbiosis, el aumento de la permeabilidad intestinal y las alteraciones en la respuesta inmune local y sistémica^{93,97}.

La barrera intestinal representa el punto estratégico de esta interacción, de modo que una alteración en cualquiera de los elementos que la constituyen puede facilitar la TB y conllevar a una exposición patológica de microorganismos y sus productos metabólicos en el hígado, con la consiguiente generación de un ambiente proinflamatorio. La barrera mucosa es la primera línea de defensa y modula la interacción entre la microbiota y las células epiteliales por diferentes mecanismos (grosor, IgA y péptidos antimicrobianos). Su composición puede ser modificada por factores dietéticos o por la propia microbiota que puede utilizarla como fuente de nutrientes para favorecer su crecimiento¹⁰⁰⁻¹⁰². Por su parte, las células epiteliales intestinales actúan asimismo de forma coordinada como barrera física para proteger el intestino de las agresiones de la microbiota y de otros agentes infecciosos mediante varios mecanismos físicos (uniones celulares estrechas), eléctricos (carga negativa del borde en cepillo) y químicos (péptidos antimicrobianos)¹⁰³. De forma complementaria, la barrera vascular intestinal impide, fundamentalmente, que las bacterias entren en la circulación portal^{104,105}.

Hasta un 25-30% de los pacientes con cirrosis descompensada presentan TB, la cual ha demostrado ser crucial en la generación y perpetuación de un estado inflamatorio crónico^{97,106,107}. Hay que destacar que la disbiosis y la TB tienen efectos deletéreos locales y sistémicos y conllevan consecuencias clínicas relevantes¹⁰⁸. De hecho, la disbiosis y la TB se asocian con la precipitación de descompensaciones como la encefalopatía hepática¹⁰⁹, la peritonitis bacteriana espontánea¹¹⁰ y otras infecciones. Además, la respuesta inflamatoria secundaria a bacterias o patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés), contribuye a la circulación hiperdinámica¹¹¹, empeora la función hepática y deteriora la coagulación¹¹². Además, tiene implicación en la patogénesis del fallo hepático agudo sobre crónico (*Acute on chronic liver failure*, ACLF), y contribuye al fallo multiorgánico y al riesgo de muerte en la cirrosis^{113,114}.

Disfunción inmune

Las infecciones bacterianas se ven favorecidas por la disfunción inmunológica asociada a la cirrosis (-Cirrhosis-associated immune dysfunction- CAID, por sus siglas en inglés). Esta disfunción inmune es progresiva, afecta tanto a la inmunidad innata como a la adquirida y tiene un origen multifactorial no bien conocido¹¹⁵. La disfunción inmune asociada a la cirrosis (CAID) es una alteración dinámica y progresiva que implica un estado de activación persistente de las células del sistema inmune y, de manera paralela, un estado de inmunodeficiencia^{116,117} con distinta intensidad en función del estadio de la cirrosis. La inmunodeficiencia afecta a ambas respuestas inmunes: innata y adaptativa. La cirrosis conduce a una disminución del número de células del sistema inmune circulante, excepto los monocitos y es particularmente profunda en el caso de los neutrófilos. De manera adicional, las células fagocíticas mononucleares y los neutrófilos presentan una capacidad fagocítica reducida, los linfocitos T y B muestran una respuesta hipoproliferativa y los linfocitos NK presentan una baja actividad citotóxica. Por otro lado, la cirrosis resulta en una disfunción reticuloendotelial, debido al reducido número de células mononucleares hepáticas reticuloendoteliales y a las derivaciones porto-sistémicas. Esto disminuye la capacidad hepática de aclaramiento bacteriano y también la síntesis de moléculas de la respuesta inmune innata, como son los componentes del complemento y los receptores de reconocimiento de patrones. Estos defectos coexisten con una inflamación sistémica en forma de activación de moléculas de superficie de las células inmunes e incremento de la síntesis de citoquinas proinflamatorias. Así, diversos estudios han puesto de manifiesto el aumento de concentración plasmática de proteínas de fase aguda¹¹⁸, marcadores de activación endotelial^{119,120} y de mediadores de la inflamación como TNF, IL-1 β , IL-6, IL-17 e interferón gamma¹²¹. La patogénesis de la disfunción inmune es multifactorial, incluyendo la estimulación persistente de las células del sistema inmune por patrones moleculares asociados a patógenos y a daño (PAMPs y DAMPs), la disminución de la síntesis hepática de factores tróficos, el hiperesplenismo y a diferentes factores etiológicos de la cirrosis, como el alcohol. Además, la estimulación continua del sistema inmune puede conducir al agotamiento de la respuesta inmune, lo que podría favorecer la susceptibilidad a infecciones bacterianas.

La disfunción inmune asociada a la cirrosis implica dos fenotipos inmunes diferentes. El fenotipo de inflamación sistémica de bajo grado y el de alto grado. El fenotipo de bajo grado se puede encontrar en pacientes con cirrosis compensada o en cirrosis descompensada sin fallo orgánico y se caracteriza por la producción de citoquinas proinflamatorias, expresión de antígenos de superficie activados en las células inmunes circulantes¹²², polarización TH1 y activación de células B¹²³. Es decir, hay una activación inmune aumentada pero la respuesta efectora no se encuentra demasiado comprometida. El fenotipo

de inflamación sistémica de alto grado lo podemos encontrar en pacientes con ACLF, en el que además de inflamación de alto grado existe una parálisis del sistema inmune, lo que supone un riesgo elevado en el desarrollo de infecciones, empeorando el pronóstico.

La disfunción inmune asociada a la cirrosis supone un hecho relevante ya que participa en la descompensación hepática y confiere un peor pronóstico¹¹⁷; por lo que la valoración de terapias que modulen esta disfunción es muy pertinente y está siendo evaluada en distintos estudios.

VITAMINA D

SÍNTESIS, FUNCIONES EXTRA-ÓSEAS, PREVALENCIA DEL DÉFICIT EN LA POBLACIÓN GENERAL Y EN LA CIRROSIS

La vitamina D es una hormona esteroidea con importantes efectos pleiotrópicos. Está sometida a un proceso de activación en 3 pasos antes de interactuar con su receptor. La mayoría de la vitamina D circulante es sintetizada en la piel como resultado de la exposición solar. El paso inicial implica que la radiación ultravioleta B convierta el metabolito 7-dehidro-colesterol en previtamina D₃ en la epidermis profunda que se convierte rápidamente en vitamina D₃ en un proceso dependiente del calor. Sin embargo, una exposición solar excesiva no causa intoxicación por vitamina D ya que el exceso de vitamina D₃ se destruye con la luz solar. Únicamente una pequeña proporción de vitamina D se obtiene de fuentes dietéticas como los pescados grasos, los huevos, o los alimentos artificialmente enriquecidos. Las vitaminas D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalfiferol) derivadas de la dieta son absorbidas a través de un proceso dependiente de los ácidos biliares por el cual la vitamina D se incorpora en micelas en la luz intestinal, es absorbida por los enterocitos y empaquetada en quilomicrones que son entonces transportados a la circulación venosa a través del drenaje linfático. La vitamina D de ambos orígenes, cutáneo o dietético, puede ser almacenada en los adipocitos o sufrir un proceso de 25-hidroxilación en el hígado. Este proceso, mediado por las 25-hidroxilasas que son isoformas del citocromo P450, produce la mayoría de vitamina D circulante (25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D). Esta molécula conocida como calcidiol es biológicamente inactiva, tiene una vida media larga de 2 o 3 semanas y se utiliza, por lo tanto, para evaluar los niveles de vitamina D (Figura 1). Una amplia mayoría (88%) de la 25 (OH)D sérica está unida a la proteína transportadora de vitamina D (-vitamin D binding protein- DBP, por sus siglas en inglés). La DBP es de síntesis hepática casi exclusiva y tiene funciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias independientes de su papel como transportadora de vitamina D^{124,125}. El paso final en la síntesis de vitamina D es la 1 α -hidroxilación que ocurre predominantemente en el túbulo proximal renal. Está mediado por la 1 α - hidroxilasa que produce la forma activa 1 α ,25-hidroxivitamina D (1 α ,25(OH)₂ D) o calcitriol, que también se une en su mayoría (85%) a la DBP y tiene una vida media de sólo 4 horas¹²⁶.

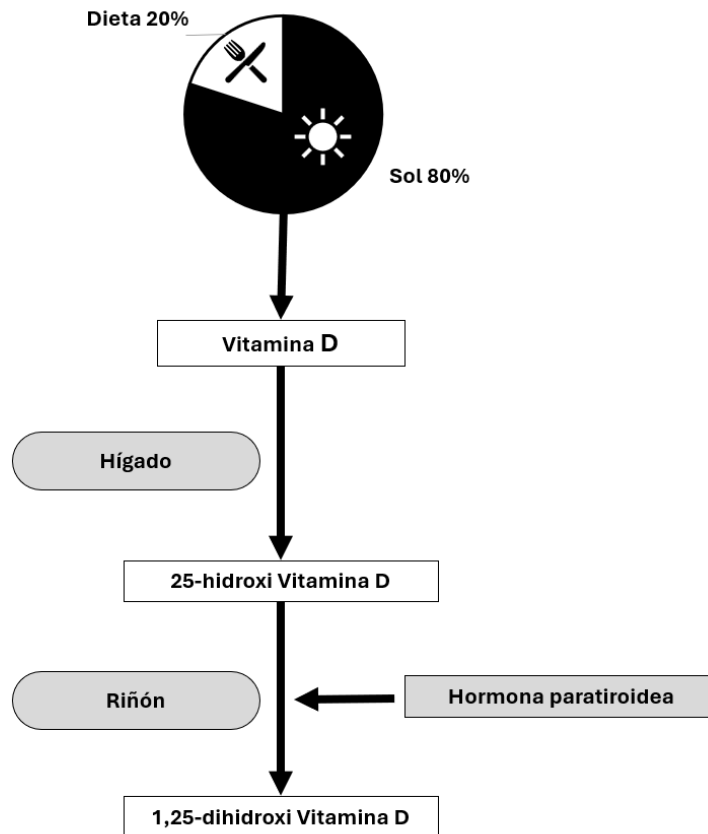


Figura 1. Proceso de obtención de vitamina D en el ser humano.

Sus acciones clásicas son las relacionadas con el metabolismo mineral óseo. Sin embargo, las últimas décadas han contribuido a un mejor conocimiento de las propiedades de la vitamina D que van más allá de sus efectos sobre el esqueleto¹²⁷. Así, se ha determinado que la vitamina D también participa en la proliferación y diferenciación celular, tiene efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios (Figura 2). Estos efectos no esqueléticos pueden ser relevantes en la patogénesis y tratamiento de la enfermedad crónica hepática. Su deficiencia es un hallazgo relevante en pacientes con cirrosis, en los que se ha asociado con sarcopenia⁵⁶ y fragilidad⁵⁴.

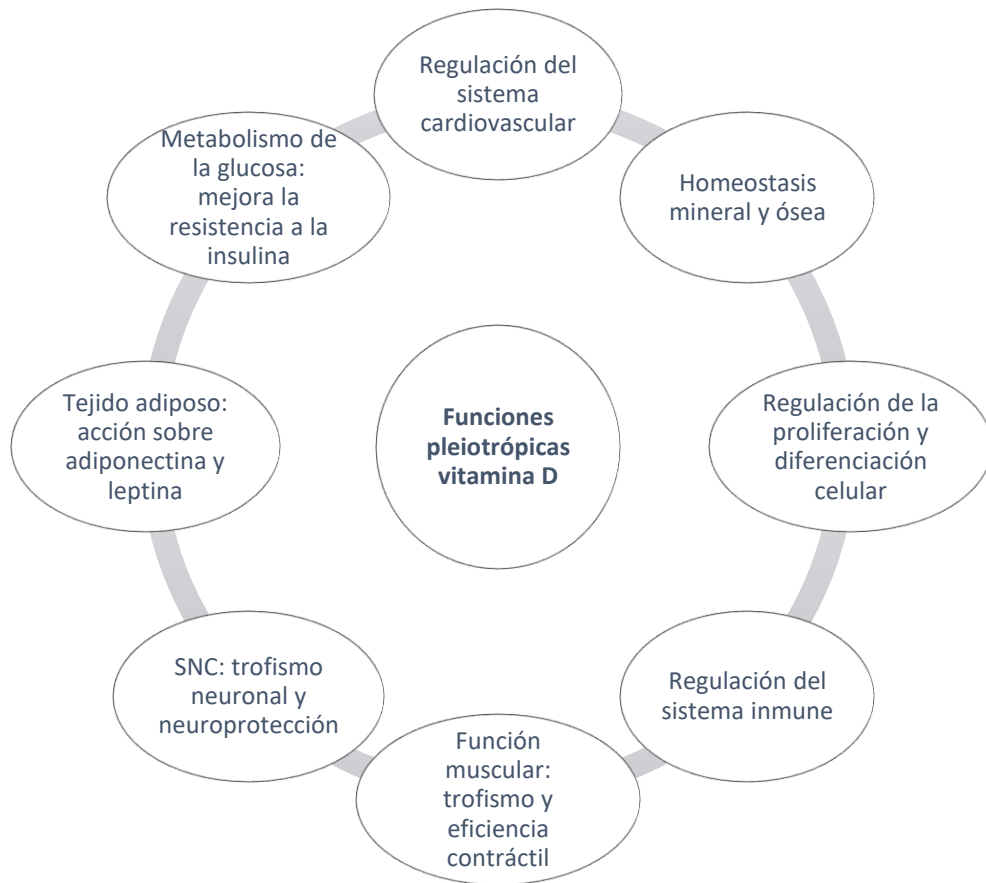


Figura 2. Funciones pleiotrópicas de la vitamina D

Abreviaturas. SNC: Sistema nervioso central.

La prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población general varía del 20% al 100% cuando se refiere a concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) < 20 ng/ml y afecta a todos los grupos de edad⁶³, aunque la población envejecida y los pacientes con enfermedades crónicas presentan mayor riesgo. La deficiencia de vitamina D tiene un impacto clínico negativo en un número importante de escenarios clínicos.

Diversas publicaciones muestran que la prevalencia del déficit de vitamina D en la cirrosis es muy elevada, oscilando entre el 50 y el 100% de la población estudiada^{128,129} y está asociada con la gravedad de la enfermedad. Los efectos antiinflamatorios y las propiedades inmunomoduladoras de la vitamina D proporcionan mecanismos plausibles por los cuales la vitamina D podría impactar en la progresión y gravedad de la enfermedad. Sin embargo, hay pocos estudios prospectivos que evalúen el efecto de la suplementación de la vitamina D en la enfermedad hepática crónica.

Como se ha comentado, el hígado es un órgano esencial en la síntesis de vitamina D. Es el lugar donde ocurre la 25-hidroxilación y donde se sintetiza la mayoría de DBP. Hasta el 64-92% de los pacientes con enfermedad hepática crónica presentan niveles de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml, predominantemente en aquellos pacientes con enfermedad colestásica estando inversamente correlacionados con la gravedad de la enfermedad y el Child-Pugh score^{130,131}. Los niveles bajos de vitamina D pueden deberse, en parte, al déficit de proteína transportadora asociado a la insuficiencia hepática; sin embargo, hay pruebas de que existe un déficit nutricional real en estadios pre-cirróticos. La alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en esta población es independiente de la etiología de la enfermedad hepática^{132,133}. Existen datos de una estrecha correlación entre los niveles de vitamina D y la respuesta al tratamiento basado en interferón en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C, en la enfermedad hepática grasa de origen metabólico y en aquellos que desarrollan carcinoma hepatocelular^{131,134,135}.

Por estas razones parecería recomendable investigar los niveles de 25(OH)D en todos los pacientes con enfermedad hepática crónica, especialmente en aquellos con enfermedad avanzada^{63,131}, MASLD y enfermedades colestásicas. Sin embargo, no hay recomendaciones específicas excepto para pacientes con colestasis, pero parece razonable suplementar aquellos pacientes con niveles < 20 ng/ml, hasta 30 ng/ml. Se ha sugerido que en pacientes con MASLD pueden ser necesarias dosis más altas⁵⁰. No hay información específica robusta acerca del efecto beneficioso de la suplementación de micronutrientes y vitaminas en pacientes cirróticos. Sin embargo, se sugiere que las deficiencias sospechadas o confirmadas deberían tratarse de acuerdo con las recomendaciones generales y la práctica clínica^{33,64,71}.

DÉFICIT DE VITAMINA D Y DETERIORO COGNITIVO

La presencia demostrada del receptor de la vitamina D en el cerebro sugiere que ésta ejerce funciones en este órgano y, de hecho, múltiples investigaciones así lo apoyan¹³⁶. Se ha observado que la vitamina D está implicada en la síntesis de factores neurotróficos y en procesos de detoxificación cerebral, pudiendo estos explicar en parte sus efectos neuroprotectores¹³⁷. Diferentes estudios han demostrado la asociación entre la deficiencia de vitamina D y el deterioro cognitivo. Así, en un estudio de una amplia muestra comunitaria se observó que los niveles bajos de 25OHD se asociaron con una función neuropsicológica más pobre y con un volumen hipocampo más pequeño¹³⁸. Por otra parte, en otro estudio se encontró una asociación entre la hipovitaminosis D y la demencia de cualquier causa en una cohorte de sujetos mayores con ayuda domiciliaria¹³⁹. Estos hallazgos apoyan el papel

neuroprotector del sistema hormonal D¹⁴⁰. Además, también es conocida su asociación con trastornos del estado de ánimo como ansiedad y depresión¹⁴¹.

Recientemente se ha evaluado en distintos estudios¹⁴² la posible relación entre el déficit de vitamina D y la EH¹⁴². Por una parte, Vidot y colaboradores describieron en 2017 una asociación entre una deficiencia moderada/severa de vitamina D y la presencia de EH clínicamente manifiesta. En este estudio retrospectivo que incluyó 165 pacientes evaluados para trasplante hepático, los enfermos con deficiencia de vitamina D tenían mayor probabilidad de ser diagnosticados de EH clínicamente manifiesta¹⁴³. Hallazgos similares fueron encontrados por otros autores, refrendando la asociación entre niveles más bajos de 25OHD y prevalencia de EH¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Además, se observó en una cohorte de 428 pacientes, que la deficiencia de vitamina D no solo se asociaba a una mayor prevalencia de EH subclínica, sino también a una mayor incidencia de EH clínicamente manifiesta en un seguimiento de 2,3 años y a una mayor mortalidad¹⁴². La información actual sugiere que las propiedades antioxidantes de la vitamina D podrían mejorar el estrés oxidativo en la EH con un potencial impacto en su gravedad. Sin embargo, los datos científicos disponibles al respecto son limitados y ni la causalidad ni el mecanismo fisiopatológico de la hipovitaminosis D en la EH han sido demostrados. Asimismo, se desconoce el impacto de la suplementación de vitamina D en la EH. De hecho, estudios más precisos para evaluar el impacto clínico de la suplementación de vitamina D en la EH son deseables y necesarios¹⁴⁷.

DÉFICIT DE VITAMINA D Y CAÍDAS EN LA POBLACIÓN GENERAL

El déficit de vitamina D está asociado con pérdida de masa ósea, sarcopenia y un aumento del riesgo de caídas y fracturas por fragilidad¹⁴⁸. La suplementación de vitamina D ha demostrado ser útil en la prevención de las fracturas, sobre todo por mejorar el metabolismo óseo e incrementar la densidad mineral ósea¹⁴⁸. Adicionalmente, tener niveles adecuados de vitamina D se asocia con una mejoría en la función muscular¹⁴⁹, lo cual podría ser un determinante en la disminución del riesgo de caídas tal y como se ha observado especialmente en población geriátrica¹⁵⁰.

DÉFICIT DE VITAMINA D, CAÍDAS Y FRACTURAS EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS

Los pacientes con cirrosis, especialmente aquellos con deterioro cognitivo, presentan una elevada incidencia de caídas y fracturas⁷⁶. La prevalencia de fracturas varía entre el 7% y el 35%, siendo más frecuentes en mujeres postmenopáusicas¹⁵¹ y en pacientes en tratamiento con corticoides¹⁵². Esta predisposición se ha asociado a déficits neuropsicológicos específicos, pero también a la sarcopenia, es decir, a una disminución de la masa y la fuerza musculares¹⁵³. La sarcopenia afecta también a la tolerancia al esfuerzo^{153,154}, a la calidad de vida^{153,154} y determina un mal pronóstico³⁵. Las caídas adquieren especial relevancia en estos pacientes ya que son causa de complicaciones, descompensación de la cirrosis, hospitalizaciones, mortalidad, fracturas debido a la disminución de la masa ósea⁷⁶ y peor calidad de vida. El efecto de la suplementación con 25(OH)D sobre la masa muscular y la fuerza se ha evaluado en un estudio previo¹⁵⁵ pero el impacto de la suplementación de 25(OH)D en la fragilidad en pacientes cirróticos no ha sido evaluado específicamente.

La suplementación con vitamina D en los pacientes con cirrosis y deficiencia de vitamina D podría por tanto ser útil en el manejo de la fragilidad, sarcopenia y para prevenir las caídas y fracturas, al mejorar la masa ósea y la función muscular.

DÉFICIT DE VITAMINA D E INFECCIONES

Históricamente se ha asociado la vitamina D con el riesgo de infecciones. Así, en la era pre-antibiótica, se utilizó en el tratamiento de la tuberculosis. Recientemente, el papel de la vitamina D en la respuesta inmune ha recobrado interés, pues tiene una función importante en la respuesta inmune innata y adaptativa¹⁵⁶. Desde los años 80, es conocido que las células inmunes expresan el receptor de la vitamina D. Desde entonces, múltiples trabajos de investigación incorporan el papel la vitamina D en la respuesta inmune innata y adquirida¹⁵⁷. Así, se ha propuesto que la vitamina D puede intensificar la respuesta inmune innata regulando la función de los macrófagos. Por otra parte, la vitamina D también modula la activación de los linfocitos implicados en la respuesta inmune. La activación de células T *naïve* es un proceso dependiente de vitamina D, por lo que los pacientes con niveles bajos de vitamina D tienen un índice de proliferación menor tras la estimulación que los pacientes con niveles normales. Además, $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}$ también tiene un efecto antiproliferativo en la respuesta adaptativa. Inhibe la proliferación de Th1, que producen interferón- γ , IL2 y de macrófagos activos, favoreciendo el cambio hacia una respuesta Th2, con mayor producción de IL4, IL5 e IL10, lo cual podría ser beneficioso en enfermedades

autoinmunes. Diversos grupos han propuesto recientemente el papel de la deficiencia de la vitamina D en el riesgo de infecciones¹⁵⁸. La función de la vitamina D en la inmunidad innata también tiene implicaciones en la enfermedad hepática. La enfermedad hepática crónica se caracteriza por la mayor exposición hepática a productos bacterianos como los lipopolisacáridos a través de la circulación portal. Los factores que contribuyen son un aumento en la permeabilidad intestinal, la ingesta de alcohol, y el sobrecrecimiento bacteriano. Las células de Kupffer -los macrófagos residentes en el hígado- representan el 80-90% de los macrófagos en el cuerpo y su respuesta antimicrobiana dependiente de vitamina D también se ve influida por el estatus de vitamina D¹⁵⁹. En pacientes con cirrosis, la deficiencia de vitamina D también parece asociarse a un mayor riesgo de infecciones, aunque se dispone de poca información en este sentido¹⁶⁰. Así pues, la suplementación de vitamina D en los pacientes con cirrosis podría disminuir el riesgo y el impacto de las infecciones¹⁶¹.

HIPÓTESIS:

La cirrosis es una enfermedad dinámica, multisistémica y potencialmente reversible. En su evolución la cirrosis se asocia a las descompensaciones hepáticas clásicas, pero también a una importante morbilidad extrahepática (disfunción inmunológica, malnutrición, fragilidad, caídas, deterioro cognitivo, infecciones, entre otras) que contribuye de forma independiente al deterioro en la calidad de vida y a la mortalidad. Por tanto, las medidas dirigidas a prevenir o minimizar la comorbilidad asociada a la cirrosis podrían tener un impacto en la calidad de vida y en la supervivencia de los pacientes.

Los mecanismos clásicos implicados en la progresión y descompensación de la cirrosis incluyen la presencia de hipertensión portal y su intensidad, la circulación hiperdinámica, la disbiosis, la traslocación bacteriana y la inflamación sistémica. En este sentido, la disfunción inmune asociada a la cirrosis (CAID) es una alteración dinámica y progresiva que implica un estado de inmunodeficiencia y, de manera paralela, un estado de activación persistente de las células del sistema inmune¹¹⁶ con distinta intensidad en función del estadio de la cirrosis. Su origen y su implicación patogénica, sin duda multifactoriales, no son bien conocidos¹¹⁵. Por otra parte, la encefalopatía hepática es la manifestación más característica de la participación del sistema nervioso central en la cirrosis. Los factores (además del amonio) que pueden favorecer la disfunción cerebral son la inflamación, la hiponatremia y los déficits nutricionales⁶⁵.

La vitamina D es una hormona esteroidea con importantes efectos pleiotrópicos; además de sus funciones esqueléticas, tiene efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios demostrados en contextos diferentes al de la cirrosis^{156,162,163}. Asimismo, se ha descrito en diferentes escenarios que su déficit está asociado con el deterioro cognitivo y con trastornos del estado de ánimo. Dadas las características patogénicas de la cirrosis y el envejecimiento progresivo de la población, la prevalencia del déficit de vitamina D en los pacientes con cirrosis podría ser elevada y tener importantes implicaciones en la fisiopatología de la enfermedad, en las manifestaciones extrahepáticas y quizás en el pronóstico, las complicaciones y la calidad de vida de estos pacientes.

Por tanto, la hipótesis de la presente tesis sostiene que es muy probable que los pacientes con cirrosis descompensada y déficit de vitamina D, esta deficiencia tenga relevancia patogénica en muchas de las complicaciones de la cirrosis. De ser así, su suplementación podría ser beneficiosa contribuyendo a un mejor control de la cirrosis, mitigando la aparición y gravedad de sus complicaciones, mejorando además la calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVOS:

1. Objetivo general

Evaluar en pacientes con cirrosis descompensada la asociación entre el déficit de vitamina D y la comorbilidad asociada a la enfermedad hepática especialmente la inflamación sistémica, la función cognitiva, las infecciones, la fragilidad y la calidad de vida así como el impacto su suplementación.

2. Objetivos específicos

2.1 Evaluar, en pacientes con cirrosis descompensada, la relación entre el déficit de vitamina D y la inflamación sistémica, la función cognitiva, la disfunción del sistema inmune, la fragilidad y la calidad de vida.

2.2 Evaluar, en pacientes con cirrosis descompensada, la relación entre los marcadores de inflamación sistémica y la función cognitiva, la disfunción del sistema inmune, la fragilidad y la calidad de vida.

2.3 Evaluar longitudinalmente el efecto de la suplementación de vitamina D en pacientes con cirrosis descompensada y déficit de Vitamina D sobre la inflamación sistémica, la función cognitiva, la disfunción del sistema inmune, la fragilidad y la calidad de vida.

2.4 Evaluar longitudinalmente la interrelación entre la suplementación de Vitamina D, la modulación de la inflamación sistémica, la función cognitiva y la fragilidad en pacientes con cirrosis descompensada y déficit de Vitamina D.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN DE PACIENTES:

Se trata de un estudio observacional que comprende una fase transversal y una fase de seguimiento longitudinal prospectivo. Se han evaluado de forma consecutiva los pacientes con cirrosis dados de alta tras cualquier evento indicativo de descompensación en las unidades de Hepatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM, Madrid) y del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSP, Barcelona) entre el 18/09/2017 y el 01/01/2020. Una vez dados de alta, aquellos pacientes sin contraindicaciones para la administración de suplementación de micronutrientes fueron reevaluados para su participación en el estudio de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión descritos más adelante. Posteriormente, se administró el tratamiento de acuerdo con la práctica clínica habitual en ambos centros y las recomendaciones vigentes en ese momento.

Desde la inclusión en el estudio, los pacientes fueron valorados cada 6 meses durante un año. En las visitas basal, a los 6 y a los 12 meses se llevó a cabo un estudio que incluía:

- i) El registro de eventos clínicos, que incluía la valoración de episodios de infección junto con la revisión del tratamiento habitual
- ii) Evaluación física incluyendo análisis antropométrico
- iii) Pruebas de laboratorio, evaluación de sarcopenia y composición corporal (DEXA) (sólo en las visitas basal y a los 12 meses)
- iv) Evaluación cognitiva; estudio del riesgo de caídas, fracturas y úlceras; evaluación de fragilidad; análisis de calidad de vida y estado de ánimo

Colección de muestras para estudio de mediadores de la inflamación y poblaciones celulares en sangre periférica (esto último sólo en los pacientes del HGUGM por necesidad de ser analizado en fresco en las 18 primeras horas de la extracción en el laboratorio de ese centro)

El estudio recibió la aprobación del comité de ética del HGUGM y del HSP. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito para la participación en el estudio.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Para poder participar en el estudio los pacientes debían cumplir TODOS los siguientes criterios:

1. Edad superior a los 18 años
2. Cirrosis hepática descompensada (ascitis, hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar).
3. Alta hospitalaria 1-6 semanas antes de la inclusión junto con resolución del proceso agudo motivo del ingreso.
4. Consentimiento informado.

2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Para formar parte del estudio los pacientes no debían cumplir NINGUNO de los siguientes criterios:

1. Enfermedad colestásica (colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, obstrucción biliar).
2. Trasplante hepático previo.
3. Tratamiento con vitamina D en el momento de la inclusión.
4. Contraindicaciones para la suplementación con vitamina D, incluyendo específicamente hipercalcemia y sarcoidosis.
5. Hepatocarcinoma fuera de los criterios de Milán (1 nódulo >5 cm o más de 3 nódulos alguno >3 cm). Comorbilidad grave (neoplasia avanzada, insuficiencia cardiaca o respiratoria grave, insuficiencia renal terminal).
6. Trastorno neurológico que pudiera dificultar la evaluación cognitiva (demencia, trastorno psiquiátrico grave...).
7. Haber recibido tratamiento antiviral para el VHC en los 6 meses previos a la inclusión.
8. Tratamiento inmunosupresor, inmunomodulador o antiinflamatorio.
9. Infección por VIH.
10. ACLF 3 en el momento de la inclusión.
11. MELD > 30 en el momento de la inclusión.
12. Consumo de alcohol excesivo en los últimos 6 meses (consumo > 40 g/día ♂; > 25g/día ♀).

3. DEFINICIÓN DE HIPOVITAMINOSIS D Y SUPLEMENTACIÓN:

La evaluación del estatus del paciente con respecto a los niveles de vitamina D se hizo de forma similar a su realización en práctica clínica, con la medición de los niveles plasmáticos de uno de sus metabolitos: 25-hidroxi vitamina D (25(OH)D). Así, de acuerdo con las guías de práctica clínica de las sociedades de Endocrinología⁶³, se definió insuficiencia cuando los valores de 25(OH)D se encontraban entre 20-29 ng/ml y se definió deficiencia cuando los valores de (25(OH)D eran inferiores a 20 ng/ml⁶³.

Los pacientes que presentaron algún grado de hipovitaminosis de vitamina D fueron suplementados con Calcifediol (Hidroferol 0,266 mg solución oral) (Anexo 1) siguiendo las guías de práctica clínica no difiriendo del tratamiento que hubieran recibido en caso de no haber participado en el estudio⁶³. La dosis inicial y la de seguimiento se ajustaron al grado de depleción y se supervisó por el equipo de nutrición en ambos centros. Así, la dosis fue superior en aquellos pacientes con deficiencia (25(OH)D <20 ng/ml) con respecto a los que presentaron insuficiencia (25(OH)D 21-29 ng/ml) con la intención de corregir el déficit en la siguiente visita (Anexo 2). A modo de resumen, aquellos pacientes con insuficiencia recibieron calcifediol 0,266 mg cada 2 semanas mientras que en aquellos con deficiencia se administró inicialmente 0,266 mg semanales, con posteriores controles y ajustes de dosis. En caso de detectarse otros déficits nutricionales, también fueron suplementados durante el ingreso previo o en el momento del alta, 1-6 semanas antes de la inclusión, con intención de neutralizar el potencial efecto de la suplementación de otras deficiencias adicionales en el momento de la inclusión. De identificarse otras deficiencias en el seguimiento prospectivo, también ser suplementarían de acuerdo con la práctica habitual.

3.1 CUMPLIMENTACIÓN DE LA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL:

La suplementación con 25(OH)D tuvo un elevado cumplimiento terapéutico, de forma que el 89% y el 95% de los pacientes cumplieron correctamente el tratamiento a los 6 y 12 meses, respectivamente. Respecto al resto de micronutrientes, en la tabla 2 se recogen las necesidades de cada uno de ellos a los 6 y 12 meses.

	BASAL	6 MESES	12 MESES
Vitamina A (N, %)	12 (44,44%)	16 (59,26%)	16 (72,72%)
Vitamina E (N, %)	2 (7,41%)	2 (7,41%)	2 (9,09%)
25(OH)D (N, %)	0 (0%)	24/27 (88,8%)	21/22 (95,45%)
Vitamina K (N, %)	2 (7,41%)	2 (7,41%)	1 (4,54%)
Vitamina B12 (N, %)	2 (7,41%)	0	1 (4,54%)
Ácido fólico (N, %)	3 (11,11%)	4 (14,81%)	1 (4,54%)
Calcio (N, %)	2 (7,41%)	2 (7,41%)	2 (9,09%)
Magnesio (N, %)	3 (11,11%)	2 (7,41%)	1 (4,54%)
Hierro (N, %)	5 (18,52%)	6 (22,22%)	3 (13,63%)
Suplementos proteicos (N, %)	2 (7,41%)	2 (7,41%)	1 (4,54%)
Otros (N, %)	3 (11,11%)	3 (11,11%)	1 (4,54%)

Tabla 2. Descripción de la intervención nutricional basal, a los 6 y a los 12 meses.

Abreviaturas. 25(OH)D: 25-hidroxi vitamina D.

4. FUENTE DE INFORMACIÓN

Todos los datos recogidos e introducidos en el cuaderno de recogida de datos (CRD) procedieron de la historia clínica de los pacientes. Estos datos constan en la historia clínica electrónica obtenidos durante el seguimiento del paciente en los Servicios de Aparato Digestivo del HGUGM y del HSP.

5. MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS:

5.1 EVALUACIÓN CLÍNICA, EXPLORACIÓN FÍSICA Y DATOS DEMOGRÁFICOS:

En cada visita se realizó una evaluación clínica completa.

- En la visita basal se registró la información demográfica (fecha de nacimiento, sexo, lugar de nacimiento). Se registraron los antecedentes médicos por aparatos y la historia de hepatopatía previa (fecha de diagnóstico de la enfermedad, causas de enfermedad hepática, tipo y fecha de descompensaciones de la enfermedad hepática, scores de función hepática Child-Pugh y MELD). La historia previa de EH fue explorada de forma específica. Se registró la presencia, fecha y número de episodios previos de EH clínicamente manifiesta y el número de episodios de EH grado IV. También se recogió información detallada sobre las causas precipitantes y el tratamiento recibido previamente. Además, se recogieron datos detallados referentes a la presencia de infecciones en el último año, necesidad de ingreso, ingreso en unidad de cuidados intensivos y días de tratamiento antibiótico. Finalmente, el tratamiento activo de los pacientes en el momento de cada visita también fue registrado en la base de datos. Se realizó una exploración física completa incluyendo las constantes vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura, talla y peso), y una valoración antropométrica (perímetro brazo derecho y pliegue tricípital) así como, de manera específica, la presencia de EH y de ascitis.

- Durante las visitas de seguimiento se registraron las constantes vitales, exploración física y antropométrica, el desarrollo de nuevos eventos clínicos hepáticos o extrahepáticos con especial énfasis en la recogida de procesos infecciosos y/o caídas y los cambios en el tratamiento habitual desde la última visita.

5.2 MUESTRAS BIOLÓGICAS:

En cada visita se realizó una extracción de sangre periférica mediante venopunción estando el paciente en ayunas de al menos 8 horas. Los análisis incluían la obtención de muestras para hemograma, coagulación, bioquímica y vitaminas siguiendo los procedimientos estándar de los laboratorios de ambos centros. Se realizaron las siguientes determinaciones:

- **Parámetros de hematología:** hemoglobina, volumen corpuscular medio (VCM), leucocitos, plaquetas.
- **Parámetros de hemostasia:** tiempo de tromboplastina parcial activada e índice internacional normalizado (INR).
- **Parámetros bioquímicos:** aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gammaglutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), albúmina, bilirrubina, glucosa, creatinina, sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, cobre, zinc, tirotropina (TSH), T4, triglicéridos, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL; ferritina, receptor soluble de transferrina, prealbúmina, Vitaminas A, E, D, B12, ácido fólico, PTH.
- **Marcadores subclínicos de inflamación:** PCR, procalcitonina.
- **Colección de muestras para análisis posterior de mediadores de la inflamación y estudio de poblaciones celulares en sangre periférica (este último solo en pacientes del HGUGM):** como parte del estudio de infección y de la valoración de la respuesta inmunológica, además de los parámetros clínicos y analíticos propios de la evaluación de rutina de estos enfermos, se realizó por una parte una extracción de plasma para estudio de mediadores de la inflamación en todos los participantes del estudio y por otra, un estudio de poblaciones celulares a partir de una muestra de 3 ml de sangre periférica, en el subgrupo de pacientes del HGUGM .
- Mediadores de la inflamación: se realizó en muestras de ambos centros. Se utilizaron alícuotas de plasma congelado para la determinación de varios marcadores séricos con implicación conocida en la neuroinflamación: proteína quimioatrayente de monocitos 1- ligando de quimiocinas 2 (*CCL2-MCP1*), Interleuquina 12 p70 (*IL-12 p70*), interleuquina 1β (*IL-1β*), factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (*GM-CSF*), factor de necrosis tumoral alfa de segunda generación (*TNF-α 2nd gen*), interleucina 6 de segunda generación (*IL-6 2nd gen*), *Fractalquina (CX3CL1)*, así como la proteína transportadora de la vitamina D (DBP) y la hepcidina. Se utilizaron kits de inmunoensayo personalizados Simple-Plex (Bio-technie) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

- Estudio de poblaciones celulares en sangre periférica: las muestras de sangre periférica (3 ml) se extrajeron y procesaron en el laboratorio de inmunorregulación del HGUGM dentro de las 18 horas siguientes a la extracción (muestra de sangre completa fresca, por lo que solo se realizó en los pacientes del HGUGM, N=14). Las muestras fueron etiquetadas con marcadores de superficie para anticuerpos marcados con fluorocromo distribuidos en tres paneles de citometría de flujo para detectar distintos subgrupos de células del sistema inmune innato o adaptativo; su diferenciación y estado de activación. Se determinó por citometría de flujo la frecuencia y el recuento en números absolutos de células mononucleares en sangre periférica: células T CD4+, células T CD8+, células T reguladoras (CD3+CD4+CD25+CD127), incluyendo las siguientes subpoblaciones: *naive* (CD45RA+CD27+), centrales de memoria (CM; CD45RA-CD27+), efectoras de memoria (EM; CD45RA-CD27-). Asimismo, se analizaron el porcentaje y los valores absolutos de células B, incluyendo los subgrupos *naive*, memoria y reguladoras. Además, se estudiaron plasmablastos, NK, granulocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y monoclastos, según los protocolos publicados previamente¹⁶⁴. La sangre completa se tiñó con una mezcla de anticuerpos para cada panel, y después de la incubación, los glóbulos rojos se lisaron utilizando el TQ-Prep Workstation (Beckman Coulter, Vallepinte, Francia). Se determinaron los números absolutos (células por μL de sangre) utilizando una suspensión de fluoroesferas (Flow-Count fluorespheres, Beckman Coulter) y los resultados se procesaron en el software Kaluza (versión 2.3, Beckman Coulter).

5.3 ANTROPOMETRÍA, SARCOPENIA Y COMPOSICIÓN CORPORAL:

En las visitas basal y de seguimiento a los 6 y 12 meses se llevó a cabo una evaluación antropométrica incluyendo la medición del peso y la talla de manera precisa con una báscula con escala digital portátil ajustada hasta 0,1 kg y estadímetro con escala ajustada hasta 0.1 cm. Con los valores previos, se calculó el IMC, mediante la división del peso (kg) entre la altura al cuadrado (m). También se obtuvo el perímetro del brazo derecho que se calculó con cinta de medir flexible con escala de hasta 0,1 cm desde el punto medio equidistante entre el acromion y el olécranon mientras el sujeto estaba en bipedestación con el brazo flexionado 90°. Por último, se midió el pliegue tricripital del brazo derecho con un plicómetro con una precisión de 0,2 mm (Lange caliper)⁴².

Para la evaluación de la fuerza muscular, que se llevó a cabo en la visita basal, así como en la de los 6 y los 12 meses se utilizó un dinamómetro (KERN MAP-BA-s-0910), siguiendo las instrucciones del fabricante. Esta prueba consiste en evaluar la fuerza prensil de la mano dominante con el paciente sentado en una silla y la espalda apoyada en el respaldo. El codo debe estar flexionado 90° y la muñeca en posición neutral. El paciente debe ejercer la máxima fuerza posible tras una instrucción verbal. Se realiza un test de prueba y se utiliza la media de 3 medidas con un descanso entre ellas de al menos 20 segundos. Existen valores normalizados de población española sana diferentes para cada género¹⁶⁵.

La valoración de composición corporal se realizó en la visita basal y la de los 12 meses mediante densitometría (DEXA, dual energy X-ray absorptiometry) (Hologic QDR modelo Discovery en HSP y Lunar DXA GE en HGUGM; ambos modelos son válidos y equivalentes para la medición y análisis de la composición corporal). La densitometría permite el análisis de la densidad mineral ósea, de la masa grasa y de la masa libre de grasa. En ciertas poblaciones con contenido de agua aumentado como en el paciente con insuficiencia cardíaca o cirrosis y ascitis o edema, el contenido de agua haría aumentar el contenido de masa libre de grasa y la mejoría de la ascitis o de los edemas haría disminuir el contenido de masa libre de grasa¹⁶⁶. Se analizaron los parámetros de densidad mineral ósea en columna, pelvis y total, así como los valores en números absolutos (g) y en porcentaje de masa grasa y masa magra total y de ambas extremidades superiores e inferiores y del tronco.

Asimismo, se realizó en las visitas basal, y las de los 6 meses y 12 meses, un análisis por impedancia bioeléctrica tetrapolar (BIA), que utiliza el modelo de dos compartimentos y calcula el porcentaje de masa grasa del individuo en función de la resistencia (Ohm) de los tejidos al paso de una corriente eléctrica de muy baja intensidad a través de la colocación de dos electrodos en manos y pies, lo que permite evaluar la composición corporal. Sus ventajas son que es un instrumento de bajo coste, portátil y fácil de utilizar, si bien su validez depende del nivel de hidratación, el cual puede verse alterado en pacientes con cirrosis¹⁶⁷.

5.4 FRAGILIDAD:

La fragilidad se evaluó utilizando la escala de Fried. En dicha escala existe fragilidad si están presentes tres o más de los siguientes criterios.

1. Pérdida de peso involuntaria en el último año de al menos 5 kg o IMC < 21 Kg/m².

2. Autoinforme de agotamiento en la última semana evaluado mediante las siguientes dos preguntas:

a) ¿Siente que todo lo que hace es un esfuerzo? (nunca, a veces, con frecuencia, siempre)

b) ¿Cuándo no tiene usted ganas de hacer nada? (nunca, a veces, con frecuencia, siempre)

Se consideró que el paciente puntuaba en este ítem si respondió “con frecuencia o siempre” a alguna de las 2 preguntas.

3. Lentitud en la movilidad: tiempo empleado en recorrer 5 metros (segundos). Se consideró que el paciente puntuaba en este ítem si tardaba 6 o más segundos.

4. Debilidad muscular: se pide al paciente que se levante y se siente 5 veces con los brazos cruzados al pecho. Este ítem se evaluó como la capacidad o incapacidad de levantarse

5. Baja actividad física: Se consideró que el paciente puntuaba en este ítem si no caminaba 30 o más minutos al día.

Se consideró robusto al paciente que no cumplía ningún criterio, pre frágil si cumplía 1 o 2 criterios y frágil si cumplía 3 o más criterios

5.5 CAÍDAS:

Se realizó una recogida de las caídas acontecidas en cada visita (en el caso de la visita basal se preguntó sobre las caídas en el último año), de sus características, gravedad y factores de riesgo. Adicionalmente se utilizaron tests de evaluación de riesgo de caídas previamente validados.

Así, se utilizó la escala Tinetti para la marcha y el equilibrio.

El subapartado del equilibrio evalúa 9 ítems de equilibrio desde la posición sentada, en una silla dura sin reposabrazos:

- 1. Mantiene el equilibrio sentado (se recuesta o resbala vs estable y seguro)
- 2. Se levanta (incapaz/ capaz con los brazos/capaz sin brazos)
- 3. Intenta levantarse (incapaz/capaz con más de un intento/capaz con un intento)
- 4. Mantiene el equilibrio inmediato de pie durante 15 segundos (inestable/estable con apoyo/estable sin apoyo)
- 5. Mantiene el equilibrio de pie (inestable/estable con bastón o abre los pies/estable)
- 6. Mantiene el equilibrio de pie cuando se le empuja levemente (en el esternón, por 3 veces) (comienza a caer/se agarra/estable)
- 7. Mantiene el equilibrio con los ojos cerrados (inestable/estable)
- 8. Da un giro de 360º (pasos discontinuos/pasos continuos)
- 9. Se vuelve a sentar (inseguro, cae en la silla/usa las manos/seguro)

Se puntuó cada ítem entre 0-2, de peor a mejor, con una puntuación máxima de 16 puntos.

El subapartado para evaluar la marcha de la escala Tinetti valora 7 ítems del paciente caminando a su ritmo habitual y con la ayuda que requiera usualmente (bastón o andador):

- 1. Inicio de la marcha (cualquier vacilación o varios intentos por empezar/sin vacilación)
- 2. Longitud y altura del paso (A Balanceo pie derecho: no sobrepasa el izquierdo/sobrepasa el izquierdo; no se levanta completamente/se levanta completamente. B Balanceo pie izquierdo)
- 3. Simetría del paso (longitud desigual/igual)
- 4. Continuidad de los pasos (discontinuidad/continuidad)
- 5. Pasos (desviación marcada/desviación moderada o usa ayuda/línea recta sin ayuda)
- 6. Tronco (marcado balanceo o usa ayuda/sin balanceo, pero flexiona rodillas, espalda o abre brazos/ sin balanceo, sin flexión, sin ayuda)
- 7. Posición al caminar (talones separados/talones casi se tocan al caminar).

La puntuación máxima en la valoración de la marcha son 12 puntos.

El tiempo aproximado para la realización de esta prueba son 8 a 10 minutos. La suma de ambas puntuaciones proporciona el riesgo de caídas, con una puntuación máxima de 28 puntos; a mayor puntuación menor riesgo. Una puntuación menor de 19 puntos implica un riesgo alto de caídas; de 19 a 28 implica riesgo bajo de caídas.

Ambas escalas han sido utilizadas en nuestro medio en pacientes con cirrosis^{61,80}.

5.6 FRACTURAS:

Se estimó el riesgo de fracturas utilizando la herramienta FRAX desarrollada por la OMS, disponible en línea y con valores de referencia de nuestro medio. En dicha herramienta se introducen datos de nacionalidad, edad, sexo, talla, peso, antecedentes de fractura previa, antecedentes de fractura en padres, tratamiento actual o reciente con corticoides, fumador activo, artritis reumatoide, trastornos asociados a osteoporosis secundaria (DM-1, hepatopatía crónica, malnutrición, menopausia precoz), consumo de alcohol (3 o más unidades por día) y valor de densidad mineral ósea en cuello femoral. La herramienta proporciona la probabilidad en porcentaje de riesgo de fractura y de fracturas osteoporóticas en 10 años.

5.7 ÚLCERAS:

De manera similar a la recogida de caídas, se registraron las úlceras (manifestación de marcada fragilidad) acontecidas en cada visita, así como el riesgo de úlceras utilizando la escala validada de BRADEN¹⁶⁸. En dicha escala se valoran la percepción sensorial (1-4), la exposición a la humedad (1-4), la actividad física (1-4), la movilidad (1-4), la nutrición (1-4), el roce y el peligro de lesiones (1-3). La puntuación total máxima es de 23 puntos. Se consideró como alto riesgo de úlceras una puntuación menor o igual a 12, riesgo moderado 13-14 y riesgo bajo 15-23.

5.8 EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA:

Se realizó una evaluación neuropsicológica en las visitas basal, y en las de los 6 y 12 meses. La evaluación fue realizada siempre por la misma persona (en HGUGM psicóloga entrenada en la realización de los tests seleccionados y en HSP enfermera entrenada por una psicóloga). La persona que realizaba la evaluación desconocía el estatus de 25(OH)D del paciente en ese momento y se realizó siempre en el mismo despacho y en horario de mañana manteniéndose las mismas condiciones ambientales (luz y temperatura adecuadas, silencio...) en cada una de las visitas. Los pacientes dispusieron del tiempo necesario para realizar todas las pruebas previstas y la exploración se realizó siempre en el mismo orden, de acuerdo con el plan previamente establecido. La evaluación neuropsicológica realizada por un experto constituye el "Gold Standard"¹⁶⁹ y por ello es la prueba de elección para el diagnóstico de un trastorno neurocognitivo¹⁷⁰. Sin embargo, se ha tratado de simplificar con el establecimiento de pruebas más cortas como el PHES⁷⁸ que permiten acortar la evaluación y establecer el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima (EHM). El PHES y el estudio neuropsicológico (batería de pruebas neuropsicológicas) son pruebas clínicas destinadas a la evaluación neurocognitiva de los pacientes con cirrosis. Ninguna de estas pruebas administradas aisladamente es suficiente para establecer un diagnóstico. El resultado de estos test ofrece información de alteración cognitiva en los pacientes, si bien no son pruebas específicas y deben interpretarse de acuerdo con las posibles causas subyacentes que pueden estar implicadas. Todas las pruebas seleccionadas disponían de tablas de normalidad de la población española.

La evaluación neurocognitiva comprendió las siguientes pruebas (Tabla 3):

A. *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES).

B. Evaluación neuropsicológica multidimensional.

EVALUACION NEUROCOGNITIVA	
PHES (http://www.redeh.org/phesapp/datos.html)	Test validado para el diagnóstico de EHM
Escala Glasgow	Test de evaluación del nivel de conciencia
Escala West Haven	Escala para la gradación de encefalopatía hepática
WAIS IV- cubos	Subtest validado dentro de la batería WAIS-IV; Razonamiento perceptivo
WAIS IV letras y números	Subtest validado dentro de la batería cognitiva WAIS-IV; memoria de trabajo
Test STROOP	Test validado; atención, velocidad de procesamiento, inhibición
Hopkins verbal	Test validado; Aprendizaje y Memoria
Grooved Pegboard test	Test validado, función motora

Tabla 3. Evaluación neurocognitiva de los pacientes en las visitas del estudio.

Abreviaturas. **PHES:** *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*, **EHM:** encefalopatía hepática mínima, **WAIS:** Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos.

A. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score:

La prueba PHES es una batería que incluye 5 test psicométricos. Las pruebas que componen la batería son: test de clave numérica, test de conexión numérica A y B, test de los puntos seriados y test de la línea quebrada (Figura 3).

El resultado de cada prueba genera un índice que se ajusta de acuerdo con los valores de edad y nivel educativo de la población española y se compara con los valores de normalidad. Las tablas de normalidad para su corrección en población española pueden consultarse en línea¹⁷¹. La prueba PHES es una batería que explora el espectro de alteraciones cognitivas con frecuencia alteradas en la EHM, es barata, y dispone de valores de normalidad. Por ello se ha propuesto como prueba de referencia para el diagnóstico de la EHM en pacientes con cirrosis hepática^{72,82}. La prueba debe realizarse e interpretarse por un explorador experto ya que puede existir un efecto de aprendizaje que puede disminuir su especificidad y reproducibilidad¹⁷². La desviación de un sujeto con cirrosis respecto a los valores de normalidad se utiliza para el diagnóstico de EHM. Así, un resultado inferior a -4 puntos (o desviaciones estándar) es compatible con el diagnóstico de EHM⁸².

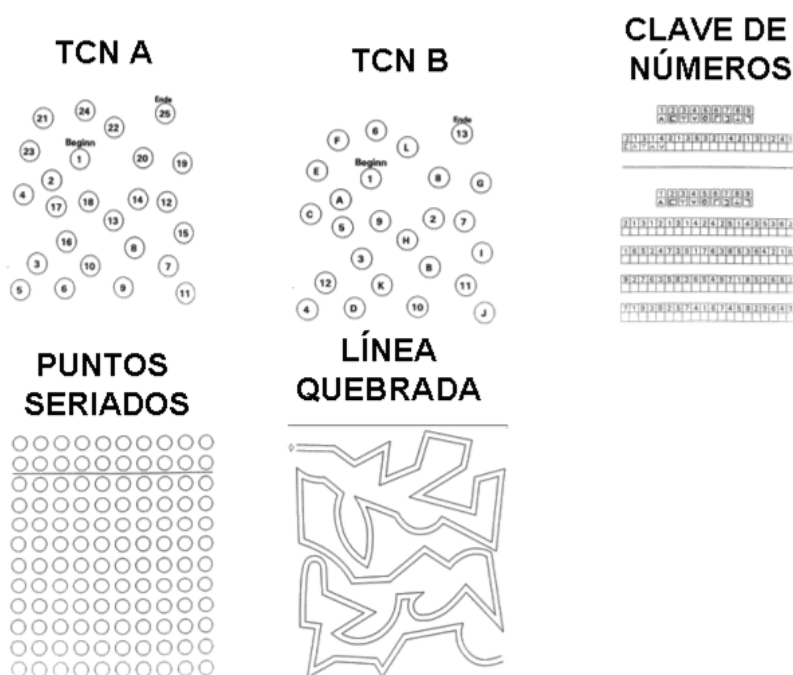


Figura 3. Sub-pruebas que componen la prueba PHES.

Abreviaturas. TCN: test de conexión numérica.

B. Evaluación neuropsicológica multidimensional:

Las pruebas neuropsicológicas utilizadas en el estudio se seleccionaron *ad hoc* teniendo en cuenta que debían conseguir los siguientes objetivos:

- Ser sensibles a las alteraciones cognitivas observadas en los pacientes con insuficiencia hepática y de etiología diversa.

- Considerando la naturaleza difusa del trastorno metabólico asociado a la disfunción cognitiva de la cirrosis, la prueba valoración debía ser capaz de evaluar diferentes dominios cognitivos

- Los tests debían disponer de tablas de normalidad de población española.

- Dado que se preveían evaluaciones seriadas, los tests deberían disponer idealmente de diferentes versiones con el fin de minimizar el fenómeno de aprendizaje.

- Asimismo, dado lo extenso de la valoración no cognitiva, se priorizo la realización de una evaluación breve para facilitar completar el resto del estudio.

El listado de las diferentes pruebas realizadas durante el estudio neuropsicológico puede observarse en la tabla 4.

1. <u>Sub-prueba de diseño de bloques de WAIS-IV</u>
(4ª edición de la escala de inteligencia de adultos de Wechsler). Evalúa la función visuoespacial y las habilidades motoras. Consiste en que el paciente ordene una serie de 9 cubos cuya superficie tiene un patrón de colores rojo y blanco para replicar un patrón que se le ha mostrado previamente.
2. <u>Sub-prueba de letras y números de WAIS-IV</u>
Evalúa la memoria de trabajo. Consiste en la memorización de varios números y letras que el paciente debe repetir nombrando primero los números (ordenándolos por orden) y después las letras (por orden alfabético).
3. <u>Test de palabras y colores Stroop</u>
Evalúa la atención y la velocidad de procesamiento. Consiste en nombrar una lista con nombres o colores.
4. <u>Test de interferencia de Stroop</u>
Evalúa la función ejecutiva (flexibilidad e inhibición) cuando el procesamiento de un estímulo (por ejemplo, el color) dificulta el procesamiento simultáneo de otro atributo del mismo estímulo (por ejemplo, la lectura).
5. <u>Test de aprendizaje verbal de Hopkins (HVL)</u>
Evalúa la memoria de aprendizaje verbal. Consiste en escuchar una lista de 12 palabras (4 palabras de cada categoría semántica) y repetirla en 3 momentos separados a lo largo de la evaluación
6. <u>Prueba Grooved Pegboard</u>
Evalúa la coordinación visomotora. Consiste en un tablero con orificios angulados en distintas direcciones donde el paciente tiene que introducir un pin de forma correcta. La puntuación es el tiempo (segundos) que se tarda en completarlo con la mano dominante y la no dominante.

Tabla 4. Pruebas neuropsicológicas empleadas en cada visita del estudio^{169,170}.

Abreviaturas. WAIS: escala de inteligencia de adultos de Wechsler.

Cada prueba genera un valor, el cual se transforma en *valor T* que se calcula usando los valores normales de la población de referencia de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$T=50+10([x-x_n]/Dn).$$

Donde x es el resultado crudo de la prueba, x_n es la media de la población de referencia y Dn es la desviación estándar (DE) de la prueba en la población de referencia. Disponer de valores T permite comparar al paciente con su población de referencia cuya media es 50 puntos y su DE 10 puntos. Asimismo, el uso de puntuaciones T permite agrupar las diferentes pruebas en índices cognitivos.

Así, se construyeron índices cognitivos de los resultados obtenidos en las diferentes pruebas:

- **Rendimiento cognitivo global (RCG):** media de todas las sub-pruebas.
- **Velocidad de procesamiento:** Subtest clave del PHES.
- **Memoria de trabajo:** Letras y Números WAIS-IV.
- **Atención:** Stroop colores, Stroop palabras y Stroop palabras-colores.
- **Aprendizaje/memoria:** Verbal (HLVT: recuerdo, discriminación, retención y demorado).
- **Función ejecutiva:** Stroop inhibición, TCN-A, B.
- **Función Visuomotora:** PHES puntos, PHES línea quebrada, WAIS cubos, Grooved Pegboard test (mano dominante y no dominante).

Se consideró que los individuos con una puntuación T por debajo de 40 puntos (una DE por debajo de la puntuación media normalizada para su edad y sexo y nivel educativo) en un determinado índice presentaban un déficit cognitivo en ese dominio. La definición de déficit se basó en la puntuación T : 30-40 significa deterioro leve, 20-29 significa deterioro moderado y <20 significa deterioro grave¹⁷³. EH subclínica se definió como PHES <-4 .

5.9 EVALUACIÓN DEL ESTADO DE ÁNIMO:

Para valorar la influencia que el estado de ánimo pudiese tener sobre la función cognitiva y con la intención de monitorizar sus cambios durante el seguimiento, se utilizó la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS por sus siglas en inglés). Los pacientes completaron la escala en cada una de las evaluaciones. Ésta es una herramienta de cribado sencilla y ampliamente utilizada en diversas situaciones clínicas que se centra en evaluar los aspectos cognitivos de la ansiedad y depresión¹⁷⁴. Se trata de un cuestionario de 14 ítems (7 relacionados con la ansiedad y 7 con la depresión). Cada ítem puntúa de 0 a 3, de forma que a mayor puntuación mayor riesgo de ansiedad o depresión. Una puntuación por encima de 7 indica susceptibilidad para ansiedad o depresión (Anexo 3).

ESTADO DE ÁNIMO

Escala Hospitalaria Ansiedad y Depresión

cuestionario validado, auto aplicado

5.10 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD:

La calidad de vida se evaluó mediante la aplicación de cuestionarios, validados para nuestra población (Anexos 4 y 5).

CALIDAD DE VIDA/FUNCIONAMIENTO	
A. SF-36	Cuestionario validado, auto aplicado
B. CLDQ	Cuestionario validado, auto aplicado

En cada visita se realizaron varios cuestionarios que evalúan la calidad de vida relacionada con la salud.

A. Cuestionario de salud SF-36:

El cuestionario de salud SF-36^{175,176} consta de 36 preguntas que evalúan 8 dimensiones:

1. **Función física.** Indica el grado en que la salud física limita las actividades diarias.
2. **Rol físico.** Expresa el grado en que la salud física interfiere o limita el rendimiento de las actividades diarias.
3. **Dolor corporal.** Refleja la intensidad del dolor y su efecto en las actividades diarias.
4. **Salud general.** Valoración personal de la salud actual y las perspectivas futuras.
5. **Vitalidad.** Expresa el sentimiento de energía frente al agotamiento.
6. **Función social.** Indica el grado en que la salud interfiere en su vida social.
7. **Rol emocional.** Expresa el grado en que los problemas emocionales interfieren o limitan el rendimiento de las actividades diarias.
8. **Salud mental.** Evalúa la salud mental en general (ansiedad, depresión, control de la conducta).

Finalmente, el cuestionario proporciona la Evolución Declarada de la Salud con un ítem a partir del cual se valora la salud actual comparada con la de hace un año. El marco de referencia temporal es el momento actual, haciendo referencia a cómo se ha sentido el paciente en las últimas 4 semanas. Los 8 dominios o dimensiones se agrupan en 2 medidas: componente físico y componente mental. Como en índices anteriores, ambas puntuaciones se ajustan por valores poblacionales transformándolos en puntuaciones T (media igual a 50 puntos y DE igual a 10 puntos).

B. Cuestionario CLDQ:

El cuestionario de salud CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire) está diseñado y validado para evaluar la calidad de vida en pacientes con enfermedad hepática¹⁷⁷⁻¹⁷⁹. Consta de 29 preguntas referidas al bienestar y salud en las dos semanas previas. Se evalúan diferentes dominios (actividad y energía, función emocional, síntomas abdominales y sistémicos y preocupación) que pueden no reflejarse adecuadamente en las escalas generales de calidad de vida. La puntuación del cuestionario oscila entre 1 (peor resultado posible) y 7 (mejor resultado posible) puntos. No existen puntos de corte de modo que a mayor puntuación mayor calidad de vida relacionada con la salud.

6. ESQUEMA DEL ESTUDIO:

La tabla 5 muestra la distribución de las pruebas a lo largo de las visitas del estudio:

	BASAL	6 MESES	12 MESES
Evaluación clínica			
Datos demográficos	√		
Historia cirrosis/Descompensaciones	√		
Comorbilidad/Tratamiento/descompensaciones	√	√	√
Laboratorio			
Hemograma	√	√	√
Coagulación	√	√	√
Bioquímica hepática/renal/Na, K, Ca, P, Mg, Zn	√	√	√
PTH, 25(OH)D	√	√	√
Función hepática			
Child Pugh/MELD	√	√	√
Evaluación antropométrica			
Peso, talla, IMC	√	√	√
Perímetro brazo derecho	√	√	√
Pliegue subcutáneo brazo derecho	√	√	√
Evaluación de la sarcopenia			
Dinamómetro	√	√	√
Composición corporal			
Densitometría	√		√
Bioimpedancia	√	√	√
Evaluación cognitiva			
PHES	√	√	√
WAIS IV (cubos, letras y números)	√	√	√
Stroop	√	√	√
HLVT	√	√	√
Grooved Pegboard	√	√	√
Riesgo caídas y fracturas			
Retrospectivo (incidencia)	√	√	√
FRAX	√	√	√
Tinetti	√	√	√

Riesgo de úlceras			
Braden	√	√	√
Retrospectivo (incidencia)	√	√	√
Evaluación de la fragilidad			
Índice Fried	√	√	√
Calidad de vida y estado de ánimo			
SF-36	√	√	√
CLDQ	√	√	√
HADS	√	√	√
Evaluación de infecciones			
Clínica: síntomas, antibiótico, ingresos	√	√	√
Subclínica: PCR, procalcitonina	√	√	√
Evaluación inflamación			
Mediadores de inflamación	√	√	√
Análisis poblaciones células inmunes (HGUGM)	√	√	√
Colección de muestras			
Plasma	√	√	√
Suplemento vitamina D (si procede)	√	√	√
EAs (si alguno)	√	√	√

Tabla 5. Distribución de las pruebas realizadas a lo largo de las visitas del estudio.

Abreviaturas. **25(OH)D:** 25-hidroxi vitamina D, **Ca:** calcio, **CLDQ:** *Chronic liver disease questionnaire*, **EAs:** eventos adversos. **HADS:** Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, **HGUGM:** hospital general universitario Gregorio Marañón, **HLVT:** *Hopkins Verbal Learning Test*, **IMC:** índice de masa corporal, **K:** potasio, **MELD:** *model for end-stage liver disease*, **Mg:** magnesio, **Na:** sodio, **P:** fósforo, **PHES:** *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*, **PTH:** hormona paratiroidea, **PCR:** proteína C reactiva, **SF-36:** *short-form 36 health survey*, **WAIS:** escala de inteligencia de adultos de Wechsler, **Zn:** zinc.

7. TRATAMIENTO DE LOS DATOS:

Los datos fueron recogidos e introducidos en un cuaderno de recogida de datos en papel (CRD) trasladándose los datos a Excel. Estos datos se exportaron a SPSS para su análisis. Los datos fueron recogidos de manera codificada de tal manera que no constasen en el CRD datos que puedan identificar al paciente. El documento que identificaba el paciente y el código en el estudio fueron independientes. El acceso a la información personal estuvo restringido al médico y a los colaboradores del estudio, las autoridades sanitarias (Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios), el Comité Ético de Investigación Clínica y el personal autorizado por el promotor. Cuando se requirió acceder a los datos y procedimientos del estudio se mantuvo la confidencialidad de acuerdo con la legislación vigente.

8. ANÁLISIS DE LOS DATOS:

Las variables cuantitativas se expresaron en forma de medias y desviación estándar (DE) y las categóricas como proporciones. Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables continuas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre variables cuantitativas entre grupos se realizaron mediante la prueba de t-Student (distribución normal) o la prueba U de Mann Whitney (no normales). Las comparaciones intrasujeto se realizaron con la prueba t para muestras pareadas (distribución normal) o el test de Wilcoxon (distribución no normal). En el caso de comparaciones múltiples intrasujeto, se utilizó el modelo lineal general [GLM (*general linear model*)] de medidas repetidas con el ajuste Greenhouse-Geisser ϵ o la prueba de Friedman según la distribución de la variable. Las variables cualitativas se compararon mediante una prueba de χ^2 . La correlación entre variables cuantitativas se analizó mediante el índice de correlación de Pearson o de Spearman de acuerdo con la distribución de las variables. Se utilizó el test de Jonckheere-Terpstra para valorar la asociación entre variables con categorías ordenadas, en concreto para valorar el comportamiento de variables cuantitativas de acuerdo con la distribución de la 25OHvitD en la visita basal por cuartiles.

Se evaluaron los cambios intrasujeto a los 6 y 12 meses en diversas variables, incluyendo los valores de 25(OH)D, otros parámetros nutricionales, marcadores de inflamación, índices cognitivos, índices de sarcopenia, riesgo de caídas, fracturas, úlceras, fragilidad, calidad de vida y estado de ánimo. Se evaluó el impacto del grado de depleción de 25(OH)D en la visita basal con los eventos clínicos, así como con los cambios en la inflamación, cognición, fragilidad, caídas, fracturas, y calidad de vida entre otros. Asimismo, se evaluó la correlación de los cambios en los eventos clínicos con el cambio en los valores de 25(OH)D y en los marcadores de inflamación.

El análisis de los datos se realizó usando SPSS Statistics versión 23 SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

9.1 EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO:

La suplementación de la vitamina D es práctica clínica habitual, si bien en este estudio se realizó su búsqueda sistemática lo cual puede conllevar una identificación de deficiencias o insuficiencias que de otra manera pudieran no haber sido diagnosticadas. En cuanto a los potenciales riesgos, las pruebas que se realizaron en este estudio fueron de naturaleza no invasiva sin riesgos para la salud.

9.2 INFORMACIÓN A LOS SUJETOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Este estudio se realizó respetando los principios y las normas éticas básicas que tienen su origen en la actual revisión (versión revisada de Fortaleza, 2013) de la Declaración de Helsinki aprobada por la Asamblea Médica Mundial, el Convenio de Oviedo, y con los requisitos reguladores vigentes recogidos en la legislación española (normativa básica: Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y Ley 14/2007 de 3 de julio, de investigación biomédica; y específica: orden SAS 3470/2009). Asimismo, el presente estudio se ajustó a la normativa específica de cada Comunidad Autónoma. No existieron compensaciones económicas para los sujetos participantes en este estudio. Los investigadores se aseguraron de que los pacientes o sus representantes estuvieran clara y completamente informados sobre el objetivo, posibles riesgos y otros temas importantes relacionados con los estudios en los que participaran voluntariamente. La información a los sujetos participantes, a los familiares o a los representantes legales según procediera se dio verbalmente, explicando los distintos apartados del protocolo. Se entregaron copias de la hoja de información al paciente y del consentimiento informado dando el tiempo suficiente tiempo para su revisión antes de su firma por quien procediera (Anexo 6). El estudio se realizó cumpliendo con lo expuesto en este protocolo. Antes de su inicio el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) aprobó el protocolo y todas sus enmiendas así como el consentimiento informado del paciente (Anexo 7). El personal implicado en la realización de este estudio estaba cualificado por su educación, formación y experiencia para realizar sus tareas correspondientes.

9.3 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS:

La información recogida para el estudio fue tratada siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (así como en su reglamentación posterior) y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Se previó la posible realización de monitorizaciones, auditorias, revisiones del CEIC e inspecciones reguladoras relacionadas con el estudio, con la posibilidad de facilitar el acceso directo a los documentos / datos originales.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Entre septiembre de 2017 y noviembre de 2019 se evaluaron de forma consecutiva cuatrocientos tres pacientes cirróticos, dados de alta tras cualquier descompensación de la cirrosis en las unidades de Hepatología de los Hospitales General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) de Madrid y Santa Creu i Sant Pau (HSP) de Barcelona. Trescientos sesenta y cuatro pacientes no cumplían los criterios de inclusión del estudio (consumo abusivo de alcohol: n = 107; comorbilidades: n = 93; suplementación activa con 25(OH)D: n = 67; deterioro cognitivo: n = 61; terapia inmunosupresora: n = 15; enfermedad colestásica: n = 14; MELD > 30: n = 7). Finalmente, se incluyeron en el estudio un total de 39 pacientes, de los cuales doce enfermos no alcanzaron la visita de evaluación del sexto mes y cinco más no alcanzaron la visita del duodécimo mes. Se analizaron los datos de los pacientes que mantuvieron el seguimiento a los 6 meses. El diagrama de flujo de los pacientes queda representado en la figura 4.

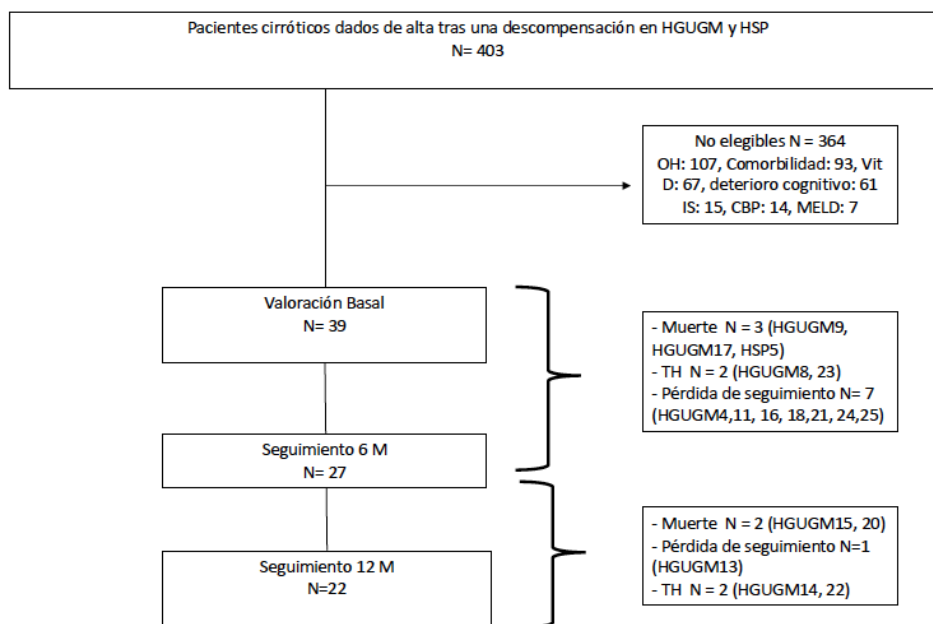


Figura 4. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

Abreviaturas. **CBP:** colangitis biliar primaria, **HGUGM:** Hospital General Universitario Gregorio Marañón. **HSP:** Hospital Santa Creu i Sant Pau. HGUGM y HSP seguido de un número denota el identificador anonimizado de cada paciente de cada hospital. **IS:** inmunosupresión, **MELD:** *model for end-stage liver disease*, **OH:** consumo abusivo de alcohol, **TH:** trasplante hepático, **Vit D:** suplementación activa con vitamina D.

Las características basales de los pacientes se resumen en la tabla 5. La edad media fue de $62,41 \pm 11,30$ años siendo los pacientes del HGUGM significativamente más jóvenes que los del HSP ($57,57 \pm 11,2$ vs $67,6 \pm 9,2$; $p=0,018$). Se incluyeron en el estudio 5 mujeres y 22 hombres. Un total de 18 pacientes (66,7%) presentaron comorbilidad endocrinológica [11 (78,6%) en HGUGM y 7 (53,9%) en HSP, $p=0,173$] y 14 presentaron comorbilidad cardiovascular (51,9%) [5 (35,7%) en HGUGM y 9 (69,2%) en HSP, $p=0,082$]. No hubo diferencias significativas en lo que respecta al tratamiento habitual que recibieron los pacientes en ambos centros.

Respecto a las características de la cirrosis, la etiología fue alcohólica en 9 pacientes (33,3%), [4 (28,6%) en HGUGM y 5 (38,5%) en HSP; $p=0,9$]. La media de la puntuación MELD de los pacientes de la cohorte fue de $11,67 \pm 4,04$. Los pacientes del HGUGM presentaron peor puntuación MELD que los pacientes del HSP ($14,0 \pm 3,8$ vs. $9,2 \pm 2,5$; $p=0,001$). En cuanto a las descompensaciones de la cirrosis, la descompensación previa más frecuente fue la ascitis, habiéndose presentado en 24 pacientes (88,9%); [14 (100%) en el HGUGM y 10 (77%) en HSP, $p=0,057$]. Por otro lado, cabe destacar que 8 pacientes habían tenido alguna infección distinta a la PBE previamente a la visita basal, siendo 7 de ellos del HGUGM (50% vs. 7,7%; $p=0,033$). Todos los pacientes tuvieron al menos un ingreso hospitalario en el año previo a la visita basal del estudio. La media de ingresos hospitalarios por paciente en el año anterior al inicio del estudio fue de $1,9 \pm 1,0$ ($1,93 \pm 0,92$ en HGUGM vs. $1,85 \pm 1,14$ en HSP; $p=0,586$).

Los resultados de laboratorio fueron similares en ambos centros, excepto en el caso del INR que fue significativamente mayor en los pacientes del HGUGM (1,4 vs 1,2; $p=0,006$). Los pacientes del estudio presentaron valores medios de colesterol [$132,6 \pm 42,9$ mg/dl (valores normales: 140-200)] y prealbúmina [$8,7 \pm 4,1$ mg/dl (valores normales: 16-30)] discretamente por debajo de los límites inferiores de la normalidad mientras que los niveles de albúmina [$3,42 \pm 0,5$ g/dl (valores normales: 3,4-4,8)] y triglicéridos [$86,3 \pm 34,3$ mg/dl (valores normales 50-150)] estuvieron dentro del rango de la normalidad.

La media de los niveles basales de 25(OH)D ($\mu\text{g/L}$) en ambos centros fue de $14,7 \pm 8,4$ $\mu\text{g/L}$, con valores más elevados en el grupo de pacientes del HGUGM ($17,74 \pm 7,2$ vs $11,4 \pm 8,7$ $\mu\text{g/L}$; $p=0,048$). El 30% de los pacientes presentó valores de 25(OH)D dentro del rango de insuficiencia (43% en el HGUGM y 15% en el HSP; $p=0,209$) y el 70% dentro del rango de deficiencia (57% HGUGM y 85% del HSP; $p=0,209$). Ningún paciente presentaba niveles normales de 25(OH)D en el momento de la inclusión por lo que se inició su suplementación en la visita basal en todos los pacientes. Respecto al resto de vitaminas y micronutrientes no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos hospitales (tabla 6).

	TOTAL (N=27)	HGUGM (N=14)	HSP (N=13)	p
DATOS DEMOGRÁFICOS				
Edad (años; media ± DE)	62,41 ± 11,30	57,57±11,2	67,6±9,2	0,018
Sexo (masculino; n, %)	22 (81,5%)	12 (85%)	10 (77%)	0,56
Educación (años; media ± DE)	9,04 ± 3,97	8,0±4,0	10,1±3,8	0,163
COMORBILIDADES				
Enfermedad cardiovascular (n, %)	14 (51,9%)	5 (35,7%)	9 (69,2%)	0,082
Enfermedad neurológica (n, %)	2 (7,4%)	2 (14,3%)	0 (0%)	0,157
Enfermedad endocrinológica (n, %)	18 (66,7%)	11 (78,6%)	7 (53,9%)	0,173
Enfermedad psiquiátrica (n, %)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0,29
índice de Charlson (media ± DE)	6,0 ± 1,6	5,9 ± 1,8	6,2 ± 1,5	0,73
TRATAMIENTO				
Antidepresivos (n, %)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0,29
Benzodiacepinas (n, %)	2 (7,4%)	0 (0,0%)	2 (15,4%)	0,127
Opioides (n, %)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0,29
Diuréticos (n, %)	19 (70,4%)	9 (64,3%)	10 (77%)	0,472
Betabloqueantes (n, %)	16 (59,26%)	7 (50%)	9 (69%)	0,31
CARACTERÍSTICAS DE LA CIRROSIS				
Etiología alcohólica (n, %)	9 (33,3%)	4 (28,6%)	5 (38,5%)	0,9
MELD (media ± DE)	11,67 ± 4,038	14,0±3,8	9,2±2,5	0,001
Ascitis (n, %)	24 (88,9%)	14 (100%)	10 (77%)	0,057
PBE (n, %)	7 (25,9%)	5 (36 %)	2 (15,4%)	0,228
Infección No-PBE (n, %)	8 (29,6%)	7 (50%)	1 (7, 7%)	0,033
EH previa (n, %)	9 (33,3%)	6 (42,9%)	3 (23%)	0,276
Hemorragia variceal (n, %)	12 (44,4%)	7 (50%)	5 (38,5%)	0,547
INFECCIONES				
Infecciones último año (n, %)	12 (44,4%)	9 (64%)	3 (23%)	0,054
Número de episodios (mediana[rango])	2 [2]	2 [1]	2 [2]	0,864
Necesidad de ingreso (n; %)	12 (100%)	9 (100%)	3 (100%)	1
Ingreso en UCI (n; %)	1 (3,7%)	1 (16%)	0 (0%)	0,546
Necesidad de antibioterapia (n; %)	12 (100%)	9 (100%)	3 (100%)	1
HOSPITALIZACIÓN en el último año				
Ingresos hospitalarios (media ± DE)	1,9±1,0	1,93±0,92	1,85±1,14	0,837
ANÁLISIS DE LABORATORIO				
Hemoglobina (g/dl; media ± DE)	11,74±1,62	12,2±1,4	11,3±1,8	0,17

Plaquetas (10 ⁹ /L; media ± DE)	84,33±31,26	83,5±23,73	85,2±38,8	0,889
INR (media ± DE)	1,31±1,90	1,4±0,2	1,2±0,1	0,006
Creatinina (mg/dl; media ± DE)	0,88±0,23	0,9±0,3	0,8±0,1	0,21
Sodio (mEq/dl; media ± DE)	138,41±3,87	138,9±4,5	137,9±3,1	0,54
AST (UI/L; media ± DE)	47,2±44,6	59,4±59,7	34,2±8,9	0,145
ALT (UI/L; media ± DE)	32,3±34,3	40,7±46,0	23,0±8,6	0,181
GGT (UI/L; media ± DE)	130,7±109,6	132,0±91,6	129,4±130,0	0,952
FA (UI/L; media ± DE)	156,5±64,2	152,8±67,8	160,1±63,0	0,776
Albúmina (g/dl; media ± DE)	3,4±0,5	3,5±0,6	3,3±0,3	0,37
Calcio (mg/dl, media ± DE)	9,1±0,5	9,2±0,5	8,9±0,6	0,238
Fosfato (mg/dl, media ± DE)	3,4±0,8	3,6±0,7	3,2±0,8	0,154
Triglicéridos (mg/dl, media ± DE)	86,29±34,26	90,5±37,7	81,8±30,9	0,52
Colesterol (mg/dl, media ± DE)	132,58±42,88	138,1±41,2	126,7±45,5	0,5
Prealbúmina (mg/dl, media ± DE)	8,74±4,05	8,1±4,5	9,4±3,5	0,437
Magnesio (mg/dl; media ± DE)	1,8±0,2	1,8±0,2	1,8±0,2	0,809
Zinc (µg/L; media ± DE)	56,4±13,5	55,93±13,7	56,9±13,7	0,85
Cobre (µg/L; media ± DE)	89,2±30,6	88,4±31,1	85,6±27,4	0,615
Ferritina (µg/L; media ± DE)	220,20±274,56	253±333	178±182	0,511
PCR (mg/dl; media ± DE)	1,05±1,28	1,23±1,5	0,85±1,0	0,457
Procalcitonina (µg/L; mediana[rango])	0,09 [0,13]	0,08 [0,13]	0,1 [0,17]	0,151
25(OH)D (µg/L; media ± DE)	14,67±8,43	17,74±7,2	11,4±8,7	0,048
25(OH)D suficiente/insuficiente/deficiente (%)	0/30/70	0/43/57	0/15/85	0,209
PTH (ng/L; media ± DE)	41,34±20,12	42,7±21,6	39,7±19,1	0,715
Vitamina A (µg/dl; media ± DE)	17,8±10,9	20,0±9,7	15,6±12,1	0,319
Vitamina E (µg/dl; media ± DE)	1137,0±441	1127,1±389	1039,9±487	0,279
Vitamina B12 (ng/L; media ± DE)	701,4±274,6	747,0±288,8	542,0±148,9	0,196
Ácido fólico (µg/L; media ± DE)	10,9±5,6	10,4±5,7	11,6±5,7	0,616

Tabla 6. Características basales de los pacientes globales y por centro.

Abreviaturas. µg: microgramo, **25(OH)D:** 25-hidroxivitamina D, **ALT:** alanina aminotransferasa, **AST:** aspartato aminotransferasa, **DE:** desviación estándar, **dl:** decilitro, **EH:** encefalopatía hepática, **FA:** fosfatasa alcalina, **g:** gramo, **GGT:** gammaglutamil transpeptidasa, **HGUGM:** Hospital General Universitario Gregorio Marañón, **HSP:** hospital Santa Creu i Sant Pau, **IMC:** índice de masa corporal, **INR:** *International normalized ratio*, **L:** Litro, **MELD:** *model for end-stage liver disease*, **mg:** miligramo, **Na:** sodio, **ng:** nanogramo, **PBE:** peritonitis bacteriana espontánea, **PCR:** proteína C reactiva, **PTH:** hormona paratiroidea, **UCI:** unidad de cuidados intensivos, **UI:** unidades internacionales.

En la tabla 7 se resumen los parámetros de antropometría, sarcopenia, fragilidad, caídas, fracturas y estado de ánimo globales y por centro. El valor medio del índice de masa corporal fue de $27,90 \pm 3,56 \text{ kg/m}^2$, siendo similar en ambos centros ($27,5 \pm 3,5$ en el HGUGM vs. $28,3 \pm 3,7$ en el HSP; $p=0,59$). Los pacientes del HGUGM tenían menor pliegue del brazo derecho que los del HSP ($1,15$ vs. $1,6 \text{ cm}$; $p=0,032$); así como menor valor de FRAX para fracturas osteoporóticas (3 vs. $5,8\%$; $p=0,009$). Por otro lado, los pacientes del HGUGM presentaron mayor puntuación en la escala HADS depresión ($7,1$ vs. $2,8$; $p=0,001$).

	TOTAL (N=27)	HGUGM (N=14)	HSP (N=13)	p
ANTROPOMETRÍA				
IMC (kg/m^2 ; media \pm DE)	$27,90 \pm 3,56$	$27,5 \pm 3,5$	$28,3 \pm 3,7$	0,59
Perímetro BD (cm; media \pm DE)	$29,62 \pm 5,48$	$29,15 \pm 3,7$	$30,23 \pm 7,35$	0,64
Pliegue BD (cm; mediana [RI])	1,4 [4]	1,15 [2]	1,6 [3]	0,032
SARCOPIENIA				
Dinamometría (kg; media \pm DE)	$25,14 \pm 7,42$	$26,5 \pm 7,1$	$23,54 \pm 7,7$	0,319
SARCOPIENIA (n; %)	15 (55,55%)	8 (57%)	7 (54%)	0,951
FRAGILIDAD				
FRIED (media \pm DE)	$1,65 \pm 1,38$	$2,1 \pm 1,4$	$1,23 \pm 1,3$	0,12
FRÁGILES (n; %)	9 (33,33%)	5 (35,7%)	4 (30,8%)	0,13
CAÍDAS				
Caídas previas (n, %)	11 (41%)	5 (36%)	6 (46%)	0,7
Tinetti total (Mediana [RI])	27,0 [10]	27 [7]	28 [10]	0,448
FRACTURAS				
FRAX OP (%; media \pm DE)	$4,47 \pm 2,83$	3 \pm 2	5,8 \pm 2,8	0,009
FRAX fracturas (%; media \pm DE)	$1,55 \pm 1,63$	$0,9 \pm 1,2$	$2,1 \pm 1,8$	0,06
ESTADO DE ÁNIMO				
HADS ansiedad (Media \pm DE)	$4,81 \pm 4,06$	$6 \pm 4,1$	$3,54 \pm 3,8$	0,117
HADS depresión (Media \pm DE)	$5 \pm 3,67$	7,1 \pm 3,24	2,8 \pm 2,7	0,001

Tabla 7. Parámetros antropométricos, fragilidad, caídas y estado de ánimo basales globales y por centro.

Abreviaturas. BD: brazo derecho, cm: centímetro, DE: desviación estándar, HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, kg: kilogramo, HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, HSP: Hospital Santa Creu i Sant Pau, IMC: índice de masa corporal, m^2 : metro cuadrado, OP: osteoporóticas, RI: rango intercuartílico.

OBJETIVO 2.1: EVALUAR, EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA, LA RELACIÓN ENTRE EL DÉFICIT DE VITAMINA D Y PARÁMETROS RELEVANTES DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

NIVELES BASALES DE VITAMINA D Y PARÁMETROS NUTRICIONALES

En el momento de la inclusión, existía una correlación directa entre los valores basales de hemoglobina y los de 25(OH)D [Pearson $R=0,398$; $p=0,040$] (Figura 5.a)]. De la misma manera, se evidenció una correlación directa entre los niveles de 25(OH)D y los valores de vitamina A [$R=0,403$; $p = 0,037$] (Figura 5.b)]. No se encontró asociación entre el resto de los parámetros nutricionales analizados y los niveles de 25(OH)D.

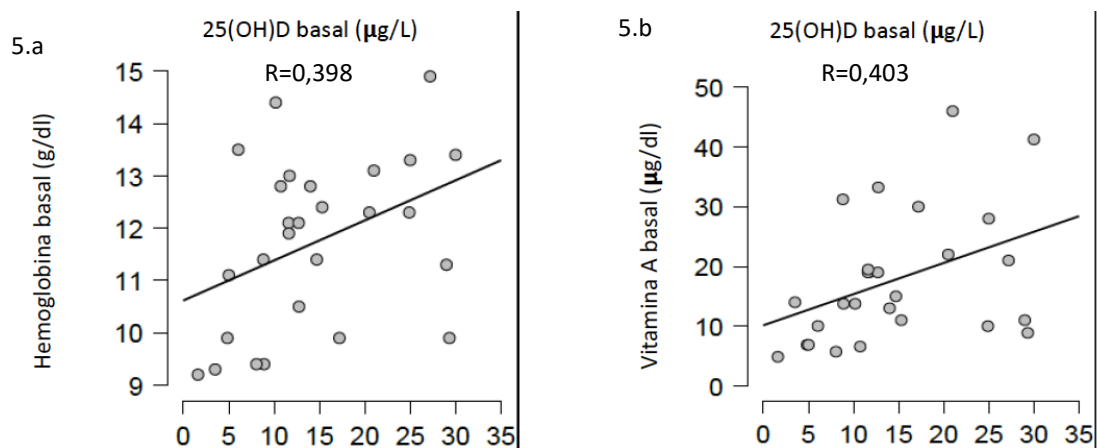


Figura 5. Relación de la hemoglobina (5.a) y de la vitamina A (5.b) con los niveles basales de 25(OH)D.

Abreviaturas. μg : microgramo, **25(OH)D**: 25-hidroxi vitamina D, **dl**: decilitro, **g**: gramo **L**: litro.

NIVELES BASALES DE VITAMINA D Y VARIABLES RELACIONADAS CON ANTROPOMETRÍA, SARCOPENIA, COMPOSICIÓN CORPORAL, FRAGILIDAD, CAÍDAS, FRACTURAS Y ÚLCERAS

No se objetivó ninguna asociación significativa de las variables antropométricas, ni de las relacionadas con la fuerza con los niveles basales de 25(OH)D. Tampoco hubo asociación entre los niveles basales de 25(OH)D y los factores de riesgo de caídas evaluados, ni tampoco con el número de caídas computadas el año previo, el riesgo de fracturas (FRAX), o la presencia o riesgo de úlceras (Braden) (Tabla 8).

Con respecto a la fragilidad, 6 pacientes fueron clasificados como robustos, 12 como prefrágiles y 9 como frágiles. Además, 15 pacientes (55,6%) presentaban sarcopenia en el momento de la inclusión. Tampoco se halló correlación entre la escala de fragilidad de Fried y los niveles basales de 25(OH)D.

En relación con la composición corporal globalmente no hubo asociación entre los diferentes valores de densidad ósea, masa grasa o masa magra y los niveles plasmáticos de 25(OH)D (Tabla 8). Sin embargo, cuando se realizó un análisis seleccionando a los 17 varones (dado que solo hay 5 mujeres en la cohorte no pudimos hacer el mismo análisis en ese grupo) se observó una asociación entre masa magra brazo derecho [(Jonckheere-Terpstra $p = 0,048$) y de la masa magra del brazo izquierdo (Jonckheere-Terpstra $p = 0,024$); (Figura 6.a y b)] con los niveles basales de 25(OH)D. No hubo relación entre 25(OH)D y otros parámetros de composición corporal en varones (ni con masa grasa ni con densidad ósea).

	TOTAL (N=27)	Pearson/ Spearman	P	Jonckheere Terpstra	P
IMC (Kg/m ²) (Media ± DE)	27,90±3,56	-0,199	0,32	-1,103	0,27
PLIEGUE BD (cm) (Mediana [RI])	1,4 [4]	-0,17	0,42	-0,946	0,34
PERÍMETRO BD (cm) (Media ± DE)	29,62 ±5,48	0,248	0,23	0,461	0,65
DINAMÓMETRO (kg) (Media ± DE)	25,14 ±7,42	0,026	0,9	0,137	0,89
FRAX OP (%) (Media ± DE)	4,47 ±2,83	-0,074	0,73	-1,505	0,13
FRAX FRAC (%) (Media ± DE)	1,55 ±1,63	0,003	0,99	-0,365	0,72
TINETTI (Mediana [RI])	15,0 [7]	-0,273	0,18	-1,212	0,23
TINETTI MARCHA (Mediana [RI])	12,0 [3]	0,132	0,52	0,405	0,69
TINETTI TOTAL (Mediana [RI])	27,0 [10]	-0,179	0,38	-0,966	0,33
BRADEN (Mediana [RI])	22,00 [5]	-0,020	0,92	-0,092	0,93
CAIDAS/19 (Nº) (Mediana [RI])	1,00 [15]	-0,146	0,55	-0,737	0,46
DEXA PELVIS (g/cm ²) (Media ± DE)	0,96 ±0,12	-0,151	0,46	-1,488	0,14
DEXA COLUMNA (g/cm ²) (Media ± DE)	1,02 ±0,2	0,194	0,34	0,824	0,41
DEXA TOTAL (g/cm ²) (Media ± DE)	1,07 ±0,12	0,112	0,59	0,595	0,55
DEXA TOTAL T SCORE (Media ± DE)	-1,48 ±0,89	-0,24	0,93	-0,423	0,67
GRASA BD (g) (Media ± DE)	1086,87 ±430,28	-0,09	0,66	-0,324	0,75
GRASA PD (g) (Media ± DE)	3266,6 ±1061,79	0,044	0,83	0,886	0,38
GRASA TOTAL (g) (Media ± DE)	20410,22 ± 8034,8	0,054	0,79	0,67	0,50
MASA MAGRA BD (g) (Media ± DE)	2609,97± 633,79	0,215	0,28	1,514	0,13
MASA MAGRA BI (g) (Media ± DE)	2432,14 ± 692,16	0,087	0,67	1,029	0,30
MASA MAGRA PD (g) (Media ± DE)	8344,53± 1620,58	0,020	0,92	0,368	0,71
MASA MAGRA TOTAL (g) (Media ± DE)	54234,98 ±8633,74	0,031	0,88	0,108	0,91
IMPEDANCIA (ohm) (Media ± DE)	363,83 ±97,88	0,022	0,95	0,824	0,41
% GRASA (Media ± DE)	27,84 ±8,71	0,056	0,78	0,411	0,68
GRASA TRONCO (g) (Media ± DE)	11.417,88 ±4474,45	0,123	0,55	0,892	0,37
SARCOPENIA (N (%))	15 (55,6%)	0,088	0,67	0,214	0,83
FRAGILIDAD (N (%))	9 (33,3%)	0,055	0,79	0,862	0,39
FRIED (Media ± DE)	1,65±1,38	0,089	0,66	1,182	0,24
CAÍDAS (N (%))	11 (40,7%)	-0,242	0,22	-1,146	0,25
FRACTURAS (N (%))	2 (7,4%)	0,075	0,83	-0,25	0,80
ÚLCERAS (N (%))	1 (3,7%)	-0,151	0,45	-0,398	0,69
CHARLSON (Media ± DE)	6,04 ±1,63	-0,017	0,93	-0,419	0,68

Tabla 8. Relación entre los niveles basales de 25(OH)D y los parámetros de antropometría, composición corporal, fragilidad, caídas, fracturas y úlceras.

Abreviaturas. **BD:** brazo derecho, **BI:** brazo izquierdo, **cm:** centímetro, **DE:** desviación estándar, **DEXA:** densitometría ósea, **g:** gramo, **IMC:** índice de masa corporal, **Kg:** kilogramo, **m²:** metro cuadrado, **ohm:** ohmio, **OP:** osteoporótica, **PD:** pierna derecha, **RI:** rango intercuartílico, **seg:** segundos. Las correlaciones significativas están resaltadas en negrita. Las correlaciones de los resultados expresados mediante mediana [RI] así como los resultados de la composición corporal y los porcentajes se han analizado utilizando el test de Spearman. Los restantes, Pearson.

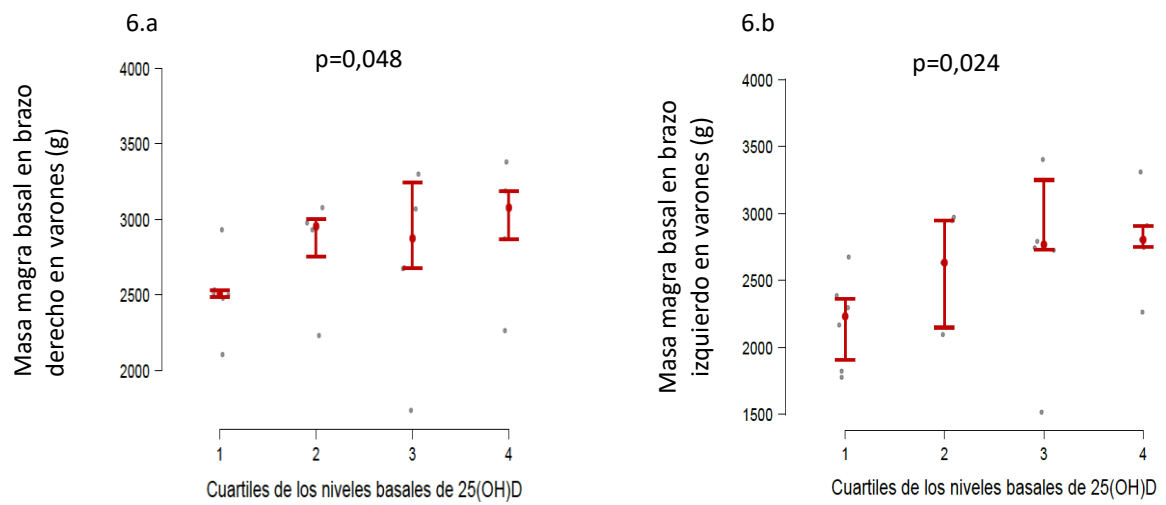


Figura 6. Asociación entre la masa magra en brazo derecho (6.a) e izquierdo (6.b) basal en varones con los niveles basales de 25(OH)D distribuidos por cuartiles.

Abreviaturas. 25(OH)D: 25-hidroxi vitamina D, g: gramos

NIVELES BASALES DE VITAMINA D Y PARÁMETROS DE FUNCIÓN COGNITIVA, ANSIEDAD, DEPRESIÓN Y CALIDAD DE VIDA

La evaluación cognitiva realizada en el momento basal demostró alteraciones leves (puntuación $T < 40$) en la atención y en la función visomotora (tabla 22) que no fueron evidentes en la evaluación clínica convencional (como era de esperar puesto que ninguno de los pacientes presentaba EH clínicamente manifiesta).

En la evaluación basal, los niveles de 25(OH)D no se correlacionaron de manera directa con los índices cognitivos (puntuaciones T, Tabla 9), si bien los índices de memoria y aprendizaje ($R=0,34$; $p=0,09$) y los de memoria de trabajo ($R=0,44$; $p=0,09$) mostraron una tendencia a la significación. Sin embargo, se observó una correlación significativa entre la puntuación cruda obtenida en los subtests cognitivos de aprendizaje/memoria a corto plazo (Hopkins recuerdo $R=0,382$; $p=0,049$) y de memoria de trabajo (letras y números $R=0,503$; $p=0,047$).

No se encontró correlación entre los niveles de 25(OH)D con los parámetros de calidad de vida y estado de ánimo.

	Pearson/ Spearman	p	Jonckheere Terpstra	p
PHES	0,064	0,77	0,415	0,678
SUBTEST (puntuación directa)				
PHES Clave numérica	0,078	0,716	-0,284	0,776
PHES TCNA	-0,247	0,245	-1,107	0,268
PHES TCNB	-0,072	0,762	-0,440	0,660
PHES PUNTOS SERIADOS	0,321	0,126	1,597	0,110
PHES LINEA QUEBRADA	-0,063	0,768	0,026	0,979
HOPKINS RECUERDO	0,382	0,049	1,323	0,186
HOPKINS DISCRIMINACION	0,3	0,128	1,327	0,185
HOPKINS RETENCION	0,049	0,808	0,131	0,896
HOPKINS DEMORADO	0,277	0,162	1,089	0,276
CUBOS	-0,105	0,626	-0,674	0,500
GROOVED DOMINANTE	-0,135	0,511	-0,504	0,615
GROOVED NO DOMINANTE	-0,179	0,381	-0,824	0,41
LETRAS Y NUMEROS	0,503	0,047	1,792	0,073
STROOP PALABRAS	-0,067	0,786	-0,147	0,883
STROOP COLORES	0,168	0,492	0,479	0,632
STROOP PALABRAS COLORES	0,303	0,207	1,103	0,270
STROOP INTERFERENCIAS	0,405	0,085	1,321	0,186
ÍNDICES COGNITIVOS (puntuaciones T agrupadas)				
VELOCIDAD PROCESAMIENTO	0,056	0,795	0,592	0,554
FUNCIÓN EJECUTIVA	0,242	0,254	0,798	0,425
FUNCIÓN VISUOMOTORA	0,058	0,779	0,046	0,963
MEMORIA DE APRENDIZAJE	0,337	0,085	1,255	0,21
MEMORIA DE TRABAJO	0,442	0,099	1,407	0,159
ATENCIÓN	0,162	0,508	0,367	0,714
RCG	0,197	0,325	0,800	0,424
ESTADO DE ÁNIMO Y CALIDAD DE VIDA				
HADS Ansiedad	0,213	0,286	1,088	0,277
HADS Depresión	0,3	0,128	2,109	0,350
Componente físico SF-36	-0,027	0,897	-0,846	0,398
Componente mental SF-36	-0,091	0,659	-0,526	0,599
CLDQ	-0,097	0,630	-0,389	0,697

Tabla 9. Correlación de niveles basales de 25(OH)D con función cognitiva, ansiedad, depresión y calidad de vida.

Abreviaturas. CLDQ: *Chronic liver disease questionnaire*, HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, PHES: *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*, RCG: rendimiento cognitivo global, SF-36: *short-form 36 health survey*, TCN: test de conexión numérica. Las correlaciones significativas están resaltadas en negrita. Análisis de los resultados de PHES TCN, puntos seriados, línea quebrada, Hopkins discriminación, Hopkins demorado, grooved mediante el test de Spearman. Los restantes, Pearson.

NIVELES BASALES DE VITAMINA D E INFECCIONES PREVIAS

No se encontró asociación entre los niveles basales de 25(OH)D con el número de infecciones el año anterior, con los días de ingreso o con los días de tratamiento (tabla 10).

	Pearson/ Spearman	p	Jonckheere Terpstra	p
Infecciones previas	-0,489	0,106	-1,659	0,097
Días de ingreso	-0,190	0,554	-0,657	0,511
Días de antibiótico	-0,06	0,854	-0,218	0,827

Tabla 10. Relación de las infecciones previas, días de ingreso y días de antibiótico con los niveles basales de vitamina D.

NIVELES BASALES DE VITAMINA D Y PARÁMETROS DE INFLAMACIÓN Y POBLACIONES CELULARES EN SANGRE PERIFÉRICA

En la evaluación basal los pacientes se encontraban estables, sin signos de inflamación sistémica clínicamente significativa o de infección. Además, tenían niveles normales de PCR en suero sin datos de fallo de órgano, todo ello compatible con un fenotipo de ausencia de inflamación sistémica de alto grado.

No se objetivó ninguna asociación significativa de los parámetros de inflamación evaluados con los niveles basales de 25(OH)D. En el subgrupo de pacientes en el que se valoró la distribución de poblaciones celulares inmunes en sangre periférica (expresadas en porcentajes relativos), se observó una asociación negativa entre la distribución por cuartiles de los niveles de 25(OH)D y el porcentaje de células TH1 en la visita basal, de manera que los pacientes con niveles basales más elevados de 25(OH)D presentaban un menor porcentaje de células TH1 (Figura 7; Tabla 11).

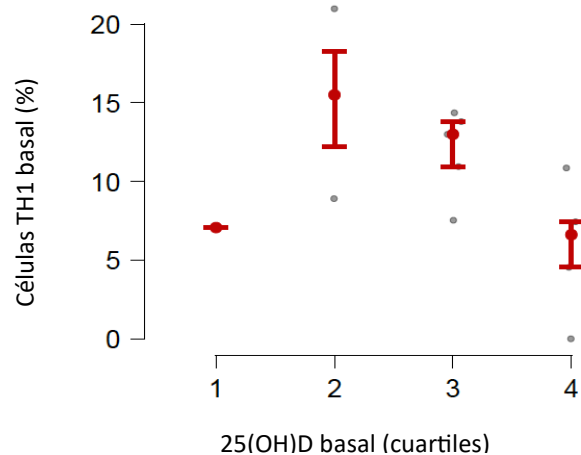


Figura 7. Relación del porcentaje de células TH1 basales con la distribución basal de 25(OH)D por cuartiles.

Abreviaturas. 25(OH)D: 25-hidroxi vitamina D, TH1: linfocitos T helper 1.

	Pearson/ Spearman	p	Jonckheere Terpstra	p
INFLAMACIÓN				
CCL2/MCP-1 (pg/ml)	-0,211	0,300	-0,503	0,615
IL-12p70 (pg/ml)	0,064	0,765	0,232	0,817
IL-1β (pg/ml)	0,018	0,929	0,091	0,927
GM-CSF (pg/ml)	0,273	0,177	1,44	0,150
TNF-α (pg/ml)	-0,148	0,469	0,069	0,945
IL-6 (pg/ml)	-0,115	0,577	-0,114	0,909
CX3CL1 (pg/ml)	0,001	0,997	0,251	0,801
Hepcidina (pg/ml)	-0,124	0,546	-0,572	0,568
DBP (mg/ml)	-0,018	0,929	-0,251	0,801
Poblaciones celulares en sangre periférica (N=14)				
TregMcentral %	-0,213	0,464	-0,813	0,416
linfocitos %	0,358	0,208	1,393	0,163
CD3 %	-0,073	0,805	-0,116	0,908
CD4 %	-0,275	0,342	-0,697	0,486
CD4naive %	-0,213	0,464	-0,232	0,816
CD4Mcentral %	0,152	0,605	0,0	1
CD4Mefectora %	0,464	0,095	1,277	0,202
CD4Temra%	-0,260	0,580	-0,523	0,601
TCD4activada%	-0,112	0,703	-0,232	0,816
CD4 reg%	-0,240	0,409	-0,697	0,486
Tregnaive%	0,158	0,589	0,639	0,523
Tregefectora%	0,253	0,383	1,277	0,202
Tregtemra%	0,074	0,801	0,068	0,946
Tregactivadas	-0,464	0,095	-1,626	0,104
TH0%	-0,116	0,692	0,348	0,728
TH1%	-0,543	0,045	-2,090	0,037
TH2%	-0,09	0,759	0,0	1
TH17%	-0,147	0,615	-0,697	0,486
TH1-TH17%	-0,187	0,523	-1,161	0,246
TCD8%	-0,029	0,923	-0,116	0,908
Células B%	0,103	0,725	0,581	0,562
BregI%	0,253	0,383	0,813	0,416
BregII%	-0,059	0,840	-0,116	0,908
NKT%	0,341	0,232	1,455	0,146
Neutrófilos %	-0,064	0,829	-0,116	0,908
Eosinófilos %	0,248	0,392	1,045	0,296
Basófilos %	-0,051	0,864	-0,116	0,908
Monocitos %	0,015	0,958	0,581	0,562
Dendríticas %	0,081	0,782	0,232	0,816
MDC%	0,257	0,375	0,929	0,353
PDC%	0,363	0,203	1,51	0,131

Tabla 11. Asociación entre los niveles basales de 25(OH)D con diferentes parámetros de inflamación sistémica y distintas poblaciones celulares.

Abreviaturas. **CCL2/MCP-1:** proteína quimioatrayente de monocitos 1- ligando de quimiocinas 2, **CD:** *Cluster of differentiation* **CX3CL1:** Fractalquina, **DBP:** *vitamina D binding protein*, **GM-CSF:** factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, **IL:** interleuquina, **M:** memoria, **MDC:** células dendríticas mieloides, **mg:** miligramo, **ml:** mililitro, **NKT:** células T Natural Killer, **PDC:** células dendríticas plasmacitoides, **pg:** picogramo, **reg:** célula reguladora, **TH:** linfocitos T helper, **TNF- α :** Factor de necrosis tumoral Alpha. **Treg:** célula T reguladora. Las correlaciones significativas están resaltadas en negrita.

OBJETIVO 2.2 EVALUAR, EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA, LA RELACIÓN ENTRE LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y LA FUNCIÓN COGNITIVA, LA DISFUNCIÓN DEL SISTEMA INMUNE, LA FRAGILIDAD Y LA CALIDAD DE VIDA.

RELACIÓN ENTRE MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN Y PARÁMETROS NUTRICIONALES

En la tabla 12 se muestran los coeficientes de correlación entre los diferentes parámetros nutricionales y los mediadores de inflamación evaluados. Como se puede apreciar, se encontró una asociación (correlación inversa) entre los parámetros nutricionales y determinados mediadores de inflamación, destacando la asociación entre los niveles de IL-6 con hemoglobina, zinc, prealbúmina y albúmina. También se identificó una asociación entre los niveles de hepcidina y DBP con los niveles plasmáticos de zinc (R=0,41; p=0,037 y R=0,456; p=0,019 respectivamente).

	Hb (g/dl)	Zn (µg/L)	Albúmina (g/dl)	Prealbúmina (mg/dl)	Colesterol (mg/dl)
INFLAMACIÓN					
CCL2/MCP1 (pg/ml)	R=-0,067 P=0,745	R=-0,412 P=0,036	R=-0,224 P=0,272	R=-0,278 P=0,169	R=0,210 P=0,303
IL-12p70 (pg/ml)	R=-0,064 P=0,766	R=0,229 P=0,282	R=0,411 P=0,051	R=0,213 P=0,318	R=0,210 P=0,324
IL-1β (pg/mL)	R=-0,185 P=0,366	R=-0,122 P=0,551	R=-0,145 P=0,479	R=-0,231 P=0,256	R=-0,209 P=0,306
GM-CSF (pg/ml)	R=0,158 P=0,441	R=0,024 P=0,906	R=0,294 P=0,145	R=0,027 P=0,896	R=0,142 P=0,489
TNF-α (pg/ml)	R=-0,204 P=0,317	R=-0,399 P=0,043	R=-0,197 P=0,335	R=-0,290 P=0,151	R=-0,071 P=0,731
IL-6 (pg/ml)	R=-0,591 P=0,001	R=-0,665 P<0,001	R=-0,496 P=0,01	R=-0,487 P=0,012	R=-0,182 P=0,373
CX3CL1 (pg/ml)	R=-0,003 P=0,988	R=-0,061 P=0,769	R=-0,245 P=0,228	R=-0,193 P=0,344	R=0,372 P=0,061
HEPCIDINA (pg/ml)	R=0,345 P=0,084	R=0,410 P=0,037	R=-0,080 P=0,696	R=0,128 P=0,534	R=0,165 P=0,420
DBP (mg/ml)	R=0,055 P=0,791	R=0,456 P=0,019	R=0,295 P=0,143	R=0,360 P=0,071	R=0,061 P=0,766

Tabla 12. Correlación entre distintos mediadores de inflamación basal con el estado nutricional.

Abreviaturas. **CCL2/MCP-1**: proteína quimioatrayente de monocitos 1- ligando de quimiocinas 2, **CX3CL1**: Fractalquina, **DBP**: *vitamina D binding protein*, **dl**: decilitro, **g**: gramo, **GM-CSF**: factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, **Hb**: hemoglobina, **IL**: interleuquina, **mg**: miligramo, **ml**: mililitro, **pg**: picogramo, **TG**: triglicéridos, **TNF**: factor de necrosis tumoral, **Zn**: zinc. Las correlaciones significativas están resaltadas en negra.

RELACIÓN ENTRE MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL

En la tabla 13 se detallan los coeficientes de correlación entre diferentes parámetros relacionados con la composición corporal y los mediadores de inflamación evaluados. Existió una asociación significativa entre la intensidad de la respuesta inflamatoria y la densidad ósea, puesta de manifiesto por la correlación inversa entre CCL2/MCP1 y TNF alfa con la densidad ósea (Spearman: $R=-0,614$; $P=0,019$ y $R=-0,663$; $P=0,01$, respectivamente). Asimismo, se identificó asociación (correlación inversa) entre los valores de CX3CL y la resistencia ($R=-0,764$; $p=0,004$).

	Densidad ósea T-score	Grasa total (g)	Masa Magra BD (g)	Masa magra total (g)	Resistencia (ohm)	Masa magra BI (g)
INFLAMACIÓN						
CCL2/MCP1 (pg/mL)	$R=-0,614$ $P=0,019$	$R=-0,184$ $P=0,368$	$R=0,157$ $P=0,455$	$R=0,334$ $P=0,103$	$R=-0,112$ $P=0,729$	$R=0,212$ $P=0,308$
IL-12 p70 (pg/mL)	$R=0,340$ $P=0,279$	$R=0,07$ $P=0,744$	$R=0,297$ $P=0,169$	$R=-0,049$ $P=0,823$	$R=0,217$ $P=0,499$	$R=0,183$ $P=0,404$
IL-1β (pg/mL)	$R=0,121$ $P=0,680$	$R=0,223$ $P=0,274$	$R=0,213$ $P=0,307$	$R=-0,054$ $P=0,798$	$R=-0,462$ $P=0,131$	$R=0,152$ $P=0,468$
GM-CSF (pg/mL)	$R=-0,187$ $P=0,522$	$R=0,334$ $P=0,095$	$R=0,237$ $P=0,254$	$R=-0,292$ $P=0,157$	$R=-0,238$ $P=0,457$	$R=0,193$ $P=0,355$
TNF-α (pg/mL)	$R=-0,663$ $P=0,01$	$R=-0,226$ $P=0,267$	$R=0,181$ $P=0,386$	$R=-0,009$ $P=0,965$	$R=0,021$ $P=0,948$	$R=0,149$ $P=0,476$
IL-6 (pg/mL)	$R=0,00$ $P=1,00$	$R=-0,127$ $P=0,537$	$R=0,032$ $P=0,88$	$R=0,098$ $P=0,64$	$R=0,294$ $P=0,354$	$R=0,024$ $P=0,91$
CX3CL (pg/mL)	$R=-0,312$ $P=0,278$	$R=-0,076$ $P=0,71$	$R=0,239$ $P=0,249$	$R=-0,112$ $P=0,593$	$R=-0,764$ $P=0,004$	$R=0,272$ $P=0,189$
HEPCIDINA (pg/mL)	$R=0,231$ $P=0,426$	$R=0,053$ $P=0,797$	$R=-0,162$ $P=0,439$	$R=0,122$ $P=0,56$	$R=0,552$ $P=0,063$	$R=-0,144$ $P=0,493$
DBP (mg/mL)	$R=0,159$ $P=0,586$	$R=-0,075$ $P=0,715$	$R=-0,173$ $P=0,408$	$R=-0,153$ $P=0,466$	$R=0,548$ $P=0,065$	$R=-0,182$ $P=0,384$

Tabla 13. Correlación (Spearman) entre los parámetros basales de inflamación y la composición corporal.

Abreviaturas. **BD:** brazo derecho, **BI:** brazo izquierdo **CCL2/MCP-1:** proteína quimioatrayente de monocitos 1-ligando de quimiocinas 2, **CX3CL1:** Fractalquina, **DBP:** vitamina D binding protein, **g:** gramo, **GM-CSF:** factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, **IL:** interleuquina, **mg:** miligramo, **ml:** mililitro, **ohm:** ohmio, **pg:** picogramo, **TNF:** factor de necrosis tumoral. Las correlaciones significativas están resaltadas en negrita.

RELACIÓN DE LOS MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN CON LA ANTROPOMETRÍA, SARCOPENIA Y FRAGILIDAD

No se demostró ninguna asociación entre los mediadores de la inflamación con el IMC o la fuerza (valoración dinamométrica). Tampoco se evidenció relación con el índice Fried (Tabla 14).

	IMC (Kg/m²)	Dinamómetro (Kg)	Fried
INFLAMACIÓN			
CCL2/MCP1 (pg/mL)	R=-0,18 P=0,37	R=0,1 P=0,65	R=0,24 P=0,24
IL-12 p70 (pg/mL)	R=-0,39 P=0,06	R=0,18 P=0,39	R=0,05 P=0,81
IL-1β (pg/mL)	R=0,06 P=0,77	R=-0,11 P=0,61	R=0,08 P=0,71
GM-CSF (pg/mL)	R=-0,19 P=0,36	R=-0,15 P=0,47	R=0,16 P=0,45
TNF-α (pg/mL)	R=-0,23 P=0,27	R=-0,12 P=0,58	R=0,14 P=0,51
IL-6 (pg/mL)	R=-0,18 P=0,38	R=0,15 P=0,46	R=-0,13 P=0,55
CX3CL (pg/mL)	R=-0,13 P=0,54	R=-0,32 P=0,12	R=-0,01 P=0,95
HEPCIDINA (pg/mL)	R=0,37 P=0,06	R=0,01 P=0,97	R=-0,2 P=0,35
DBP (mg/mL)	R=0,01 P=0,97	R=0,06 P=0,77	R=0,11 P=0,61

Tabla 14. Correlación de inflamación basal con antropometría, sarcopenia, riesgo de caídas y fragilidad.

Abreviaturas. **CCL2/MCP-1:** proteína quimioatrayente de monocitos 1- ligando de quimiocinas 2, **CX3CL1:** Fractalquina, **DBP:** *vitamin D binding protein*, **GM-CSF:** factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, **IL:** interleuquina, **IMC:** índice de masa corporal, **kg:** kilogramo, **m²:** metro cuadrado, **mg:** miligramo, **ml:** mililitro, **pg:** picogramo, **seg:** segundo, **TNF:** factor de necrosis tumoral. Las correlaciones significativas están resaltadas en negrita.

RELACIÓN DE LOS MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN CON EL RIESGO DE CAÍDAS, FRACTURAS Y ÚLCERAS

En la tabla 15 se muestran los coeficientes de correlación de diferentes parámetros de inflamación con los parámetros empleados para estimar el riesgo de caídas, fracturas y úlceras. Se ha objetivado correlación entre los marcadores de inflamación y el riesgo de caídas. Así, se ha observado una correlación entre Tinetti equilibrio (R=-0,52, p=0,01; Spearman) y Tinetti total (R=-0,43, p=0,03; Spearman) e IL-1 β ; a mayor inflamación, mayor riesgo de caídas. También se halló correlación de GM-CSF con la puntuación de FRAX osteoporóticas (R=-0,57; p=0,01; Spearman).

	Nº caídas	Tinetti equilibrio	Tinetti marcha	Tinetti total	Charlson	FRAX OP	FRAX FRACT	Braden
INFLAMACIÓN								
CCL2/MCP1 (pg/ml)	R=0,02 P=0,94	R=0,28 P=0,18	R=0,07 P=0,76	R=0,09 P=0,67	R=-0,13 P=0,51	R=0,17 P=0,43	R=0,21 P=0,34	R=-0,03 P=0,88
IL-12p70 (pg/ml)	R=0,26 P=0,32	R=0,24 P=0,28	R=0,40 P=0,06	R=0,36 P=0,09	R=-0,32 P=0,12	R=-0,41 P=0,06	R=-0,38 P=0,09	R=0,13 P=0,55
IL-1β (pg/ml)	R=0,38 P=0,12	R=-0,52 P=0,01	R=-0,15 P=0,47	R=-0,43 P=0,03	R=0,23 P=0,26	R=-0,26 P=0,22	R=-0,02 P=0,93	R=-0,26 P=0,21
GM-CSF (pg/ml)	R=0,03 P=0,91	R=-0,22 P=0,30	R=0,23 P=0,27	R=-0,16 P=0,46	R=-0,18 P=0,38	R=-0,57 P=0,01	R=-0,26 P=0,23	R=-0,03 P=0,88
TNF-α (pg/ml)	R=-0,24 P=0,33	R=0,23 P=0,28	R=-0,15 P=0,46	R=0,04 P=0,85	R=-0,08 P=0,71	R=-0,02 P=0,93	R=0,09 P=0,68	R=0,13 P=0,52
IL-6 (pg/ml)	R=0,03 P=0,90	R=0,18 P=0,38	R=-0,20 P=0,33	R=0,06 P=0,79	R=0,17 P=0,40	R=0,13 P=0,55	R=0,25 P=0,24	R=0,29 P=0,15
CX3CL1 (pg/mL)	R=-0,09 P=0,71	R=0,10 P=0,64	R=-0,01 P=0,95	R=0,03 P=0,88	R=-0,06 P=0,77	R=-0,21 P=0,33	R=-0,22 P=0,30	R=0,41 P=0,04
HEPCIDINA (pg/ml)	R=-0,28 P=0,27	R=0,08 P=0,70	R=-0,13 P=0,53	R=0,07 P=0,74	R=0,22 P=0,27	R=0,23 P=0,28	R=0,26 P=0,22	R=0,17 P=0,41
DBP (mg/ml)	R=-0,30 P=0,23	R=0,11 P=0,59	R=-0,29 P=0,15	R=0,01 P=0,97	R=0,20 P=0,34	R=0,17 P=0,43	R=0,05 P=0,81	R=0,05 P=0,80

Tabla 15. Correlación basal entre distintos mediadores de la inflamación con el riesgo de caídas y fracturas. Se objetivó correlación inversa entre IL-1 β y la puntuación en los tests de Tinetti equilibrio y Tinetti total.

Abreviaturas. **CCL2/MCP-1:** proteína quimioatrayente de monocitos 1- ligando de quimiocinas 2, **CX3CL1:** Fractalquina, **DBP:** *vitamina D binding protein*, **FRACT:** fracturas, **GM-CSF:** factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, **IL:** interleuquina, **mg:** miligramo, **ml:** mililitro, **OP:** osteoporótica, **pg:** picogramo, **TNF:** factor de necrosis tumoral. Las correlaciones significativas están resaltadas en negrita.

RELACIÓN DE LOS MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN CON LA FUNCIÓN COGNITIVA Y CON LA CALIDAD DE VIDA

En la tabla suplementaria 1 se muestra la asociación entre los parámetros de función cognitiva evaluados y los mediadores de inflamación. Entre los diversos mediadores de la inflamación evaluados, los niveles de IL-1 β , se asociaron de forma significativa a alteraciones cognitivas [velocidad de procesamiento ($R=0,424$; $p=0,044$) y atención ($R=0,482$; $p=0,037$)] y a alteraciones en la calidad de vida [componente mental de SF-36 ($R=0,500$; $p=0,011$)]. (Figura 8.a-c).

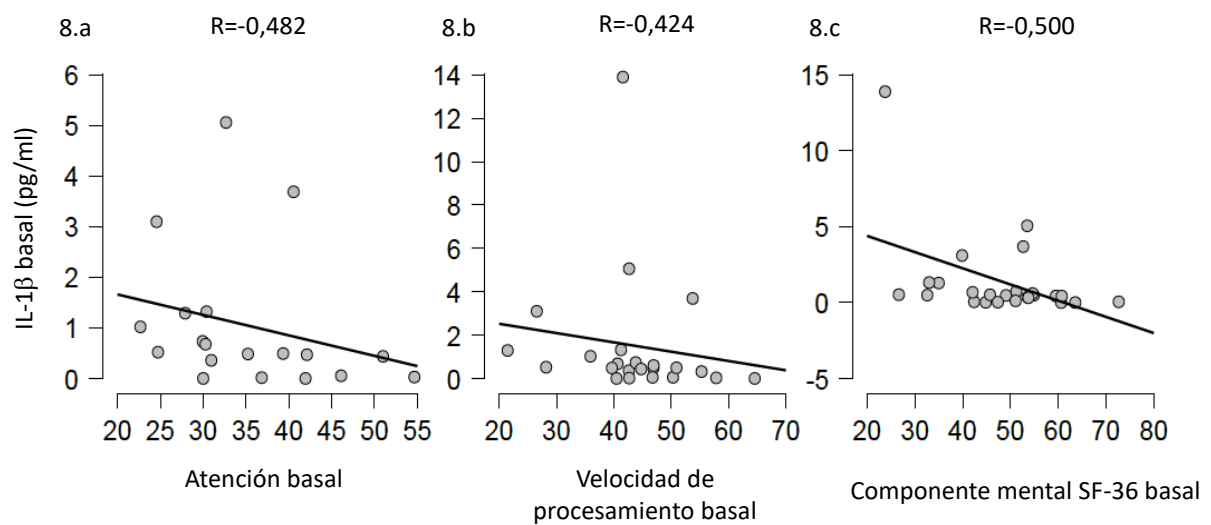


Figura 8. Relación entre los niveles plasmáticos basales de IL-1 (pg/ml) con la atención (8.a), la velocidad de procesamiento (8.b) y el componente mental del SF-36 (8.c).

Abreviaturas. IL: interleuquina, ml: mililitro, pg: picogramo, SF-36: short-form 36 health survey

OBJETIVO 2.3 EVALUAR LONGITUDINALMENTE EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA Y DÉFICIT DE VITAMINA D SOBRE LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA, LA FUNCIÓN COGNITIVA, LA DISFUNCIÓN DEL SISTEMA INMUNE, LA FRAGILIDAD Y LA CALIDAD DE VIDA

EFFECTOS DE LA INTERVENCIÓN EN LA SITUACIÓN NUTRICIONAL

La intervención prevista suplementando la hipovitaminosis D produjo un aumento significativo en los niveles plasmáticos de 25(OH)D a los 6 y 12 meses, sin aparecer eventos adversos. Los niveles medios de vitamina D se normalizaron a los 6 meses, manteniéndose a los 12 meses ($14,6 \pm 9,0$ $\mu\text{g/L}$ basal vs. $37,4 \pm 20$ $\mu\text{g/L}$ a los 6 meses vs. $42,6 \pm 18,5$ $\mu\text{g/L}$ a los 12 meses; $p < 0.001$). Diecisiete pacientes (63%) alcanzaron niveles dentro del rango de la suficiencia mientras que el 22 % se mantuvo en el rango de deficiencia (tabla 16) a los 6 meses.

Además, a lo largo del estudio se observó mejoría significativa en la mayoría de los parámetros nutricionales como el colesterol y la prealbúmina, así como en los niveles de vitamina A, ácido fólico y de la hormona paratiroidea. Igualmente, se produjo un aumento significativo en los niveles plasmáticos de hemoglobina a los 6 meses que se mantuvieron a los 12 meses.

	BASAL (N=27)	6 MESES (N=27)	12 MESES (N=22)	P (BASAL VS. 6 MESES)	P (BASAL VS. 12 MESES)	P (3 visitas)
PARÁMETROS NUTRICIONALES Y DE LABORATORIO						
25(OH)D (µg/L; media ± DE)	14,63±9	37,41±20	42,6±18	0,000	0,000	<0,001
25(OH)D (suf/insuf/def) (%)	0/30/70	63/15/22	68/23/9	< 0,001	<0,001	<0,001
Hemoglobina (g/dl; media ± DE)	11,9±1,6	12,9±2,0	12,8±2,0	0,03	0,102	0,07
Calcio (mg/dl; media ± DE)	9,04±0,5	8,1±2,6	9,0±0,5	0,128	0,164	0,08
Magnesio (mg/dl; media ± DE)	1,8±0,2	1,7±0,4	1,8±0,3	0,228	0,487	0,641
Zinc (µg/L; media ± DE)	57±14	64±23	53±23	0,064	0,507	0,202
Cobre (µg/L; media ± DE)	82±27	86±30	86±28	0,955	0,596	0,615
Albúmina (g/dl; media ± DE)	34±4,5	35,7±6,4	36±6,3	0,385	0,173	0,234
TG (mg/dl; media ± DE)	85±37	98±47	172±293	0,135	0,176	0,213
Colesterol (mg/dl; media ± DE)	133±48	161±47	172±83	0,003	0,014	0,023
Prealbúmina (mg/dl; media ± DE)	8±3,7	12±5,3	11,4±5,5	0,023	0,019	0,005
Ferritina (µg/L; media ± DE)	276±304	187±225	173±306	0,757	0,225	0,256
Vitamina B12 (ng/L; media ± DE)	732±248	701±379	633±446	0,718	0,555	0,732
Ácido fólico (µg/L; media ± DE)	10,8±5,7	16±7,2	14,7±6,6	0,02	0,012	0,008
PTH (ng/L; media ± DE)	42±22	32±19	30±11	0,168	0,023	0,054
Vitamina A (µg/dl; media ± DE)	14,3±9	27±14,5	27±13	0,017	0,005	0,002
Vitamina E (µg/dl; media ± DE)	1149±499	1304±599	1518±1612	0,186	0,196	0,288

Tabla 16. Efectos de la intervención en la situación nutricional y en las cifras de hemoglobina. P (basal vs. 6 meses): comparación intrasujeto de muestras apareadas en el momento basal vs. 6 meses; P (basal vs. 12 meses): comparación del momento basal vs. 12 meses. P (3 visitas): comparación de la media de la tendencia de las 3 mediciones en variables cuantitativas (GLM de medidas repetidas con ajuste Greenhouse-Geisser o Friedman según la distribución de la variable).

Abreviaturas. µg: microgramo, 25(OH)D: 25-hidroxi vitamina D, DE: desviación estándar, dl: decilitro, g: gramo, GLM: general linear model, l: litro, mg: miligramo, PTH: hormona paratiroidea, TG: triglicéridos. Las correlaciones significativas están resaltadas en negrita.

EFFECTOS DE LA INTERVENCIÓN EN LA FUNCIÓN HEPÁTICA

A lo largo del seguimiento, una vez iniciada la suplementación, no se observaron cambios en la función hepática evaluada mediante la puntuación de Child-Pugh y la puntuación MELD (tabla 17).

	BASAL (N=27)	6 MESES (N=27)	12 MESES (N=22)	P (BASAL VS. 6 MESES)	P (BASAL VS. 12 MESES)	P (3 visitas)
FUNCIÓN HEPÁTICA						
Child-Pugh (media ± DE)	6,9±1,5	6,8±1,7	6,8±1,7	0,525	0,715	0,798
MELD (media ± DE)	11,1±3,8	11,5±3,3	12,9±4,4	0,604	0,06	0,053
INR (media ± DE)	1,3±0,2	1,3±0,2	1,4±0,2	0,971	0,148	0,042
Sodio (mEq/dl; media ± DE)	138,3±3,6	138,3±3,4	137,4±3,5	1	0,196	0,313
Creatinina (mg/dl; media ± DE)	0,82±0,16	0,9±0,2	0,94±0,4	0,295	0,112	0,133
ALT (UI/L; media ± DE)	33,6±38,5	32,5±14	35,3±21	0,829	0,854	0,841

Tabla 17. Efectos de la intervención en la función hepática. P (basal vs. 6 meses): comparación intrasujeto de muestras apareadas en el momento basal vs. 6 meses; P (basal vs. 12 meses): comparación del momento basal vs. 12 meses. P (3 visitas): comparación de la media de la tendencia de las 3 mediciones en variables cuantitativas (GLM de medidas repetidas con ajuste Greenhouse-Geisser o Friedman según la distribución de la variable).

Abreviaturas. DE: desviación estándar, dl: decilitro, INR: *International normalized ratio*, L: Litro, MELD: *Model for End-Stage Liver Disease* mEq: miliequivalente, mg: miligramo, UI: unidades internacionales. Las correlaciones significativas están resaltadas en negrita.

EFFECTOS DE LA INTERVENCIÓN EN PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS, SARCOPENIA, COMPOSICION CORPORAL, FRAGILIDAD, CAÍDAS, FRACTURAS Y ÚLCERAS

En la tabla 18 se expresan los efectos de la intervención sobre parámetros antropométricos. Como se puede apreciar, se produjo un incremento del IMC al año y del pliegue del brazo derecho a los 6 meses.

	BASAL (N=27)	6 MESES (N=27)	12 MESES (N=22)	P (BASAL VS. 6 MESES)	P (BASAL VS. 12 MESES)	P (3 visitas)
ANTROPOMETRÍA						
IMC (kg/m²; media ± DE)	27,9±3,6	28,1±3,7	29±3,9	0,375	0,029	0,049
Perímetro BD (cm; media ± DE)	30,5±6,1	31±4,2	30,8±5,7	0,668	0,692	0,867
Pliegue BD (cm; mediana [RI])	1,9±1,2	2,3±1,4	2,1±1,1	0,002	0,787	0,262

Tabla 18. Efectos de la intervención en los parámetros antropométricos. P (basal vs. 6 meses): comparación intrasujeto de muestras apareadas en el momento basal vs. 6 meses; P (basal vs. 12 meses): comparación del momento basal vs. 12 meses. P (3 visitas): comparación de la media de la tendencia de las 3 mediciones en variables cuantitativas (GLM de medidas repetidas con ajuste Greenhouse-Geisser o Friedman según la distribución de la variable).

Abreviaturas. BD: brazo derecho, cm: centímetro, DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, Kg: kilogramo, m²: metro cuadrado, RI: rango intercuartílico. Las correlaciones significativas están resaltadas en negrita.

Por otra parte, se observó una mejoría significativa de la fuerza a los 6 meses que se mantuvo a los 12 meses (Figura 9.a-h). Este dato se mantuvo cuando se analizó a los varones y a las mujeres por separado. Asimismo, el efecto beneficioso se observó específicamente en pacientes con sarcopenia, así como en pacientes prefrágiles y frágiles.

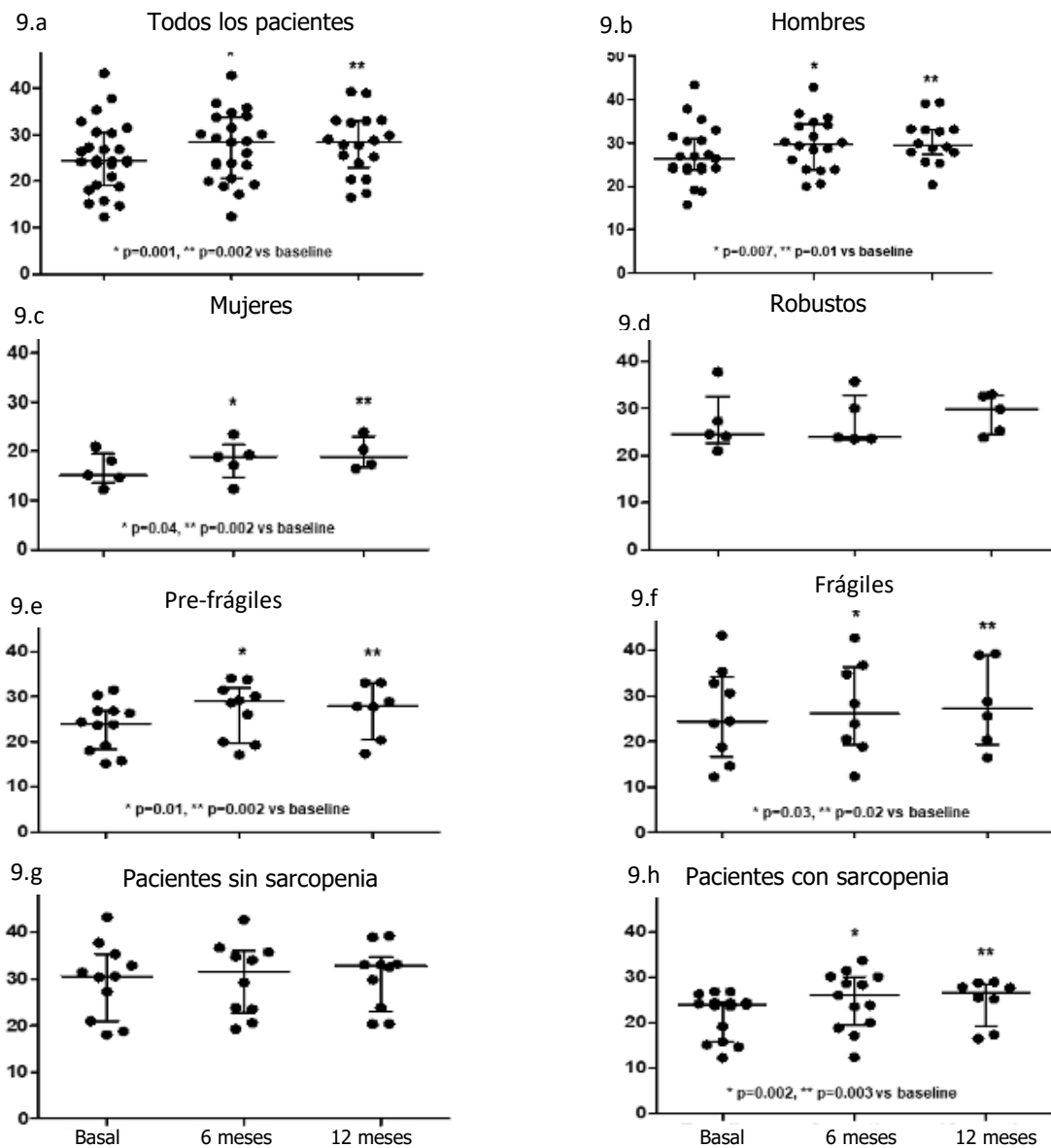


Figura 9. Evolución de la fuerza medida mediante dinamometría (Kg) tanto en la cohorte global (9.a) como en los diferentes subgrupos basalmente, a los 6 y a los 12 meses (9.b, hombres; 9.c, mujeres; 9.d, pacientes robustos; 9.e, pacientes pre-frágiles; 9.f, pacientes frágiles; 9.g, pacientes sin sarcopenia; 9.h, pacientes con sarcopenia).

En cuanto a la composición corporal, en la tabla 19 se muestran los cambios observados tras la intervención nutricional. Como se puede apreciar, ésta se asoció a un aumento en la grasa del brazo derecho en varones y en la cohorte global ($p=0,044$), así como a un aumento de la grasa total corporal tanto en los varones como en la cohorte global ($p=0,04$).

Por otra parte, se observó un aumento en la masa magra del brazo derecho en la cohorte global ($p=0,04$) y una disminución de la masa magra de la pierna derecha (en varones; $p=0,02$), sin cambios en la masa magra total.

Llamativamente, el índice de masa corporal aumentó a expensas del aumento de la grasa total ($R=0,537$; $p=0,018$) y de la masa magra total ($R=0,678$; $p=0,002$) (Figura 10.a y b).

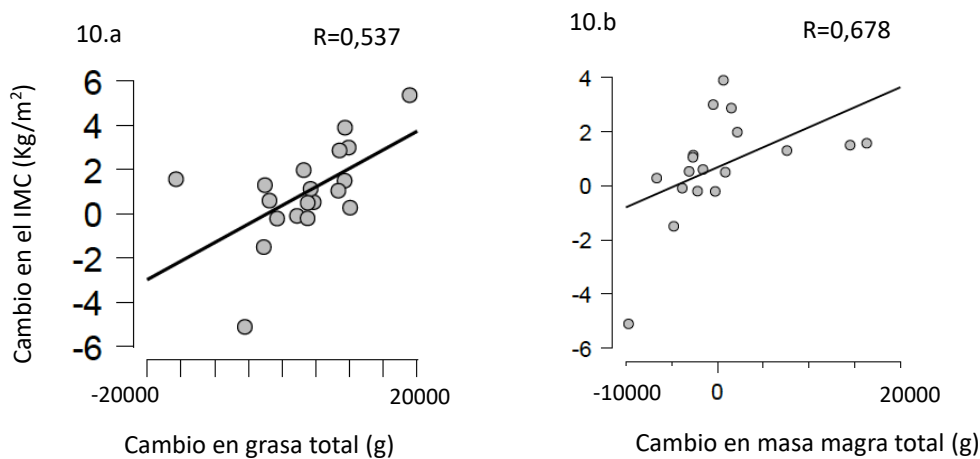


Figura 10. Relación entre en cambio en el IMC con el cambio en la grasa total (10.a) y de la masa magra total (10.b).

Abreviaturas. g: gramo, IMC: índice de masa corporal, Kg: kilogramo, m²: metros cuadrados.

	BASAL (N=27)	12 MESES (N=22)	P (BASAL vs. 12 MESES)
COMPOSICIÓN CORPORAL			
DEXA pelvis ♂ (g/cm ² ; media ± DE)	1,0±0,14	1,0±0,2	0,373
DEXA pelvis ♀ (g/cm ² ; media ± DE)	0,9±0,1	0,9±0,1	0,141
DEXA pelvis total ♂ (g/cm ² ; media ± DE)	1,0±0,1	1,0±0,2	0,445
DEXA columna ♂ (g/cm ² ; media ± DE)	1,0±0,2	1,0±0,2	0,320
DEXA columna ♀ (g/cm ² ; media ± DE)	0,8±0,1	1,0±0,3	0,144
DEXA columna total ♂ (g/cm ² ; media ± DE)	1,0±0,2	1,0±0,2	0,112
DEXA total T-score ♂ (Media ± DE)	-1,4±1	-1,5±1	0,318
DEXA total T-score ♀ (Media ± DE)	-1,4±0,8	-1,6±0,7	0,102
DEXA total T-score total (Media ± DE)	-1,4±0,9	-1,5±0,9	0,106
Grasa BD ♂ (g; media ± DE)	947±337	1154±492	0,026
Grasa BD ♀ (g; media ± DE)	1433±496	1319±423	0,715
Grasa BD total (g; media ± DE)	1044±410	1187±474	0,044
Grasa PD ♂ (g; media ± DE)	2812±888	3091±968	0,147
Grasa PD ♀ (g; media ± DE)	4214±812	4377±1507	0,715
Grasa PD total (g; media ± DE)	3107±1034	3362±1182	0,136
Grasa total ♂ (g; media ± DE)	17638±7717	21177±6132	0,044
Grasa total ♀ (g; media ± DE)	24685±5619	26445±9232	0,655
Grasa total global (g; media ± DE)	19048±7769	22231±6915	0,04
% grasa ♂ (Media ± DE)	24,7±9,2	26,1±7	0,414
% grasa ♀ (Media ± DE)	36,0±5,7	39,8±0,1	0,144
% grasa global (Media ± DE)	27,5±9,6	29,6±8,6	0,208
Masa magra BD ♂ (g; media ± DE)	2638±404	2768±493	0,107
Masa magra BD ♀ (g; media ± DE)	1845±392	2369±770	0,144
Masa magra BD global (g; media ± DE)	2471±513	2684±562	0,04
Masa magra PD ♂ (g; media ± DE)	8460±1454	7829±1198	0,02
Masa magra PD ♀ (g; media ± DE)	6538±804	7987±1842	0,144
Masa magra PD global (g; media ± DE)	8055±1549	7863±1298	0,445
Masa magra total ♂ (g; media ± DE)	56290±7897	54617±6775	0,131
Masa magra total ♀ (g; media ± DE)	42682±2392	49893±10391	0,273
Masa magra total global (g; media ± DE)	53425±9052	53622±7590	0,376
Masa magra BI ♂ (g; media ± DE)	2399±460	2463±452	0,462
Masa magra BI ♀ (g; media ± DE)	1481±234	1625±247	0,273
Masa magra BI global (g; media ± DE)	2215±564	2296±538	0,327
Resistencia ♂ (ohm; media ± DE)	355±82	371±74	0,463
Resistencia ♀ (ohm, media ± DE)	352±54	439±2	0,180
Resistencia global (ohm, media ± DE)	354±71	390±69	0,128

Tabla 19. Efectos de la intervención en la composición corporal.

Abreviaturas. BD: brazo derecho, BI: brazo izquierdo, cm²: centímetro cuadrado, DE: desviación estándar, g: gramo, ohm: ohmio, PD: pierna derecha. Las correlaciones significativas están resaltadas en negra.

Con respecto a la fragilidad, los pacientes presentaron una mejoría significativa del índice de Fried tras la intervención nutricional a los 6 meses que se mantuvo a los 12 meses tanto en la cohorte global, y en hombres, pero no en mujeres cuando fueron considerados de forma independiente. El efecto observado fue especialmente notable en pacientes frágiles y con sarcopenia (Figura 11.a-h). Igualmente se produjo una mejoría global de la proporción de pacientes robustos a los 6 meses (tabla 20).

	BASAL (N=27)	6 MESES (N=27)	12 MESES (N=22)	P (BASAL VS. 6 MESES)	P (BASAL VS. 12 MESES)
FRAGILIDAD					
Robusto/prefrágil/frágil (n, (%))	6 (22%) / 12 (44%) / 9 (33%)	14 (52%) / 10 (37%) / 3 (11%)	6 (27%) / 10 (45%) / 5 (23%)*	0,04	0,45
Fried (Media ± DE)	1,7±1,4	0,7±0,9	1,6±1,2	0,003	0,8

Tabla 20. Efecto de la intervención en la fragilidad.

Abreviaturas. DE: desviación estándar. Las correlaciones significativas están resaltadas en negrita. * Fried no realizado en un paciente.

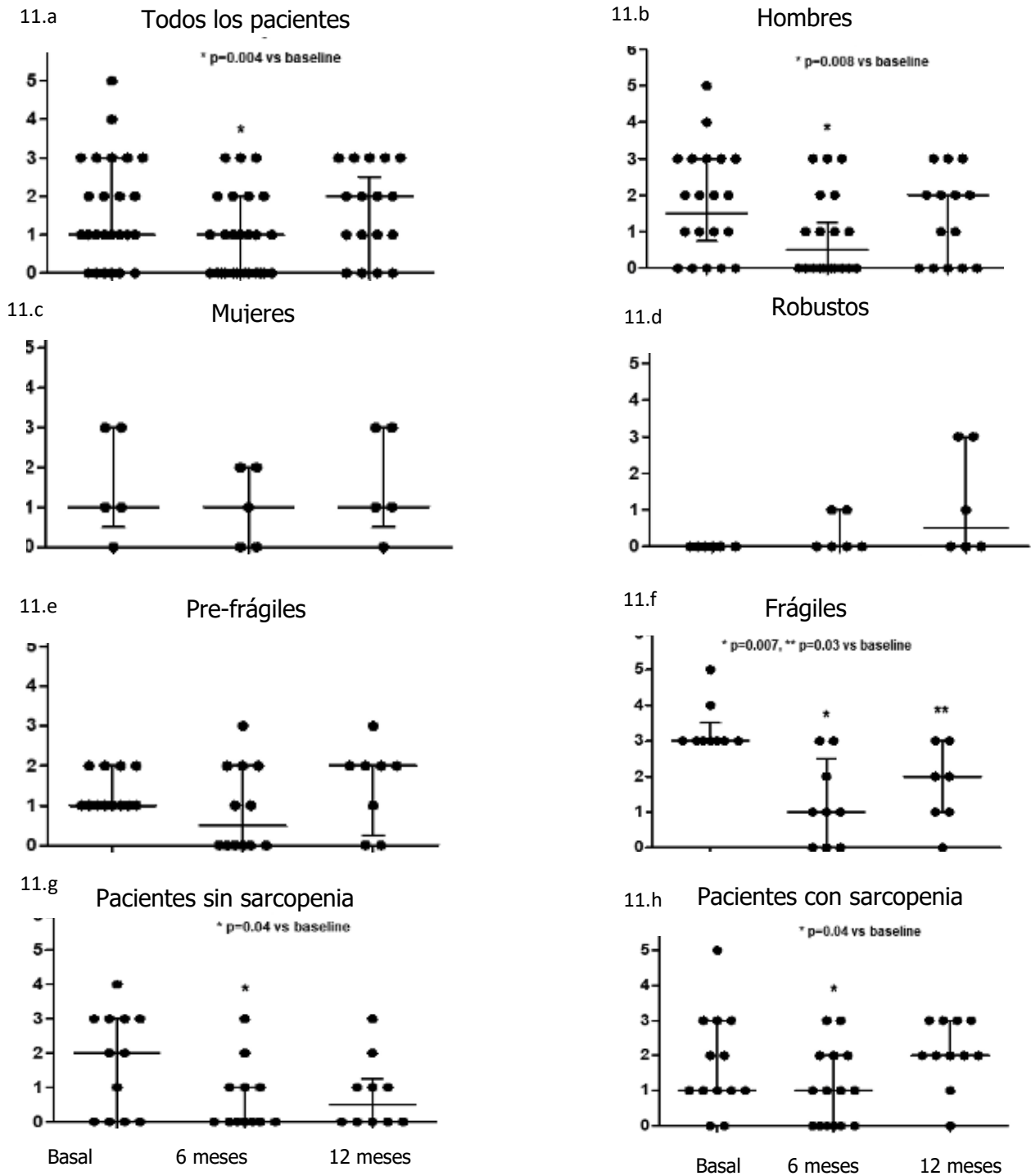


Figura 11. Evolución de la fragilidad medida mediante el índice de fragilidad de Fried tanto en la cohorte global (11.a) como en los diferentes subgrupos basalmente, a los 6 y a los 12 meses (11.b, hombres; 11.c, mujeres; 11.d, pacientes robustos; 11.e, pacientes pre-frágiles; 11.f, pacientes frágiles; 11.g, pacientes sin sarcopenia; 11.h, pacientes con sarcopenia).

A lo largo del estudio se produjeron 15 caídas en 10 pacientes (37%), lo que representa una media de $0,05 \pm 0,07$ caídas por paciente y por mes. No se observó disminución del número de caídas por paciente y mes en el año previo a la inclusión. Tampoco se encontraron cambios significativos en la valoración del riesgo de caídas mediante los subtests de Tinetti ni en el Tinetti total a los 6 ni a los 12 meses (Tabla 21).

Asimismo, no se encontraron cambios en el índice de FRAX para la valoración del riesgo de fracturas a los 6 y 12 meses, así como en el índice de Braden de riesgo de úlceras. Sin embargo, el dominio de nutrición de la escala de Braden mejoró de manera estadísticamente significativa a los 12 meses.

	BASAL (N=27)	6 MESES (N=27)	12 MESES (N=22)	P (BASAL VS. 6 MESES)	P (BASAL VS. 12 MESES)	P (3 visitas)
CAÍDAS						
Caídas/paciente/mes (Media \pm DE)	0,097 \pm 0,2		0,05 \pm 0,07		0,359	
Tinetti marcha (Media \pm DE)	11,6 \pm 0,9	10,5 \pm 3,7	11,1 \pm 2,7	0,136	0,357	0,374
Tinetti equilibrio (Media \pm DE)	14,7 \pm 1,9	15,1 \pm 2,2	14 \pm 3	0,836	0,231	0,353
Tinetti total (Media \pm DE)	26,3 \pm 2,7	26,7 \pm 3,3	25,2 \pm 4,7	0,743	0,214	0,395
FRACTURAS						
FRAX osteoporóticas (Media \pm DE)	4,9 \pm 2,9		4,2 \pm 2,7		0,331	
FRAX fracturas (Media \pm DE)	1,8 \pm 1,7	1,3 \pm 2,1	1,8 \pm 2	0,691	0,702	0,540
ÚLCERAS						
Braden (Media \pm DE)	22,2 \pm 1,1	22 \pm 1,7	21,6 \pm 2,4	0,423	0,361	0,526
Braden nutrición (Media \pm DE)	3\pm0,65	4 \pm 0,77	4\pm0,55	0,746	0,02	0,067

Tabla 21. Efecto de la intervención en caídas, fracturas y úlceras. P (basal vs. 6 meses): comparación intrasujeto de muestras apareadas en el momento basal vs. 6 meses; P (basal vs. 12 meses): comparación del momento basal vs. 12 meses. P (3 visitas): comparación de la media de la tendencia de las 3 mediciones en variables cuantitativas (GLM de medidas repetidas con ajuste Greenhouse-Geisser o Friedman según la distribución de la variable).

Abreviaturas. DE: desviación estándar, **seg:** segundos. Las correlaciones significativas están resaltadas en negra.

EFFECTOS DE LA INTERVENCIÓN SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA

Los cambios observados en las pruebas que evaluaron la función cognitiva, la calidad de vida y el estado de ánimo se indican en la tabla 22. La intervención nutricional se asoció a mejoría significativa en la valoración de la memoria de trabajo a los 6 meses, que se mantuvo a los 12 meses. Asimismo, se observó una tendencia hacia la mejoría en los índices de velocidad de procesamiento ($p=0,051$) y de función ejecutiva ($p=0,07$).

	BASAL (N=27)	6 MESES (N=27)	12 MESES (N=22)	P (BASAL VS 6 MESES)	P (3 visitas)
ÍNDICES COGNITIVOS					
Velocidad de procesamiento	46,5±9,2	48,1±12,1	45,9±10,9	0,051	0,554
Función ejecutiva	45,6±11,2	49,6±9,8	47,5±9,4	0,070	0,223
Función visomotora	38,7±11,5	39,9±11,3	37,5±10	0,202	0,360
Memoria de aprendizaje	53,9±11,1	51,9±9,7	50,9±11,6	0,346	0,285
Memoria de trabajo	46,7±13	50±12	50±12	0,047	0,412
Atención	35,6±9,2	35,3±7,5	35,2±7,0	0,627	0,881
RCG	44±9	45,6±8	43,5±8,4	0,299	0,281
ESTADO DE ÁNIMO					
HADS ansiedad	4,2±3,7	3,6±3,4	4,2±3,6	0,289	0,720
HADS depresión	4,3±3,5	2,8±3,3	3,4±3,2	0,099	0,149
CALIDAD DE VIDA					
SF36 componente físico	42,1±11,0	42,3±12	43,5±13,5	0,985	0,781
SF36 componente mental	49,6±10,8	50,5±8,6	50,0±12,5	0,138	0,864
CLDQ	5,0±0,9	5,2±1,0	5,0±1,0	0,397	0,273

Tabla 22. Efecto de la intervención en la función cognitiva, la ansiedad, la depresión y la calidad de vida.

Abreviaturas. CLDQ: *Chronic liver disease questionnaire*, HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, RCG: rendimiento cognitivo global, SF36: *short-form 36 health survey*. Las correlaciones significativas están resaltadas en negrita.

EFFECTO DE LA INTERVENCIÓN EN LA INCIDENCIA DE INFECCIONES, EN LOS MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN Y EN LAS POBLACIONES CELULARES

La tabla 23 muestra los cambios asociados a la intervención nutricional sobre la incidencia de infecciones. Como se puede apreciar, no se encontraron cambios en el número de infecciones registradas por paciente y mes ni en los datos de infección subclínica estimada por los niveles de PCR y procalcitonina.

	BASAL (N=27)	6 MESES (N=27)	12 MESES (N=22)	P (BASAL VS 6 MESES)	P (3 visitas)
INFECCIONES					
Nº infecciones/mes en el último año	0,06±0,09		0,07±0,1	0,605	
PCR (mg/dl)	0,97±1,3	1,0±1,21	0,64±0,6	0,798	0,342
Procalcitonina (µg/L)	0,14±0,1	0,2±0,1	0,16±0,3	0,408	0,685
INFLAMACIÓN					
CCL2/MCP1 (pg/ml)	298±136	241±100	326±339	0,026	0,807
IL-12p70 (pg/ml)	3,2±3,2	2,5±2,1	3,7±5	0,615	0,920
IL-1β (pg/ml)	1,9±3,7	0,4±0,4	0,6±1,0	0,026	0,368
GM-CSF (pg/ml)	3,3±4,4	2,0±1,2	3,4±4,3	0,059	0,807
TNF-α (pg/ml)	12,1±6,1	10,6±4,1	10,3±4,1	0,072	0,607
IL-6 (pg/ml)	13,3±10,6	9,6±8,6	7,9±4,0	0,037	0,199
CX3CL1 (pg/ml)	2092±913	1975±987	2386±2515	0,362	0,807
Hepcidina (pg/ml)	37532±35265	16540±18066	13948±19329	0,078	0,046
DBP (mg/ml)	110,6±60	112±47	110±75	0,201	0,319

Tabla 23. Efecto de la intervención nutricional en las infecciones y los parámetros de inflamación. P (basal vs. 6 meses): comparación intrasujeto de muestras apareadas en el momento basal vs. 6 meses. P (3 visitas): comparación de la media de la tendencia de las 3 mediciones en variables cuantitativas (GLM de medidas repetidas con ajuste Greenhouse-Geisser o Friedman según la distribución de la variable).

Abreviaturas. µg: microgramo, **CCL2/MCP-1:** proteína quimioatrayente de monocitos 1- ligando de quimiocinas 2, **CX3CL1:** Fractalquina, **DBP:** *vitamina D binding protein*, **dl:** decilitro, **GM-CSF:** factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, **IL:** interleuquina, **L:** litro, **mg:** miligramo, **ml:** mililitro, PCR: proteína C reactiva, **pg:** picogramo, **TNF:** factor de necrosis tumoral. Las correlaciones significativas están resaltadas en negrita.

Con respecto a los datos de mediadores de la inflamación se observó una disminución significativa a los 6 meses en diversos mediadores (CCL2/MCP1, IL-1 β e IL6) así como una disminución a lo largo del estudio de la hepcidina. Llamativamente, el descenso en los valores de IL-1 β y de IL-6 fueron más marcados en los pacientes con un mayor grado de déficit de vitamina D basalmente (Figura 12. a y b).

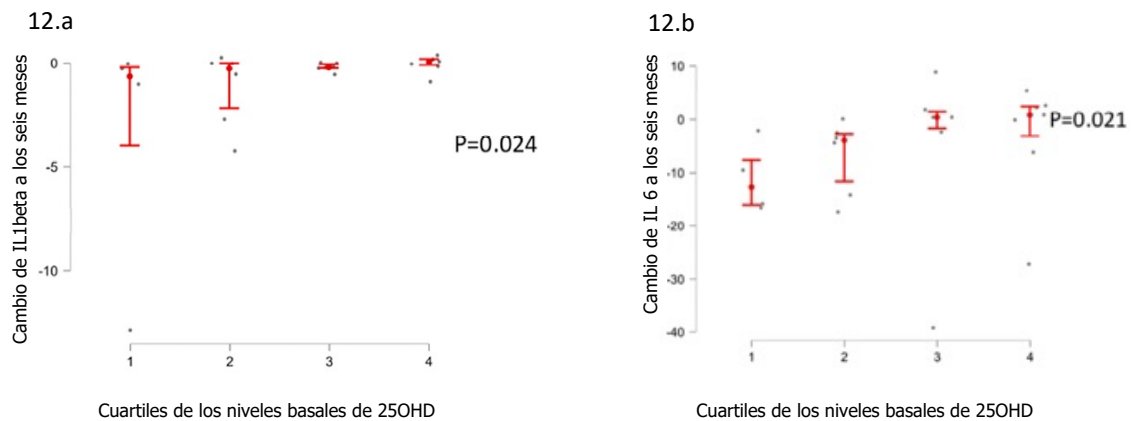


Figura 12. Relación del cambio de IL-1 β (12.a) y del cambio de IL-6 (12.b) a los 6 meses con la distribución basal de 25(OH)D por cuartiles.

Abreviaturas. 25(OH)D: 25-hidroxi vitamina D, IL: interleuquina.

En lo que respecta a la evolución de las poblaciones celulares en sangre periférica se observó una disminución progresiva del porcentaje de Tregnaive, así como una disminución de TCD8activadas. Asimismo, se observa un aumento porcentual de las poblaciones TregMcentral, TH1-TH17% y de las células B de memoria (tabla 24).

	BASAL	6 MESES	12 MESES	P (BASAL VS 6 MESES)	P (3 visitas)
Poblaciones celulares (%)					
Mediana (p25-p75)					
TregMcentral (%)	71 (59-84)	76(68-84)	79 (67-85)	0,046	0,011
Linfocitos (%)	27,9 (22-32)	24 (20-29)	23(17-30)	0,177	0,093
CD3 (%)	70 (63-79)	74 (69-78)	71 (65-77)	0,594	0,882
CD4 (%)	46 (31-52)	52 (39-56)	46 (36-53)	0,730	0,882
CD4naive (%)	21 (12-34)	20 (10-33)	20 (9-32)	0,074	0,197
CD4Mcentral (%)	57 (47-70)	56 (47-71)	55 (49-70)	0,826	0,223
CD4Mefectora (%)	11 (6-19)	14 (8-18)	10 (6-18)	0,286	0,325
CD4Temra (%)	1,1 (0,14- 5,4)	0,49 (0,15-3,8)	1,3 (0,09-5,3)	0,875	0,542
TCD4activada (%)	4 (3,42-4,6)	4,0 (2,3-8,4)	3,4 (3,2-5,4)	0,778	0,417
CD4TREG (%)	5,7 (4,8-10,5)	6,4 (4,9-8,4)	5,2 (4,4-8,2)	0,397	0,882
Tregnaive (%)	13,7 (9,3-28,8)	12,2 (5,7-24,7)	9,6 (5,3-23,6)	0,041	0,034
Tregmefectora (%)	3 (1,2-5,2)	2,4 (2-4,2)	2,1 (1,2-3,6)	0,683	0,687
Tregtemra (%)	0	0	0	0,888	0,529
Tregactivadas (%)	15 (10-17,7)	16,6 (12,6-19)	16,1 (11,6-22,6)	0,925	0,882
TH0 (%)	28 (20-40)	26 (24-34)	29 (14-38)	0,510	0,325
TH1 (%)	11 (6-15)	15 (12-20)	16 (9-19)	0,124	0,135
TH2 (%)	7,7 (4,8-11,3)	6,1 (5-8)	5,5 (5,1-6,0)	0,975	0,687
TH17 (%)	11,6 (7-13)	6,8 (4,4-9,3)	7,8 (6,3-14)	0,140	0,135
TH1-TH17 (%)	16 (5-17,2)	17,7 (9-20)	19,8 (15,2-24,5)	0,245	0,044
TCD8 (%)	18,4 (15,5-22)	18,2 (15-20)	18,3 (16-22)	0,300	0,607
TCD8naive (%)	22,9 (16-41)	18,8 (16-43)	17,4 (12-46)	0,433	0,882
TCD8Mcentral (%)	16 (12-29)	18,6 (11-31)	17,3 (8,5-34,6)	0,096	0,417
TCD8Mefectora (%)	7,5(5-13,5)	8,3 (6-14)	9,3 (6-13)	0,510	0,607
TCD8Mefect1 (%)	64 (46-69)	49 (40-67)	60 (40-68)	0,103	0,223
TCD8efect2 (%)	32,8 (29-53)	49 (32-59)	38,7 (31-57)	0,124	0,223
TCD8Temra (%)	33 (26-50)	34,8 (23-51)	31,8 (26-57)	0,875	0,417
TCD8Treg (%)	50 (40-62)	51 (36-68)	49 (42-77)	0,510	0,417
TCD8activadas (%)	4,3 (2,8-9,5)	5,2 (2,3-8,8)	2,6 (1,2-6,2)	0,382	0,03
Células B (%)	5,6 (2,6-11,6)	10,2 (5,7-14)	9,9 (2,7-13)	0,084	0,417
Bnaive (%)	5,7 (2,5-63)	64 (33-72)	55 (33-80)	0,109	0,197
Bmemoria (%)	0,7 (0,3-4,6)	6,8 (2,9-11)	8 (4,6-11,4)	0,035	0,005
BmemoriaSW (%)	12 (8,5-30)	15 (7,7-24)	19,4 (6,3-21)	0,875	0,325

BmemoriaCD27 (%)	59 (6,9-71)	18 (9-24)	15 (8-30)	0,084	0,135
BREGI (%)	1,8 (0,7-2,8)	2 (1,2-2,6)	1,4 (1,2-2,4)	0,778	1,000
BREGII (%)	4,9 (0,8-6,8)	3 (1,5-4,9)	4,2 (2,7-6,2)	0,433	0,417
PLASMOBLASTOS (%)	1,8 (0,7-3,2)	0,8 (0,4-1,9)	1,9 (0,6-3,2)	0,124	0,607
NKT (%)	1,5 (0,2-2,6)	0,2 (0-1,5)	0,03 (0-0,05)	0,272	0,159
Granulocitos (%)	55 (46-58)	53 (45-66)	59 (45-67)	0,925	0,223
Neutrófilos (%)	89 (83-91)	89 (67-92)	89 (84-92)	0,730	0,607
Eosinófilos (%)	7,6 (4,4-14,7)	9 (4,7-11)	9,4 (6-12)	0,221	0,798
Basófilos (%)	0,76 (0,7-1,4)	0,72(0,4-1,2)	0,75 (0,5-0,95)	0,638	0,687
Monocitos (%)	9,2 (7,7-14,5)	8,6 (7,1-23)	8,6 (7-15)	0,363	0,687
Dendríticas (%)	1,9 (1,7-3,1)	2 (0,8-5)	3,6 (1,5-5,7)	0,079	0,197

Tabla 24. Efecto de la intervención en las poblaciones celulares.

Abreviaturas. **CD:** *Cluster of differentiation*, **M:** memoria, **MDC:** células dendríticas mieloides, **mg:** miligramo, **ml:** mililitro, **NKT:** células T *Natural Killer*, **PDC:** células dendríticas plasmacitoides, **pg:** picogramo, **reg:** célula reguladora, **SW:** *switched*, **TH:** linfocitos T *helper*, **Treg:** célula T reguladora. Las correlaciones significativas

OBJETIVO 2.4 EVALUAR LONGITUDINALMENTE LA INTERRELACIÓN ENTRE LA SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D, LA MODULACIÓN DE LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA, LA FUNCIÓN COGNITIVA Y LA FRAGILIDAD EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA Y DÉFICIT DE VITAMINA D

EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS NUTRICIONALES Y LOS MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN TRAS LA SUPLEMENTACIÓN

No se halló correlación de la mejoría de los cambios nutricionales con los niveles basales de 25(OH)D ni con su mejoría a los 6 meses. Con la finalidad de determinar la posible asociación entre los cambios nutricionales observados y la evolución de los parámetros inflamatorios se evaluaron las posibles correlaciones entre la intensidad de los cambios medidos mediante el delta con respecto al valor basal tanto en los parámetros nutricionales como en los relacionados con la inflamación. Como muestra la figura 13 (a y b), hubo una correlación entre la mejoría de la concentración de prealbúmina y Vitamina A con la atenuación de los niveles de IL-6 a los 6 meses. ($R=-0,517$; $p=0,012$ y $R=-0,467$; $p=0,028$ respectivamente).

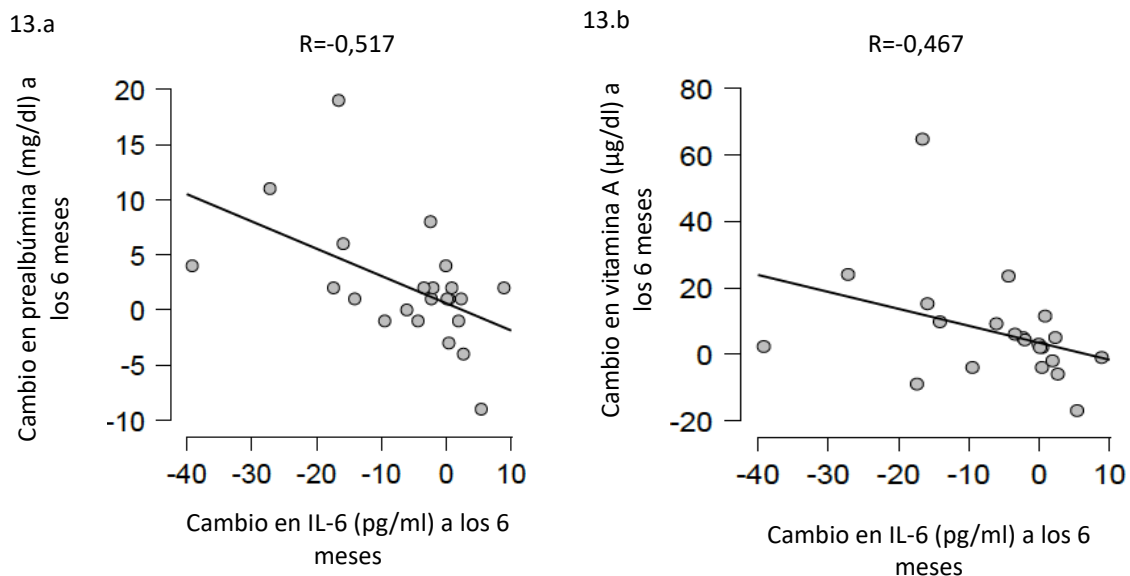


Figura 13. Correlación entre la mejoría de la prealbúmina (13.a) y la vitamina A (13.b) con la disminución de IL-6 a los 6 meses.

Abreviaturas. μg : microgramo, dl : decilitro, IL : interleuquina, mg : miligramo, ml : mililitro, pg : picogramo.

EVOLUCIÓN DE LA ANTROPOMETRÍA, SARCOPENIA Y COMPOSICIÓN CORPORAL Y LOS MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN TRAS LA SUPLEMENTACIÓN

No se encontró asociación entre los cambios del índice de masa corporal con los niveles basales de 25(OH)D. Igualmente, no se encontró asociación de los niveles basales de 25(OH)D o sus cambios en con modificaciones del perímetro ni del pliegue del brazo derecho.

Tampoco se demostró asociación entre los niveles basales de 25(OH)D o sus cambios a los 6 o 12 meses con los cambios en la composición corporal en la cohorte global. Sin embargo, en los 17 varones se observó un mayor aumento de masa magra de brazos (derecho + izquierdo) en aquellos con menor concentración de 25OHD basal [(Jonckheere-Terpstra $p = 0,022$) (Figura 14)].

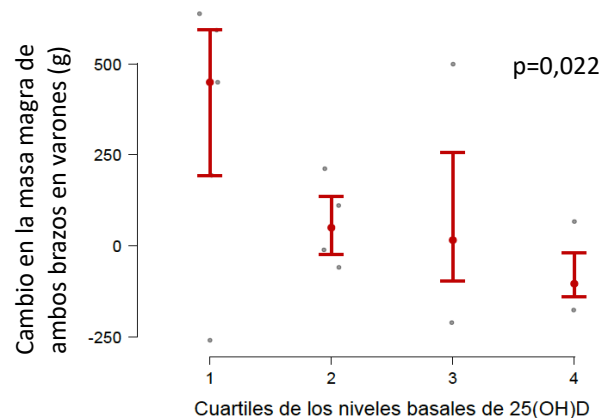


Figura 14. Relación del cambio en la masa magra de ambos brazos en varones con los niveles basales de vitamina D distribuidos por cuartiles.

Abreviaturas. 25(OH)D: 25-hidroxi vitamina D, g: gramo.

Por otro lado, tampoco se encontró asociación entre los cambios de los mediadores de la inflamación con los de la composición corporal.

Con respecto a la fuerza, y a pesar de la mejoría previamente comentada, no se objetivó asociación entre los cambios observados en la dinamometría con los niveles basales o los cambios evolutivos de 25(OH)D, marcadores de inflamación basales o cambios en estos últimos; tanto al analizar la cohorte globalmente, como tras un análisis estratificado en varones y mujeres.

EVOLUCIÓN DE LA FRAGILIDAD Y LOS MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN TRAS LA SUPLEMENTACIÓN

Al igual que con la fuerza, no se encontró asociación entre los cambios en los parámetros de fragilidad a 6 y 12 meses con los niveles basales de 25(OH)D, ni con sus cambios evolutivos.

De la misma manera, tampoco se observó correlación entre cambios de los mediadores inflamatorios y cambios en el índice de Fried.

EVOLUCIÓN DE LA CAÍDAS, FRACTURAS Y ÚLCERAS Y LOS MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN TRAS LA SUPLEMENTACIÓN

No se encontró ninguna asociación entre el riesgo de caídas con los niveles basales de 25(OH)D, ni con sus cambios evolutivos a los 6 o 12 meses.

Sin embargo, se demostró la existencia de una correlación entre la disminución de la inflamación y la mejoría de la puntuación en Tinetti equilibrio, indicando una mejora en el equilibrio con la disminución de la inflamación (IL-1 β) a los 12 meses [(R=-0,573; p=0,02); Figura 15]

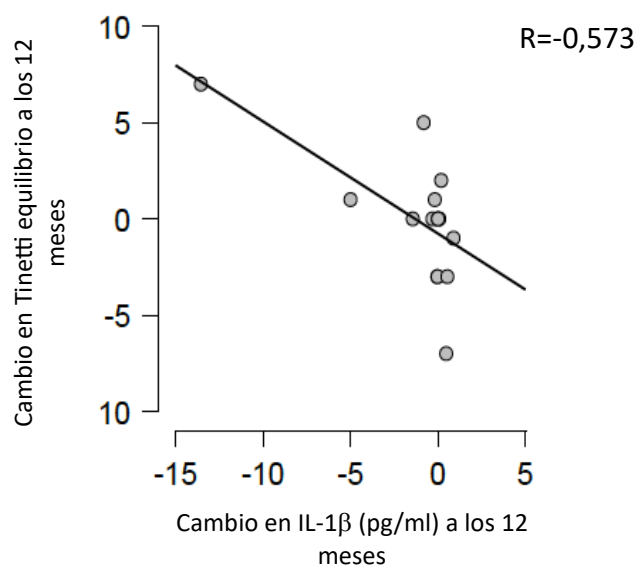


Figura 15. Correlación entre la mejoría de Tinetti equilibrio con disminución de IL-1 β a los 12 meses.

Abreviaturas. IL: interleuquina, ml: mililitro, pg: picogramo.

EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS DE LA FUNCIÓN COGNITIVA Y DE LA CALIDAD DE VIDA Y LOS MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN TRAS LA SUPLEMENTACIÓN

No se halló asociación alguna entre los cambios cognitivos en ningún test, subtest o índice cognitivo y los niveles basales de 25(OH)D, cambios en 25(OH)D, marcadores de inflamación basales o cambios en estos últimos.

Como se muestra en la figura 16, se pudo objetivar una asociación entre la mejoría en la calidad de vida y la mejoría de parámetros nutricionales e inflamatorios; así, la mejoría observada en la CLDQ a los 6 meses se asoció a una disminución de CX3CL1 (Pearson; $R=-0,487$, $p=0,022$).

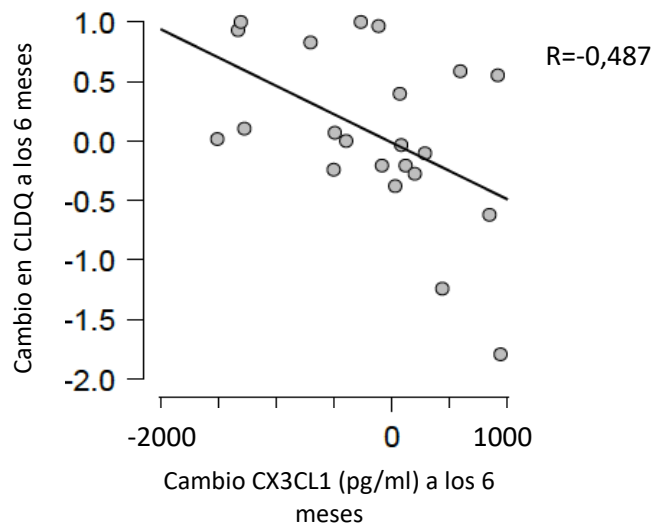


Figura 16. Correlación entre mejoría de la calidad de vida y la disminución de la inflamación a los 6 meses.

Abreviaturas. CLDQ: *Chronic liver disease questionnaire*, CX3CL1: Fractalquina, ml: mililitro, pg: picogramo.

ASOCIACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS EN LAS POBLACIONES CELULARES, EN LOS MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN Y LA SUPLEMENTACIÓN

No se demostró asociación entre los cambios observados en las poblaciones celulares con los niveles basales de 25(OH)D ni con los cambios evolutivos.

Sin embargo, se observó que el descenso porcentual en las células TCD8 activadas se correlacionaba con el descenso en IL-1 β [(Spearman; R=0,565, p=0,038) (Figura 17)].

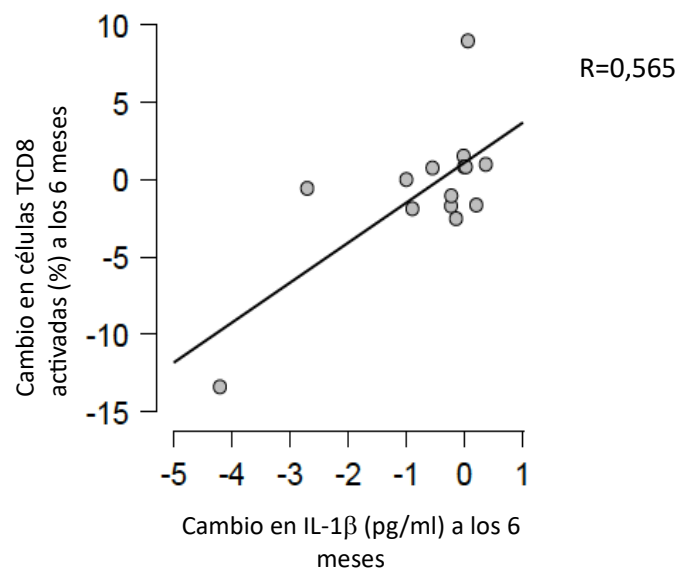


Figura 17. Correlación directa entre el descenso porcentual de células TCD8 activadas y el descenso de IL-1 β a los 6 meses.

Abreviaturas. CD: cluster of differentiation, IL: interleuquina, ml: mililitro, pg: picogramo.

DISCUSIÓN

La cirrosis es una enfermedad muy compleja en cuyo desarrollo se afectan de forma progresiva todos los sistemas y órganos de la economía humana. Si bien algunas de estas alteraciones extrahepáticas se han estudiado con profundidad desde hace años, la asociación entre la cirrosis descompensada y las manifestaciones asociadas a las alteraciones nutricionales y al desarrollo de sarcopenia y fragilidad lo han sido mucho menos. La fragilidad es un síndrome multidimensional y de causa multifactorial siendo la toxicidad de la hiperamonemia, la inflamación crónica y los trastornos hormonales las causas subyacentes en el contexto de la cirrosis y la insuficiencia hepática⁵². Estudios recientes han podido determinar que la malnutrición y la sarcopenia son frecuentes en la cirrosis, más aún en la cirrosis descompensada, y juegan un papel muy importante en el desarrollo de complicaciones³³, en el deterioro de la calidad de vida y en la disminución de la supervivencia³⁴⁻³⁶. Sin embargo, estas alteraciones son a menudo infradiagnosticadas ya que su evaluación es compleja y no está estandarizada. Asimismo, la fragilidad es un factor pronóstico en la cirrosis hepática, independientemente del grado de insuficiencia hepática y de su etiología^{52,53}.

De manera relevante, se ha identificado recientemente la importancia de la disfunción inmune asociada a la cirrosis, entidad que implica un estado de inmunodeficiencia y, de manera paralela, un estado de inflamación sistémica y de activación persistente de las células del sistema inmune¹¹⁶, que evoluciona de manera dinámica y está ligada a la progresión de la enfermedad hepática¹¹⁷. De hecho, en pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada, la fase más grave de la cirrosis descompensada, el estado inflamatorio exacerbado conlleva profundas alteraciones del metabolismo energético que a su vez condicionan profundos cambios metabólicos y nutricionales. De hecho, la malnutrición es un trastorno frecuente en los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada estimándose que afecta hasta al 50% de los pacientes con cirrosis descompensada³³. Por tanto, la conexión entre la presencia de inflamación sistémica, disfunción inmune y alteraciones nutricionales es biológicamente plausible y poco explorada hasta la fecha^{180,181}.

En este sentido, las deficiencias vitamínicas, especialmente la de 25(OH)D, han sido estudiadas de forma relativamente poco sistematizada. Diferentes estudios han podido demostrar que la hipovitaminosis D es frecuente en pacientes con hepatopatía crónica, independientemente de la etiología¹⁸² habiéndose asociado a múltiples complicaciones y a peor pronóstico¹²⁷, incluyendo una menor supervivencia¹⁸³. Así, se ha observado que el estatus del sistema hormonal D se asocia a la gravedad de MASLD dada su estrecha implicación en la resistencia insulínica^{184,185}. Además, su papel en la respuesta inmune innata y adaptativa puede tener relevancia en las complicaciones infecciosas¹⁶⁰ y en

el rechazo del injerto en pacientes receptores de trasplante hepático¹⁸⁶. Asimismo, la vitamina D se ha relacionado con la presencia de fragilidad y de sarcopenia^{54,56,187}. Es importante señalar que en las últimas décadas la implicación de la vitamina D en diversas comorbilidades y complicaciones de la cirrosis se ha acompañado de un mejor conocimiento de sus funciones extraesqueléticas. De relevancia en los pacientes con cirrosis descompensada cabe destacar sus efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios. Así, se ha visto que el receptor de la vitamina D está presente en la inmensa mayoría de células inmunes. En estudios *in vitro* se observó que la vitamina D modifica el fenotipo proinflamatorio TH1 de los linfocitos T hacia un fenotipo tolerogénico (TH2^{188,189}). Asimismo, sobre los monocitos, una vez diferenciados hacia macrófagos, hay una disminución en la expresión del receptor de vitamina D y la acción de 1,25(OH) vitamina D que resulta en una actividad anti-inflamatoria de la célula al aumentar la expresión de IL-10 y disminuir el estímulo proinflamatorio.

Por otra parte, la disfunción cognitiva es muy habitual en los pacientes con hepatopatía crónica de modo que, además de la encefalopatía hepática clínicamente manifiesta, los pacientes con cirrosis presentan con frecuencia un deterioro cognitivo subclínico no tan evidente, pero con un gran impacto en el rendimiento diario, en la autonomía del paciente, lo que conlleva un impacto pronóstico⁷⁷. El amonio se ha considerado tradicionalmente uno de los factores fisiopatológicos más importantes en el desarrollo tanto de la EH subclínica como de la clínicamente manifiesta, actuando de forma sinérgica con la inflamación sistémica. Otros factores tales como las alteraciones iónicas, la alteración en la neurotransmisión, los neuro-esteroides, los metales pesados y los ácidos biliares también se han implicado en su fisiopatología, aunque su contribución no ha sido tan profundamente estudiada. Muchos otros factores no relacionados con la insuficiencia hepática pueden también ocasionar deterioro cognitivo y suelen coexistir en estos pacientes, no siendo fácil en ocasiones distinguir si una determinada disfunción se debe a EH o a otra comorbilidad. Así, la toxicidad neurológica por alcohol, la afectación neurológica por el virus de la hepatitis C o las enfermedades neurodegenerativas pueden ser también causas de alteraciones en la atención, la función ejecutiva, la memoria de trabajo. Las deficiencias de micronutrientes también ocurren con frecuencia en los pacientes con cirrosis⁴¹, algunos de los cuales pueden asimismo ocasionar deterioro cognitivo. Entre las acciones extra-esqueléticas de la vitamina D cabe destacar también su potencial impacto en la cognición. En los últimos años se ha estudiado su implicación en diversas formas de deterioro cognitivo en la población general. Así, en un estudio realizado en una amplia muestra comunitaria (más de 1300 pacientes) se documentó que los pacientes con deficiencia de vitamina D (un 8% de la muestra) tenían peor función ejecutiva, velocidad de procesamiento y visuoespacial asociándose también con menor volumen del hipocampo¹³⁸. En otro estudio realizado en 318 pacientes ancianos con cuidados domiciliarios se observó que la hipovitaminosis D aparecía asociada a diversas formas de demencia (tipo Alzheimer y vascular) y con

daño vascular en pruebas de imagen, sugiriendo un papel vásculo-protector para la vitamina D¹³⁹. El papel de la vitamina D en la encefalopatía hepática se ha explorado en algunos estudios transversales y retrospectivos en la última década. Los datos de estos estudios apuntan hacia una vinculación de la hipovitaminosis D con la EH subclínica, con el riesgo de EH clínicamente manifiesta y con una mayor mortalidad. Sin embargo, ni la causalidad de esta asociación ni la fisiopatología subyacente han sido adecuadamente exploradas ni establecidas. Tampoco se ha evaluado el impacto de la suplementación en esta población.

Cabe mencionar que la suplementación de la vitamina D en la población general ha sido y es objeto de debate, con diferentes recomendaciones a lo largo de los años y también de acuerdo con la población de referencia para la que se realiza la recomendación. Esta falta de consenso puede deberse a la escasez de beneficios en variables robustas en los ensayos clínicos a su vez motivado en parte por la variabilidad de su diseño (gravedad de la hipovitaminosis D a tratar, metabolito utilizado, dosis utilizada y frecuencia de administración entre otros factores). En los pacientes con cirrosis, a pesar de la alta prevalencia de hipovitaminosis D, la información científica con respecto al beneficio de su suplementación es escasa, por lo que no se pueden hacer recomendaciones sólidas.

En definitiva, y este es el fundamento esencial de la presente tesis, los efectos no esqueléticos de la 25(OH)D, junto con la alta prevalencia de hipovitaminosis D en la cirrosis descompensada, hacen plausible que la 25(OH)D pudiera ser una diana fácilmente accionable en la práctica habitual que podría tener efectos en la patogénesis y un papel potencial en el tratamiento de la enfermedad crónica hepática descompensada.

Los resultados aquí presentados, procedentes de un estudio longitudinal prospectivo realizado en pacientes con cirrosis descompensada e hipovitaminosis D procedentes de dos centros de tercer nivel, sugieren una asociación entre la vitamina D y elementos clave de la enfermedad hepática avanzada descompensada como son la actividad inflamatoria, la sarcopenia, la fragilidad y la función cognitiva.

Debe señalarse que los datos observados y que serán comentados extensamente son similares entre los dos centros, con leves diferencias. Así, es importante señalar que una parte importante de pacientes excluidos lo fueron por estar ya suplementados o por presentar comorbilidades que incluían la presencia de enfermedad neurológica limitante. La totalidad de los pacientes estudiados presentaron hipovitaminosis D en la visita basal. El hecho de que este dato sea similar en los dos centros en los que se realizó el estudio indica la importancia del hallazgo lo que refuerza a su vez la necesidad de analizar específicamente los niveles de vitamina D en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Es posible que la mayor edad de los pacientes estudiados en el HSP sea la responsable de que en este centro los valores de vitamina D fueran más bajos. De la misma manera, es posible que la edad superior en los pacientes del HSP justifique el hallazgo de mayor deterioro en datos antropométricos (pliegue del brazo derecho) y de riesgo de fracturas en este centro.

Con respecto al estado de ánimo y la calidad de vida, los pacientes del HGUGM presentaron peor puntuación en la escala HADS depresión que los de HSP en la visita basal, hecho posiblemente justificado por su peor función hepática, algunos de ellos en lista activa de trasplante hepático.

Nutricionalmente, los sujetos incluidos en el estudio presentaron valores medios de colesterol y prealbúmina en la visita basal discretamente inferiores a los de la normalidad, probablemente debido a su comorbilidad (pacientes con cirrosis descompensada) junto con la presencia de un ingreso reciente, que supone una de las principales causas de desnutrición en nuestro medio^{190,191}.

Los resultados obtenidos en el momento basal indican la presencia de una asociación entre la hipovitaminosis D con diferentes parámetros nutricionales; sin embargo, y de forma relativamente sorprendente considerando la elevada prevalencia de hipovitaminosis D y su intensidad, el estudio no demostró que los niveles basales de vitamina D tuvieran relación en aspectos como la antropometría, la fragilidad y el riesgo de caídas, fracturas y úlceras. Si bien en la cohorte global no se encontró asociación entre los niveles basales de vitamina D y composición corporal, sí se observó en el grupo de varones una menor masa magra del brazo derecho e izquierdo en los pacientes con una deficiencia más marcada de vitamina D.

A diferencia de lo anterior, se pudo demostrar que los niveles de vitamina D se asociaron con alteraciones neurocognitivas relevantes como son la peor memoria de aprendizaje y memoria de trabajo. La presencia de estos hallazgos está en línea con información previa que vincula la hipovitaminosis D con una peor función cognitiva en la población general y con diversas causas de demencia. También refuerza la hipótesis de que la hipovitaminosis D pudiera estar relacionada con la EH subclínica como se ha mencionado previamente.

Uno de los elementos que configuran la base racional de la presente tesis es la posible influencia de los niveles de vitamina D en el estado inflamatorio sistémico de bajo grado de los pacientes con cirrosis descompensada. Llamativamente, no se pudo demostrar una relación entre los niveles de vitamina D con diferentes parámetros que evaluaron la intensidad del estado inflamatorio en el momento basal. Sin embargo, sí se puso de manifiesto una correlación negativa entre los niveles de

Vitamina D y la proporción relativa de células TH1 en la visita basal. Estos hallazgos sugieren que la hipovitaminosis D pudiera contribuir a las alteraciones previamente descritas en la literatura y que indican la existencia de una polarización TH1^{192,193} y una activación de células B¹⁹⁴ en pacientes con cirrosis descompensada. Estos datos no son sorprendentes dado que la disfunción inmune de bajo grado asociada a la cirrosis está presente en pacientes cirróticos sin ACLF y se caracteriza por la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, TNF- α y TNF- γ ¹²¹. La patogénesis de la inflamación sistémica de bajo grado asociada a la cirrosis descompensada no está completamente aclarada y hasta donde conocemos, no se ha explorado el potencial papel de la hipovitaminosis D en este síndrome. Se ha propuesto una asociación fisiopatológica con la traslocación bacteriana, con la liberación de patrones moleculares asociados al daño de los hepatocitos dañados y con la pérdida progresiva de tolerancia inmune¹¹⁷.

Otro dato relevante que surge de los resultados de la tesis es la estrecha vinculación existente entre la intensidad de la respuesta inflamatoria con dos elementos claves frecuentemente minusvalorados en la historia natural de la cirrosis, como son la situación nutricional y el deterioro neurocognitivo. Así, se pudo demostrar como una mayor intensidad de la respuesta inflamatoria (evidenciada preferentemente por la elevación de los niveles de IL-6) contribuía al deterioro de diferentes parámetros nutricionales (Zinc y albúmina entre otros) y al desarrollo de anemia. No menos importante, los resultados aquí mostrados indican la vinculación estrecha entre la intensidad de la respuesta inflamatoria y el grado de deterioro cognitivo de los pacientes con cirrosis de tal forma que los niveles basales de IL-1 β influyeron de forma significativa en la atención y la velocidad de procesamiento en el momento basal. La IL-1 β es producida por diferentes leucocitos, células endoteliales y células epiteliales y se ha asociado con inflamación aguda y crónica. En el sistema nervioso central, la IL-1 β es producida por la microglía, los astrocitos y las células endoteliales y, en condiciones fisiológicas, juega un papel importante en la plasticidad, el crecimiento celular y la transmisión¹⁹⁵. Sin embargo, en circunstancias patológicas, la IL-1 β puede actuar como un mediador de la inflamación, causando disfunción tisular¹⁹⁶. De hecho, ha resultado ser una pieza clave en el deterioro cognitivo asociado a la sepsis¹⁹⁷ o en enfermedades neurodegenerativas contribuyendo a la exacerbación de la neuroinflamación¹⁹⁸. Asimismo, se ha descrito que la IL-1 β contribuye al deterioro de la memoria dependiente del hipocampo en modelos animales¹⁹⁹.

No es sorprendente que la intensidad de la respuesta inflamatoria se asociara igualmente con el componente mental del SF-36. Debe destacarse que el deterioro de la calidad de vida es un rasgo esencial de la enfermedad hepática avanzada⁸³ y, por tanto, conocer su patogenia pueden contribuir a adoptar

medidas dirigidas a prevenir o minimizar las descompensaciones y comorbilidades con un impacto beneficioso potencial en la calidad de vida y en la supervivencia de los pacientes. En este sentido, y a pesar de la ausencia de relación basal en este estudio de los niveles de vitamina D con los parámetros indicadores de la calidad de vida, la relación entre el estado de ánimo deteriorado y la deficiencia de 25(OH)D ya ha sido descrita previamente²⁰⁰

Por otra parte, la intensidad de la respuesta inflamatoria parece asociarse con el grado de fragilidad de los pacientes con cirrosis descompensada. Así, se demostró que tanto determinados índices validados que evalúan el riesgo de caídas (Tinetti) como el riesgo de fracturas se asociaban a marcadores de actividad inflamatoria.

Más allá de la asociación de la hipovitaminosis D con la comorbilidad extrahepática de la cirrosis descompensada, los resultados más relevantes de la tesis tienen que ver con el marcado impacto de la suplementación nutricional, especialmente la de vitamina D, sobre las complejas interacciones entre inflamación, estado neurocognitivo, la fragilidad y la composición corporal.

En primer lugar, los resultados mostrados indican que la intervención nutricional descrita condiciona una mejoría en la función cognitiva, en concreto en la memoria de trabajo de los pacientes con cirrosis descompensada dados de alta tras un episodio de descompensación. Llamativamente, los pacientes con un mayor grado de depleción de vitamina D basal fueron aquellos que experimentaron una mayor reducción en los marcadores de neuroinflamación. En la misma dirección, la mejoría observada en parámetros nutricionales como la prealbúmina se asoció a la disminución de IL-6 a los 6 meses. Los mecanismos por los cuales la repleción de vitamina D pudiera mejorar la función cognitiva no se han podido explorar en este estudio. Potencialmente podría existir una acción directa de la vitamina D en el SNC, considerando que el receptor de la vitamina D haya sido identificado en las células nerviosas del SNC. De hecho, estudios recientes apoyan el papel de la vitamina D en el neurodesarrollo y en el trofismo del SNC^{136,201,202}. Otro mecanismo por el cual se podrían explicar los beneficios cognitivos observados sería a través de la modulación de la inflamación sistémica^{188,189}, disminuyendo las citoquinas proinflamatorias. Esta posibilidad se sustenta en parte de los datos presentados en los que se pone de manifiesto que el cambio más pronunciado se observó en aquellos pacientes con una hipovitaminosis más grave en la visita basal.

Además de la mejoría observada en los parámetros inflamatorios (IL-1 β e IL-6) tras la suplementación, se pudo demostrar un descenso significativo en el porcentaje de Treg naive y TCD8 activadas y un aumento en Treg Mcentral, población TH1-TH17 y células B de memoria. La interpretación

de estos hallazgos puede ser compleja. Por un lado, es posible especular sobre el impacto potencial de la hipovitaminosis D favoreciendo la polarización TH1; por otro lado, se observó un cambio desde un fenotipo activado hacia un fenotipo de memoria (un descenso en células TCD8 activadas y un aumento en células B de memoria), con la reposición vitamínica. Estudios previos *in vitro* e *in vivo* han descrito el potencial efecto antiinflamatorio y tolerogénico de la vitamina D, previniendo la hiperactivación del sistema inmune¹⁸⁸. De hecho, se ha descrito previamente un descenso en las citoquinas proinflamatorias tras suplementación de vitamina D¹⁶³. Estos cambios también podrían esperarse únicamente por la evolución natural tras una descompensación aguda, de manera que determinar si la desactivación relativa del sistema inmune está modulada o no por la reposición de vitamina D no puede ser aclarado con los presentes resultados. En este sentido debe destacarse que no se encontró ninguna asociación directa entre la mejoría cognitiva y los cambios en los niveles plasmáticos de 25(OH)D o en un descenso de las citoquinas. Pero, por otra parte, el hecho de que la aminoración de la respuesta inflamatoria sea diferente de acuerdo con el grado de hipovitaminosis basal, apoya de alguna forma un papel relevante inmunomodulador de la suplementación. Los hallazgos presentados apoyan por tanto el concepto de que tratar la hipovitaminosis D tiene efectos moduladores en la inflamación de bajo grado y beneficios cognitivos en los pacientes con cirrosis descompensada.

A la hora de considerar la adecuación de la intensidad de la dosis, los pacientes del estudio alcanzaron unos niveles medios de 25(OH)D normales tras 6 meses de suplementación, aunque seis pacientes aun mostraban deficiencia y cuatro pacientes, insuficiencia. A pesar de esta mejoría significativa en los niveles plasmáticos de 25(OH)D y la mejoría de los marcadores de inflamación, no pudimos observar un claro beneficio en la incidencia de infecciones.

En segundo lugar, los resultados de la presente tesis indican claramente que la intervención nutricional descrita realizada en pacientes con cirrosis descompensada mejora la fragilidad y la fuerza muscular (estimada por la fuerza prensil), hallazgo no previamente descrito.

La fragilidad es un síndrome multicomponente (estado físico, función cognitiva, estado emocional, estado nutricional, ...) que confiere una mayor vulnerabilidad y un papel pronóstico relevante en la cirrosis, independientemente del grado de insuficiencia hepática. No es extraño por tanto que se haya considerado como una diana terapéutica relevante en estos pacientes. Su etiología es multicausal y de hecho se han propuesto distintas estrategias para mejorar la fragilidad en estos pacientes⁵², como el ejercicio²⁰³⁻²⁰⁸ intervenciones nutricionales^{56,207}, suplementación con aminoácidos de cadena ramificados^{209,210}, suplementación de testosterona en hombres²¹¹, y probióticos²¹², solos en combinación^{206-208,213}. En este sentido, la presente tesis estuvo encaminada a determinar el papel de la

suplementación con 25(OH)D, en pacientes cirróticos frágiles ya que las deficiencias vitamínicas, especialmente la de 25(OH)D, son frecuentes en pacientes con cirrosis y se han relacionado con la propia fragilidad y la sarcopenia^{54,56,187}.

Los resultados del estudio mostraron una llamativa mejoría en el grado de fragilidad evaluado mediante el índice de Fried, que cubre diferentes dominios y que ha sido validado en la cirrosis. Además, estos cambios fueron en la misma dirección que los observados en otras herramientas adicionales para evaluar la fragilidad como el FRAX score y la escala Tinetti, que evalúa el equilibrio y la escala Braden que estima el riesgo de úlceras por presión.

Aunque podría ser un hallazgo esperable, este es el primer estudio en informar respecto a la mejoría en la fragilidad tras suplementación de 25(OH)D en pacientes con cirrosis. Cuando se analizaron los pacientes clasificados por sexo y grado de fragilidad, esta mejoría fue estadísticamente significativa en hombres y en pacientes frágiles, pero no en mujeres o en pacientes robustos o prefrágiles. Se desconoce si estas diferencias entre hombres y mujeres fueron debidas al escaso número de mujeres incluidas en el estudio -la mayoría de las que fueron evaluadas fueron excluidas debido a que ya estaban recibiendo suplementación con vitamina D- o a que el efecto de la suplementación con vitamina D es diferente en hombres y mujeres, específicamente en lo que se refiere a la fragilidad y a la sarcopenia, como se ha publicado previamente²¹⁴. Por explicar estas diferencias, entre otros factores, las mujeres podrían ser más vulnerables a la deficiencia de vitamina D debido al aumento en la expresión de genes que favorecen su metabolismo como *Vdr*, *Cyp2r1* y *Cyp27b1* inducidos por los estrógenos. En línea con los resultados expuestos, la relación entre el déficit de vitamina D, la masa muscular y la fuerza parece ser mayor para los hombres que para las mujeres²¹⁴.

La sarcopenia y una disminución en la función muscular son consideradas una característica fundamental en la fragilidad de los pacientes con cirrosis⁵²⁻⁵⁴. En este estudio observamos una clara mejoría en la fuerza medida con dinamómetro como un índice de la función muscular, tanto a los 6 como a los 12 meses que se observó tanto en hombres como en mujeres. Es importante señalar que el beneficio observado fue especialmente notable en pacientes frágiles y en pacientes con sarcopenia. Nuevamente, la ganancia de función muscular fue superior en los pacientes con peor función muscular basal. Respecto a los cambios en la composición corporal de los pacientes del estudio, evaluada mediante densitometría, observamos un aumento de la masa muscular en el brazo derecho en la cohorte global, significativo estadísticamente. Por otro lado, también hubo un aumento de la grasa que alcanzó la significación estadística en la grasa corporal y en el brazo derecho. De manera interesante, el grupo de pacientes varones con niveles más bajos de 25(OH)D presentaba menor masa muscular en el brazo

derecho e izquierdo en la visita basal y el mayor aumento en este parámetro a los 12 meses. Estos resultados van en el mismo sentido que los hallazgos de Okubo *et al*¹⁵⁵. En un ensayo clínico aleatorizado, estos autores observaron mejoría en la función muscular y de la masa de músculo esquelético, evaluada mediante dinamómetro y densitometría respectivamente, después de suplementación con 25(OH)D durante 12 meses en pacientes con cirrosis descompensada.

En esta tesis no se han explorado los mecanismos implicados en la mejoría de la masa muscular y su funcionalidad tras la suplementación de 25(OH)D, pero se ha comunicado que la 25(OH)D regula los niveles de calcio en sangre y la absorción intracelular de fosfato (esenciales para la contractilidad muscular), estimula la expresión de proteína 1, que desencadena la activación del factor 1 de determinación miogénica (MyoD1), conduciendo a la subsecuente inhibición de miostatina y mejorando la autorrenovación de mioblastos y síntesis de proteínas musculares²¹⁵.

En el estudio de Okubo *et al.*, a diferencia de lo aquí presentado, el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa total no cambiaron tras la suplementación con 25(OH)D; se debe resaltar que la mediana de índice de masa corporal de los pacientes en dicho estudio fue de 22 kg/m¹⁵⁵. Sin embargo, la mayoría de los participantes en la tesis presentaban sobrepeso en la visita basal y el índice de masa corporal aumentó a los 12 meses a expensas tanto de la masa magra como de la grasa corporal. La relación de la suplementación de 25(OH)D con el peso y la grasa es controvertida^{216,217}. Algunos estudios han demostrado que la 25(OH)D favorece la pérdida de peso en personas obesas, mientras que otros no han demostrado ningún efecto^{216,217}. También se ha comunicado un aumento en la grasa corporal tras la suplementación con 25(OH)D²¹⁸. Respecto a los posibles mecanismos que expliquen un aumento en el peso y la grasa corporal, se ha sugerido que la 25(OH)D puede favorecer la diferenciación de los adipocitos y el acúmulo de lípidos²¹⁸. Además, la deficiencia de 25(OH)D se ha asociado a una disminución en el apetito y a pérdida de peso en adultos ancianos²¹⁹. Es posible especular que el aumento observado en el dominio de nutrición de la escala de Braden pudiera reflejar una mejoría en el apetito tras la suplementación de 25(OH)D, hecho que pudiera haber contribuido al aumento de peso, de grasa y de masa muscular. Sin embargo, este aumento no puede atribuirse a la suplementación de 25(OH)D de manera aislada ya que la propia recuperación de la hospitalización previa a la visita basal podría haber jugado un papel relevante. Independientemente de los mecanismos implicados, estos hallazgos enfatizan que, junto con la inevitable suplementación de déficits vitamínicos en pacientes con cirrosis, la nutrición y el ejercicio físico son cruciales para evitar una ganancia de masa grasa corporal indeseada.

Sorprendentemente, no encontramos correlación entre los niveles de 25(OH)D y la función muscular y la fragilidad en la evaluación inicial, ni con los cambios en la 25(OH)D y la variación en estos parámetros durante el seguimiento. Estos resultados sugieren que la relación entre la 25(OH)D con la función muscular y con la fragilidad no es lineal, como se había comunicado previamente²²⁰ y que es la propia suplementación de 25(OH)D y no sus niveles exactos alcanzados lo que impacta en estos parámetros. Es importante destacar que el parámetro utilizado para medir el estatus del sistema hormonal D (25(OH)D) es ampliamente utilizado y práctico, pero no es una medida directa de la acción de la hormona en los diferentes órganos o sistemas, ni mide el grado de activación del receptor nuclear de la hormona. Por otro lado, la ausencia de correlación entre la función hepática y el índice de fragilidad de Fried sugiere, como ya se ha descrito previamente, que la fragilidad en pacientes con cirrosis no está relacionada con el grado de insuficiencia hepática⁵²⁻⁵⁴. Otras explicaciones potenciales para estos hallazgos son la naturaleza multifactorial de la sarcopenia y de la fragilidad en la cirrosis y el hecho de que los pacientes también recibieron otros micronutrientes además de la 25(OH)D.

La combinación de malnutrición, pérdida de masa muscular y disfunción cognitiva puede causar un deterioro en la movilidad de los pacientes con enfermedad hepática avanzada y mayor susceptibilidad al desarrollo de caídas. Las caídas a su vez pueden ser causa de lesiones que contribuyen a la morbimortalidad de estos pacientes²²¹. Por ello, también es digno de mencionar la tendencia a un menor número de caídas por paciente y mes en nuestro estudio durante el seguimiento comparado con el año previo. Debido a que las caídas son un evento clínico relevante en relación con la fragilidad en los pacientes con cirrosis^{54,80}, su disminución durante la suplementación con 25(OH)D podría ser una consecuencia de la mejoría en la fragilidad y la función muscular. De hecho, en los ancianos, la deficiencia de 25(OH)D se ha asociado con caídas, y se ha demostrado que su riesgo disminuye tras la suplementación con 25(OH)D²¹⁵.

A pesar de su carácter prospectivo, de la metodología robusta y del diseño específico del estudio encaminado a controlar de forma adecuada los distintos factores que puedan influir en el análisis, los resultados de esta tesis presentan una serie de limitaciones.

La primera de ellas es el pequeño tamaño muestral que hace difícil alcanzar una potencia estadística suficiente para encontrar un impacto robusto en los resultados clínicos y también en la generalización de estos resultados. Igualmente, el escaso número de mujeres incluidas en el estudio que ha hecho imposible un análisis del efecto de la suplementación de 25(OH)D en relación con el sexo. Sin embargo, se siguió a los pacientes durante un periodo de tiempo relativamente largo y se evaluaron

utilizando una metodología precisa y exhaustiva en cuanto a parámetros clínicos, analíticos, inmunológicos, y cognitivos lo que confiere a los resultados una notable especificidad.

Otra potencial limitación viene dada por el propio diseño del estudio que no es un ensayo aleatorizado. Aunque el ensayo clínico es el óptimo desde un punto de vista teórico, existen serios inconvenientes éticos para su realización en esta población. Teniendo en cuenta el alto riesgo de descompensación y la elevada morbimortalidad de estos pacientes, muchos de ellos en lista de espera de trasplante, se consideró que los pacientes con deficiencia debían recibir tratamiento atendiendo a sus teóricos y potenciales beneficios y no ser aleatorizados. De hecho, las guías clínicas sugieren que ante el diagnóstico de una deficiencia de vitamina D en esta población, el déficit debiera ser suplementado. Por este motivo se consideró que tras el diagnóstico de la deficiencia de vitamina D, el paciente debía ser tratado.

Igualmente, disponer de un grupo control sin hipovitaminosis o sin suplementación hubiera sido útil para entender mejor los cambios que ocurren en pacientes cirróticos descompensados estabilizados. Sin embargo, este grupo sería difícil de conseguir, pues la cirrosis descompensada supone un grupo de alto riesgo para la deficiencia de vitamina D, por lo que pocos sujetos serían elegibles y, además, los pacientes con deficiencia de vitamina D no deberían mantenerse sin suplementación una vez identificada¹⁸³.

Además, no disponer de información directa de la actividad de la vitamina D (1,25(OH)D, activación del receptor de la vitamina D...) es también una limitación de este estudio. Haber podido analizar la asociación de la actividad de vitamina D con efectos clínicos hubiera sido útil para comprender mejor los mecanismos subyacentes en los cambios observados en la inmunomodulación, en la cognición y en la fragilidad y sarcopenia.

Otro aspecto para considerar es que la intervención nutricional no consistió únicamente en suplementación de 25(OH)D, sino que se administraron otros micronutrientes cuando estuvieron indicados, lo cual podría haber afectado a los resultados alterando la claridad del análisis dentro del estudio. Para paliar estos inconvenientes, otros micronutrientes diferentes a la vitamina D se suplementaron antes de la visita basal (en el ingreso previo o en el alta) y, por tanto, antes de las mediciones basales. Además, se exploró su potencial correlación con las diversas variables clínicas, cognitivas, inmunológicas, de fuerza, fragilidad, etc., no identificándose ninguna asociación.

Por otra parte, los métodos utilizados para medir la función cognitiva pueden ser sensibles a la reexposición y la mejoría en los tests podría en realidad indicar un aprendizaje. Sin embargo, para minimizar este hecho, se utilizó una batería cognitiva que dispusiera de versiones alternativas para los tests. Asimismo, la evaluación se separó 6 meses desde la visita basal para minimizar los efectos de aprendizaje.

A pesar de las limitaciones expuestas, la presente tesis ofrece información clínica relevante, ya que ningún estudio había mostrado previamente una mejoría en la fragilidad ni en la función cognitiva tras suplementación de 25(OH)D en pacientes cirróticos descompensados con deficiencia de vitamina D. Por otro lado, dado que la fragilidad y la disfunción inmune asociada a la cirrosis favorece la aparición de cambios clínicos deletéreos y considerando que la EH tiene elementos patogénicos asociados a la existencia de actividad inflamatoria, modular estos aspectos supone una estrategia terapéutica extremadamente interesante. Los datos expuestos aquí apoyan que la vitamina D puede ser una opción sumamente atractiva en los pacientes con cirrosis descompensada e hipovitaminosis pues podría contribuir a resolver el componente de la inflamación de bajo grado dependiente de la hipovitaminosis con un balance de riesgo-beneficio favorable. Además, la medición del estatus de la vitamina D y su tratamiento en la práctica clínica está bien establecido, lo que implica que la contribución del tratamiento de la hipovitaminosis D a la mejoría en la fragilidad, la sarcopenia, la función cognitiva y la inflamación sistémica podrían lograrse de manera sencilla.

La presente tesis abre nuevos interrogantes que deberían ser resueltos mediante estudios adicionales encaminados a explorar los mecanismos biológicos subyacentes a la influencia de la vitamina D en la inflamación, el metabolismo muscular y su interacción con el microbioma en pacientes cirróticos. Igualmente, la investigación acerca del efecto del género en la biología de la vitamina D en la cirrosis es igualmente relevante. Finalmente, la realización de estudios más amplios en diferentes escenarios de la historia natural de la cirrosis (pacientes compensados, por ejemplo) podría aumentar el potencial alcance terapéutico de la vitamina D en la cirrosis.

CONCLUSIONES

Los resultados de la presente tesis nos permiten alcanzar las siguientes conclusiones:

1. La deficiencia de vitamina D en los pacientes con cirrosis descompensada se asocia a otros déficits vitamínicos, a peor estado nutricional, a un fenotipo proinflamatorio, a peor función cognitiva, a peor puntuación en indicadores de depresión y a menor masa magra en varones.
2. Además, el estado inflamatorio en pacientes con cirrosis descompensada y deficiencia de vitamina D se asoció a la presencia de anemia, a un peor estado nutricional, a un mayor grado de fragilidad y a peor función cognitiva.
3. Una intervención nutricional multifactorial, incluyendo especialmente la administración de vitamina D, en pacientes con cirrosis descompensada e hipovitaminosis D, se asocia a mejoría en la fragilidad y en la fuerza muscular especialmente en los pacientes más frágiles, así como a un aumento en la masa magra.
4. Asimismo, la suplementación de vitamina D en pacientes con cirrosis descompensada e hipovitaminosis D modula de manera segura la inflamación de bajo grado y proporciona beneficios cognitivos. Los sujetos con mayor déficit vitamínico parecen ser los que más se benefician.
5. Los resultados del estudio apoyan que la intervención nutricional descrita, en pacientes con cirrosis descompensada e hipovitaminosis D, tiene impacto relevante en diversos componentes del síndrome de fragilidad, así como en la composición corporal. El aumento de la grasa corporal concomitante subraya la necesidad de una valoración holística, con especial énfasis en el consejo nutricional y el ejercicio para evitar una ganancia de peso indeseada.
6. Nuestros resultados proporcionan información fisiopatológica relevante que refuerzan las recomendaciones de suplementación de vitamina D en pacientes cirróticos con hipovitaminosis D actuales presentes en las guías de práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gracia-Sancho J, Marrone G, Fernández-Iglesias A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(4):221-234. doi:10.1038/S41575-018-0097-3
2. Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J Hepatol*. 2017;66(1):212-227. doi:10.1016/J.JHEP.2016.07.009
3. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol*. 2009;50(3):604-620. doi:10.1016/J.JHEP.2008.12.011
4. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology*. 1998;28(4):926-931. doi:10.1002/HEP.510280405
5. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology*. 1998;114(2):344-351. doi:10.1016/S0016-5085(98)70487-1
6. Graupera M, García-Pagán JC, Abrales JG, et al. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology*. 2003;37(1):172-181. doi:10.1053/jhep.2003.50004
7. Pinzani M, Milani S, De Franco R, et al. Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology*. 1996;110(2):534-548. doi:10.1053/gast.1996.v110.pm8566602
8. Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):141-156. doi:10.1016/S0168-8278(00)80422-5
9. Turco L, Garcia-Tsao G. Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis. *Clin Liver Dis*. 2019;23(4):573-587. doi:10.1016/J.CLD.2019.07.007
10. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57(2):458-461. doi:10.1016/J.JHEP.2012.03.007
11. Simón-Talero M, Roccarina D, Martínez J, et al. Association Between Portosystemic Shunts and Increased Complications and Mortality in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1694-1705.e4. doi:10.1053/J.GASTRO.2018.01.028
12. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation 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

13. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: A primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1983;7(1). doi:10.1152/ajpgi.1983.244.1.g52
14. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol.* 1983;244(1). doi:10.1152/AJPGI.1983.244.1.G52
15. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1990;99(5):1401-1407. doi:10.1016/0016-5085(90)91168-6
16. 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
17. 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
18. Ripoll C, Bañares R, Rincón D, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology.* 2005;42(4):793-801. doi:10.1002/HEP.20871
19. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 1999;117(3):626-631. doi:10.1016/S0016-5085(99)70455-5
20. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol.* 2009;50(5):923-928. doi:10.1016/J.JHEP.2009.01.014
21. Golding PL, Smith M, Williams R. Multisystem involvement in chronic liver disease. Studies on the incidence and pathogenesis. *Am J Med.* 1973;55(6):772-782. doi:10.1016/0002-9343(73)90258-1
22. Minemura M, Tajiri K, Shimizu Y. Systemic abnormalities in liver disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(24):2960-2974. doi:10.3748/WJG.15.2960
23. Thomson MJ, Tapper EB, Lok ASF. Dos and Don'ts in the Management of Cirrhosis: A View from the 21st Century. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(7):927-931. doi:10.1038/S41395-018-0028-5
24. Garcia-Martinez R, Diaz-Ruiz R, Millan J, Bañares R. Chronic Liver Failure and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Liver Diseases.* Published online 2020:381-394. doi:10.1007/978-3-030-24432-3_33

25. Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, et al. Effects of All-Oral Anti-Viral Therapy on HVPg and Systemic Hemodynamics in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1273-1283.e1. doi:10.1053/J.GASTRO.2017.07.016
26. Muntaner L, Altamirano JT, Augustin S, et al. High doses of beta-blockers and alcohol abstinence improve long-term rebleeding and mortality in cirrhotic patients after an acute variceal bleeding. *Liver Int*. 2010;30(8):1123-1130. doi:10.1111/J.1478-3231.2010.02287.X
27. Di Marco V, Calvaruso V, Ferraro D, et al. Effects of Eradicating Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Differ With Stage of Portal Hypertension. *Gastroenterology*. 2016;151(1):130-139.e2. doi:10.1053/J.GASTRO.2016.03.036
28. Luca A, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;112(4):1284-1289. doi:10.1016/S0016-5085(97)70142-2
29. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-1761. doi:10.1016/S0140-6736(14)60121-5
30. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1715-1728. doi:10.1053/J.GASTRO.2008.03.007
31. De Franchis R, Abraldes JG, Bajaj J, et al. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-752. doi:10.1016/J.JHEP.2015.07.001
32. Gu W, Hortlik H, Erasmus HP, et al. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *The Lancet Regional Health - Europe*. 2022;12:100240. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100240
33. 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
34. Thandassery RB, Montano-Loza AJ. Role of Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016;14(2):257-273. doi:10.1007/S11938-016-0093-Z
35. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CMM, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2). doi:10.1016/J.CGH.2011.08.028
36. Lucidi C, Lattanzi B, Di Gregorio V, et al. A low muscle mass increases mortality in compensated cirrhotic patients with sepsis. *Liver Int*. 2018;38(5):851-857. doi:10.1111/LIV.13691
37. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. 2016;65(6):1232-1244. doi:10.1016/J.JHEP.2016.07.040
38. Dasarathy S. Nutrition and Alcoholic Liver Disease: Effects of Alcoholism on Nutrition, Effects of Nutrition on Alcoholic Liver Disease, and Nutritional Therapies for Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(3):535-550. doi:10.1016/J.CLD.2016.02.010

39. Dasarathy S. Cause and management of muscle wasting in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(3):159-165. doi:10.1097/MOG.0000000000000261
40. Dasarathy J, McCullough AJ, Dasarathy S. Sarcopenia in Alcoholic Liver Disease: Clinical and Molecular Advances. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(8):1419-1431. doi:10.1111/ACER.13425
41. Plauth M, Cabré E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clinical Nutrition*. 2006;25(2):285-294. doi:10.1016/J.CLNU.2006.01.018
42. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, et al. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(10):1473-1480.e3. doi:10.1016/J.CGH.2016.04.040
43. Alberino F, Gatta A, Amodio P, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001;17(6):445-450. doi:10.1016/S0899-9007(01)00521-4
44. Álvares-Da-Silva MR, Reverbel Da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*. 2005;21(2):113-117. doi:10.1016/J.NUT.2004.02.002
45. Tandon P, Tangri N, Thomas L, et al. A Rapid Bedside Screen to Predict Unplanned Hospitalization and Death in Outpatients With Cirrhosis: A Prospective Evaluation of the Clinical Frailty Scale. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1759-1767. doi:10.1038/AJG.2016.303
46. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, et al. A Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in Liver Transplant Candidates: Results From the Functional Assessment in Liver Transplantation Study. *Transplantation*. 2016;100(8):1692-1698. doi:10.1097/TP.0000000000001232
47. Guañabens N, Parés A. Liver and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503(1):84-94. doi:10.1016/J.ABB.2010.05.030
48. Patel N, Muñoz SJ. Bone disease in cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2015;6(4):96-99. doi:10.1002/CLD.498
49. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K, Duława J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7(3):128-135. doi:10.1177/2042018816641351
50. Dasarathy J, Varghese R, Feldman A, Khiyami A, McCullough AJ, Dasarathy S. Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Have a Low Response Rate to Vitamin D Supplementation. *J Nutr*. 2017;147(10):1938-1946. doi:10.3945/JN.117.254292
51. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3). doi:10.1093/GERONA/56.3.M146
52. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;75:S147-S162. doi:10.1016/j.jhep.2021.01.025

53. Wang S, Whitlock R, Xu C, et al. Frailty is associated with increased risk of cirrhosis disease progression and death. *Hepatology*. 2022;75(3):600-609. doi:10.1002/hep.32157
54. Román E, Parramón M, Flavià M, et al. Frailty in outpatients with cirrhosis: A prospective observational study. *Liver International*. 2021;41(2):357-368. doi:10.1111/liv.14694
55. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*. 2010;464(7288):529-535. doi:10.1038/NATURE08983
56. Kappus MR, Mendoza MS, Nguyen D, Medici V, McClave SA. Sarcopenia in Patients with Chronic Liver Disease: Can It Be Altered by Diet and Exercise? *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(8). doi:10.1007/s11894-016-0516-y
57. Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Hayssen H, Covinsky K. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant*. 2014;14(8):1870-1879. doi:10.1111/AJT.12762
58. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology*. 2013;58(1):325-336. doi:10.1002/HEP.26370
59. 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
60. Les̃, 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
61. Román E, García-Galcerán C, Torrades T, et al. Effects of an Exercise Programme on Functional Capacity, Body Composition and Risk of Falls in Patients with Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One*. 2016;11(3). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0151652
62. Calcium I of M (US) C to RDRI for VD and, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HB Del. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Published online March 30, 2011. doi:10.17226/13050
63. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385
64. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr*. 2022;41(6):1357-1424. doi:10.1016/J.CLNU.2022.02.015
65. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):70-80. doi:10.1055/s-2008-1040322

66. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024
67. Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl.* 2011;17(1):38-46. doi:10.1002/LT.22197
68. Sotil EU, Gottstein J, Ayala E, Randolph C, Blei AT. Impact of preoperative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15(2):184-192. doi:10.1002/LT.21593
69. López-Franco Ó, Morin JP, Cortés-Sol A, et al. Cognitive Impairment After Resolution of Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurosci.* 2021;15. doi:10.3389/FNINS.2021.579263
70. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;61(3):642-659. doi:10.1016/j.jhep.2014.05.042
71. Montagnese S, Rautou PE, Romero-Gómez M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2022;77(3):807-824. doi:10.1016/j.jhep.2022.06.001
72. Weissenborn K. Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy - Impact of Comorbid Conditions. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(1):109-111. doi:10.1016/J.JCEH.2018.08.010
73. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2007;45(4):879-885. doi:10.1002/HEP.21586
74. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *American Journal of Gastroenterology.* 2001;96(9):2718-2723. doi:10.1016/S0002-9270(01)02692-2
75. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology.* 2009;50(4):1175-1183. doi:10.1002/HEP.23128
76. Román E, Córdoba J, Torrens M, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(3):476-482. doi:10.1038/AJG.2010.413
77. Ampuero J, Simón M, Montoliú C, et al. Minimal Hepatic Encephalopathy and Critical Flicker Frequency Are Associated with Survival of Patients with Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1483-1489. doi:10.1053/j.gastro.2015.07.067

78. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-735. doi:10.1002/hep.27210
79. Sørensen M, Lauridsen MM, Montagnese S. The social and psychological impact of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2024;39(6):1227-1230. doi:10.1007/S11011-024-01384-X
80. Soriano G, Román E, Córdoba J, et al. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: a prospective study. *Hepatology*. 2012;55(6):1922-1930. doi:10.1002/HEP.25554
81. Vilstrup H, Schousboe A. Hepatic encephalopathy: an enigma from patient to enzyme and back. *Metab Brain Dis*. 2013;28(2):117. doi:10.1007/S11011-013-9387-1
82. Weissenborn K. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(Suppl 1):S54-S59. doi:10.1016/J.JCEH.2014.06.005
83. Córdoba J, Flavià M, Jacas C, et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol*. 2003;39(2):231-238. doi:10.1016/S0168-8278(03)00189-2
84. Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1603-1658. doi:10.1016/S0140-6736(16)31460-X
85. Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC Med*. 2014;12(1). doi:10.1186/S12916-014-0159-5
86. Younossi ZM, Golabi P, Henry L. A comprehensive review of patient-reported outcomes in patients with chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(5):331-341. doi:10.1097/MCG.0000000000001179
87. Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1436-1442. doi:10.1038/AJG.2014.212
88. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. 2013;58(5):1836-1846. doi:10.1002/HEP.26338
89. Garcia-Martinez R, Andreola F, Mehta G, et al. Immunomodulatory and antioxidant function of albumin stabilises the endothelium and improves survival in a rodent model of chronic liver failure. *J Hepatol*. 2015;62(4):799-806. doi:10.1016/J.JHEP.2014.10.031
90. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341(6):403-409. doi:10.1056/NEJM199908053410603

91. Poca M, Concepción M, Casas M, et al. Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(3):309-315. doi:10.1016/J.CGH.2011.11.012
92. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010;139(4). doi:10.1053/J.GASTRO.2010.06.019
93. Giannelli V, Di Gregorio V, Iebba V, et al. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):16795-16810. doi:10.3748/WJG.V20.I45.16795
94. Acharya C, Sahingur SE, Bajaj JS. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. *JCI Insight.* 2017;2(19). doi:10.1172/JCI.INSIGHT.94416
95. Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54(2):562-572. doi:10.1002/HEP.24423
96. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol.* 2014;60(5):940-947. doi:10.1016/J.JHEP.2013.12.019
97. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014;60(1):197-209. doi:10.1016/J.JHEP.2013.07.044
98. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol.* 2020;72(3):558-577. doi:10.1016/J.JHEP.2019.10.003
99. Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(10):2962-2967. doi:10.1111/J.1572-0241.2001.04668.X
100. Johansson MEV. Fast renewal of the distal colonic mucus layers by the surface goblet cells as measured by in vivo labeling of mucin glycoproteins. *PLoS One.* 2012;7(7). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0041009
101. Gibbins HL, Proctor GB, Yakubov GE, Wilson S, Carpenter GH. SIgA binding to mucosal surfaces is mediated by mucin-mucin interactions. *PLoS One.* 2015;10(3). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0119677
102. Vaishnava S, Yamamoto M, Severson KM, et al. The antibacterial lectin RegIIIγ promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science.* 2011;334(6053):255-258. doi:10.1126/SCIENCE.1209791
103. Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal Ecological Network of Epithelium and Immune Cells for Gut Homeostasis and Tissue Healing. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:119-147. doi:10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-051116-052424

104. Spadoni I, Fornasa G, Rescigno M. Organ-specific protection mediated by cooperation between vascular and epithelial barriers. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(12):761-773. doi:10.1038/NRI.2017.100
105. Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science.* 2015;350(6262):830-834. doi:10.1126/SCIENCE.AAD0135
106. Cirera I, Martin Bauer T, Miguel N, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2001;34(1):32-37. doi:10.1016/S0168-8278(00)00013-1
107. Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int.* 2013;33(1):31-39. doi:10.1111/LIV.12021
108. Ponziani FR, Zocco MA, Cerrito L, Gasbarrini A, Pompili M. Bacterial translocation in patients with liver cirrhosis: physiology, clinical consequences, and practical implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(7):641-656. doi:10.1080/17474124.2018.1481747
109. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302(1). doi:10.1152/AJPGI.00190.2011
110. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol.* 1994;21(5):792-796. doi:10.1016/S0168-8278(94)80241-6
111. Bellot P, García-Pagán JC, Francés R, et al. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2010;52(6):2044-2052. doi:10.1002/HEP.23918
112. Thalheimer U, Triantes CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut.* 2005;54(4):556-563. doi:10.1136/GUT.2004.048181
113. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology.* 2016;64(4):1249-1264. doi:10.1002/HEP.28740
114. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:1-18. doi:10.1038/NRDP.2016.41
115. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014;60(6):1310-1324. doi:10.1016/J.JHEP.2014.01.024
116. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61(6):1385-1396. doi:10.1016/J.JHEP.2014.08.010

117. Albillos A, Martín-Mateos R, Van der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(2):112-134. doi:10.1038/s41575-021-00520-7
118. Albillos A, la Hera A de, González M, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003;37(1):208-217. doi:10.1053/jhep.2003.50038
119. La Mura V, Reverter JC, Flores-Arroyo A, et al. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut*. 2011;60(8):1133-1138. doi:10.1136/GUT.2010.235689
120. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: Relationship to endotoxemia. *Hepatology*. 1993;18(5):1139-1143. doi:10.1002/hep.1840180520
121. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 1992;103(1):264-274. doi:10.1016/0016-5085(92)91122-K
122. Trebicka J, Amoros A, Pitarch C, et al. Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis. *Front Immunol*. 2019;10(MAR). doi:10.3389/fimmu.2019.00476
123. Girón JA, Alvarez-Mon M, Menéndez-Caro JL, et al. Increased spontaneous and lymphokine-conditioned IgA and IgG synthesis by B cells from alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology*. 1992;16(3):664-670. doi:10.1002/HEP.1840160309
124. Yamamoto N, Homma S. Vitamin D3 binding protein (group-specific component) is a precursor for the macrophage-activating signal factor from lysophosphatidylcholine-treated lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(19):8539-8543. doi:10.1073/PNAS.88.19.8539
125. Metcalf JP, Thompson AB, Gossman GL, et al. Gc-globulin functions as a chemotaxin in the lower respiratory tract. A potential mechanism for lung neutrophil recruitment in cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(4 Pt 1):844-849. doi:10.1164/AJRCCM/143.4_PT_1.844
126. White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(8):320-327. doi:10.1016/S1043-2760(00)00317-9
127. Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2012;57(4):897-909. doi:10.1016/J.JHEP.2012.04.033
128. Chinnaratha MA, Chaudhary S, Doogue M, McCormick RJ, Woodman RJ, Wigg AJ. Prevalence of hepatic osteodystrophy and vitamin D deficiency in cirrhosis. *Intern Med J*. 2015;45(12):1230-1235. doi:10.1111/IMJ.12866
129. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(9):2624-2628. doi:10.1007/S10620-009-1069-9

130. Trautwein C, Possienke M, Schlitt HJ, et al. Bone density and metabolism in patients with viral hepatitis and cholestatic liver diseases before and after liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(9):2343-2351. doi:10.1111/J.1572-0241.2000.02269.X
131. Stokes CS, Volmer DA, Grünhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int*. 2013;33(3):338-352. doi:10.1111/LIV.12106
132. Rode A, Furlanos S, Nicoll A. Oral vitamin D replacement is effective in chronic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010;34(11):618-620. doi:10.1016/J.GCB.2010.07.009
133. Malham M, Jørgensen SP, Ott P, et al. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J Gastroenterol*. 2011;17(7):922-925. doi:10.3748/WJG.V17.I7.922
134. Barchetta I, Angelico F, Ben MD, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med*. 2011;9. doi:10.1186/1741-7015-9-85
135. Petta S, Cammà C, Scazzone C, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;51(4):1158-1167. doi:10.1002/HEP.23489
136. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21-30. doi:10.1016/j.jchemneu.2004.08.006
137. Kiraly SJ, Kiraly MA, Hawe RD, Makhani N. Vitamin D as a neuroactive substance: review. *ScientificWorldJournal*. 2006;6:125-139. doi:10.1100/TSW.2006.25
138. Karakis I, Pase MP, Beiser A, et al. Association of Serum Vitamin D with the Risk of Incident Dementia and Subclinical Indices of Brain Aging: The Framingham Heart Study. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(2):451-461. doi:10.3233/JAD-150991
139. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology*. 2010;74(1):18-26. doi:10.1212/WNL.0b013e3181beecb7
140. Eyles DW. Vitamin D: Brain and Behavior. *JBMR Plus*. 2020;5(1). doi:10.1002/JBM4.10419
141. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee ASH, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2007;26(4):551-554. doi:10.1007/S10067-006-0348-5
142. Johnson CD, Stevens CM, Bennett MR, et al. The Role of Vitamin D Deficiency in Hepatic Encephalopathy: A Review of Pathophysiology, Clinical Outcomes, and Therapeutic Potential. *Nutrients*. 2024;16(23):4007. doi:10.3390/NU16234007

143. Vidot H, Potter A, Cheng R, Allman-Farinelli M, Shackel N. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *World J Hepatol.* 2017;9(10):510-518. doi:10.4254/WJH.V9.I10.510
144. Afifi MAE, Hussein AM, Rizk M. Low Serum 25-Hydroxy Vitamin D (25-OHD) and Hepatic Encephalopathy in HCV-Related Liver Cirrhosis. *Int J Hepatol.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/6669527
145. Kumar P, Chaudhry S, Dev N, Kumar R, Singh G. Serum 25-hydroxyvitamin D level in patients with chronic liver disease and its correlation with hepatic encephalopathy: A cross-sectional study. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(2):798. doi:10.4103/JFMPC.JFMPC_1084_19
146. Yousif MM, Sadek AMEM, Farrag HA, Selim FO, Hamed EF, Salama RI. Associated vitamin D deficiency is a risk factor for the complication of HCV-related liver cirrhosis including hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis. *Intern Emerg Med.* 2019;14(5):753-761. doi:10.1007/S11739-019-02042-2
147. Johnson CD, Stevens CM, Bennett MR, et al. The Role of Vitamin D Deficiency in Hepatic Encephalopathy: A Review of Pathophysiology, Clinical Outcomes, and Therapeutic Potential. *Nutrients.* 2024;16(23). doi:10.3390/nu16234007
148. Jiménez JAM, Moya BC, Jiménez MTM. [Nutritional factors in preventing osteoporosis]. *Nutr Hosp.* 2015;32 Suppl 1:49-55. doi:10.3305/NH.2015.32.SUP1.9480
149. Halfon M, Phan O, Theta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed Res Int.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/953241
150. Wei FL, Li T, Gao QY, et al. Association Between Vitamin D Supplementation and Fall Prevention. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi:10.3389/FENDO.2022.919839
151. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut.* 1990;31(1):82-87. doi:10.1136/GUT.31.1.82
152. Olsson R, Johansson C, Lindstedt G, Mellström D. Risk factors for bone loss in chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(8):753-756. doi:10.3109/00365529409092505
153. Lucero C, Verna EC. The Role of Sarcopenia and Frailty in Hepatic Encephalopathy Management. *Clin Liver Dis.* 2015;19(3):507-528. doi:10.1016/J.CLD.2015.04.003
154. Jones JC, Coombes JS, MacDonald GA. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2012;18(2):146-151. doi:10.1002/LT.22472
155. Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Skeletal Muscle Volume and Strength in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis Undergoing Branched Chain Amino Acids Supplementation: A Prospective, Randomized, Controlled Pilot Trial. *Nutrients.* 2021;13(6). doi:10.3390/NU13061874

156. Bikle DD. Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(4):348-352. doi:10.1097/MNH.0B013E3282FF64A3
157. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(4):482-496. doi:10.1016/J.COPH.2010.04.001
158. Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill. *Crit Care Med*. 2014;42(1):97-107. doi:10.1097/CCM.0B013E31829EB7AF
159. Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol*. 2009;51(1):212-223. doi:10.1016/J.JHEP.2009.03.008
160. Anty R, Tonohouan M, Ferrari-Panaia P, et al. Low Levels of 25-Hydroxy Vitamin D are Independently Associated with the Risk of Bacterial Infection in Cirrhotic Patients. *Clin Transl Gastroenterol*. 2014;5(5). doi:10.1038/CTG.2014.6
161. Finkelmeier F, Kronenberger B, Zeuzem S, Piiper A, Waidmann O. Low 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Infections and Mortality in Patients with Cirrhosis. *PLoS One*. 2015;10(6). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0132119
162. Paul S, Kaushik R, Chawla P, Upadhyay S, Rawat D, Akhtar A. Vitamin-D as a multifunctional molecule for overall well-being: An integrative review. *Clin Nutr ESPEN*. 2024;62:10-21. doi:10.1016/J.CLNESP.2024.04.016
163. Fassio A, Gatti D, Rossini M, et al. Effects on Serum Inflammatory Cytokines of Cholecalciferol Supplementation in Healthy Subjects with Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 2022;14(22). doi:10.3390/nu14224823
164. Bernaldo-De-Quirós E, López-Abente J, Camino M, et al. The Presence of a Marked Imbalance Between Regulatory T Cells and Effector T Cells Reveals That Tolerance Mechanisms Could Be Compromised in Heart Transplant Children. *Transplant Direct*. 2021;7(5):E693. doi:10.1097/TXD.0000000000001152
165. Sánchez Torralvo FJ, Porras N, Abuín Fernández J, et al. Normative reference values for hand grip dynamometry in Spain. Association with lean mass. *Nutr Hosp*. 2018;35(1):98-103. doi:10.20960/NH.1052
166. Haderslev KV, Svendsen OL, Staun M. Does paracentesis of ascites influence measurements of bone mineral or body composition by dual-energy x-ray absorptiometry? *Metabolism*. 1999;48(3):373-377. doi:10.1016/S0026-0495(99)90088-4
167. Pirlich M, Schütz T, Spachos T, et al. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 2000;32(6):1208-1215. doi:10.1053/JHEP.2000.20524

168. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Soldevilla-Agreda JJ, Martínez-Cuervo F. Valoración del riesgo de desarrollar úlceras por presión: uso clínico en España y metaanálisis de la efectividad de las escalas. *Gerokomos*. 2008;19(2):40-54. Accessed April 6, 2025. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2008000200005&lng=es&nrm=iso&tIng=es
169. Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2011;54(5):1030-1040. doi:10.1016/j.jhep.2010.11.015
170. Montagnese S, Schiff S, De Rui M, Crossey MME, Amodio P, Taylor-Robinson SD. Neuropsychological tools in hepatology: a survival guide for the clinician. *J Viral Hepat*. 2012;19(5):307-315. doi:10.1111/j.1365-2893.2012.01592.x
171. Romero Gómez M, Córdoba J, Jover R, et al. [Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy]. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(7):246-249. doi:10.1157/13091264
172. Goldbecker A, Weissenborn K, Shahrezaei GH, et al. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut*. 2013;62(10):1497-1504. doi:10.1136/GUTJNL-2012-303262
173. Lezak, M.D.; Howieson, D.B.; Bigler, E.D.; Tranel, D. Accessed April 8, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lezak%2C+M.D.%3B+Howieson%2C+D.B.%3B+Bigler%2C+E.D.%3B+Tranel%2C+D.+Neuropsychological+Assessment>
174. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
175. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-483.
176. Alonso J, Prieto L, Antó JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)*. 1995;104(20):771-776.
177. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*. 1999;45(2):295-300. doi:10.1136/gut.45.2.295
178. Two R, Verjee-Lorenz A, Clayson D, Dalal M, Grotzinger K, Younossi ZM. A methodology for successfully producing global translations of patient reported outcome measures for use in multiple countries. *Value Health*. 2010;13(1):128-131. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00585.x
179. Ferrer M, Córdoba J, Garin O, et al. Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment. *Liver Transpl*. 2006;12(1):95-104. doi:10.1002/lt.20551

180. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7). doi:10.1053/J.GASTRO.2013.02.042
181. Moreau R, Gao B, Papp M, Bañares R, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: A distinct clinical syndrome. *J Hepatol*. 2021;75 Suppl 1:S27-S35. doi:10.1016/J.JHEP.2020.11.047
182. Miroliaee A, Nasiri-Toosi M, Khalilzadeh O, Esteghamati A, Abdollahi A, Mazloumi M. Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: a cross-sectional study. *Hepatol Int*. 2010;4(3):634-640. doi:10.1007/S12072-010-9194-2
183. Paternostro R, Wagner D, Reiberger T, et al. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(1-2):8-15. doi:10.1007/S00508-016-1127-1
184. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr*. 2009;139(2):329-334. doi:10.3945/JN.108.093831
185. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 2010;103(4):549-555. doi:10.1017/S0007114509992017
186. Bitetto D, Fabris C, Falletti E, et al. Vitamin D and the risk of acute allograft rejection following human liver transplantation. *Liver Int*. 2010;30(3):417-444. doi:10.1111/J.1478-3231.2009.02154.X
187. Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, et al. Relationship between serum vitamin D level and sarcopenia in chronic liver disease. *Hepatol Res*. 2020;50(5):588-597. doi:10.1111/hepr.13485
188. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin d's effect on immune function. *Nutrients*. 2020;12(5). doi:10.3390/nu12051248
189. Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord*. 2017;22(1):27-41. doi:10.1007/S40519-016-0312-6
190. O'Keeffe M, Kelly M, O'Herlihy E, et al. Potentially modifiable determinants of malnutrition in older adults: A systematic review. *Clinical Nutrition*. 2019;38(6):2477-2498. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.007
191. Cass AR, Charlton KE. Prevalence of hospital-acquired malnutrition and modifiable determinants of nutritional deterioration during inpatient admissions: A systematic review of the evidence. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2022;35(6):1043-1058. doi:10.1111/jhn.13009

192. Muñoz L, Albillos A, Nieto M, et al. Mesenteric Th1 polarization and monocyte TNF-alpha production: first steps to systemic inflammation in rats with cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42(2):411-419. doi:10.1002/HEP.20799
193. Sun HQ, Zhang JY, Zhang H, Zou ZS, Wang FS, Jia JH. Increased Th17 cells contribute to disease progression in patients with HBV-associated liver cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2012;19(6):396-403. doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01561.x
194. Girón JA, Alvarez-Mon M, Menéndez-Caro JL, et al. Increased spontaneous and lymphokine-conditioned IgA and IgG synthesis by B cells from alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology*. 1992;16(3):664-670. doi:10.1002/HEP.1840160309
195. Lima TS. Beyond an inflammatory mediator: Interleukin-1 in neurophysiology. *Exp Physiol*. 2023;108(7):917-924. doi:10.1113/EP090780
196. Becher B, Spath S, Goverman J. Cytokine networks in neuroinflammation. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):49-59. doi:10.1038/nri.2016.123
197. Zhu Q, Wan L, Huang H, Liao Z. IL-1 β , the first piece to the puzzle of sepsis-related cognitive impairment? *Front Neurosci*. 2024;18:1370406. doi:10.3389/fnins.2024.1370406
198. Lopez-Rodriguez AB, Hennessy E, Murray CL, et al. Acute systemic inflammation exacerbates neuroinflammation in Alzheimer's disease: IL-1 β drives amplified responses in primed astrocytes and neuronal network dysfunction. *Alzheimer's and Dementia*. 2021;17(10):1735-1755. doi:10.1002/alz.12341
199. Herrera G, Calfa G, Schiöth HB, Lasaga M, Scimonelli T. Memory consolidation impairment induced by Interleukin-1 β is associated with changes in hippocampal structural plasticity. *Behavioural Brain Research*. 2019;370. doi:10.1016/j.bbr.2019.111969
200. Kouba BR, Camargo A, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Molecular Basis Underlying the Therapeutic Potential of Vitamin D for the Treatment of Depression and Anxiety. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13). doi:10.3390/IJMS23137077
201. Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(1):47-64. doi:10.1016/J.YFRNE.2012.07.001
202. Cui X, Eyles DW. Vitamin D and the Central Nervous System: Causative and Preventative Mechanisms in Brain Disorders. *Nutrients 2022, Vol 14, Page 4353*. 2022;14(20):4353. doi:10.3390/NU14204353
203. Lai JC, Dodge JL, Kappus MR, et al. A Multicenter Pilot Randomized Clinical Trial of a Home-Based Exercise Program for Patients With Cirrhosis: The Strength Training Intervention (STRIVE). *Am J Gastroenterol*. 2021;116(4):717-722. doi:10.14309/ajg.0000000000001113

204. Jamali T, Raasikh T, Bustamante G, et al. Outcomes of Exercise Interventions in Patients With Advanced Liver Disease: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *American Journal of Gastroenterology*. 2022;117(10):1614-1620. doi:10.14309/ajg.0000000000001883
205. Williams FR, Berzigotti A, Lord JM, Lai JC, Armstrong MJ. Review article: impact of exercise on physical frailty in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(9):988-1000. doi:10.1111/apt.15491
206. Román E, Torrades MT, Nadal MJ, et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1966-1975. doi:10.1007/S10620-014-3086-6
207. Chen HW, Ferrando A, White MG, et al. Home-Based Physical Activity and Diet Intervention to Improve Physical Function in Advanced Liver Disease: A Randomized Pilot Trial. *Dig Dis Sci*. 2020;65(11):3350-3359. doi:10.1007/s10620-019-06034-2
208. Hernández-Conde M, Llop E, Gómez-Pimpollo L, et al. Adding Branched-Chain Amino Acids to an Enhanced Standard-of-Care Treatment Improves Muscle Mass of Cirrhotic Patients With Sarcopenia: A Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(11):2241-2249. doi:10.14309/AJG.0000000000001301
209. Colosimo S, Bertoli S, Saffiotti F. Use of Branched-Chain Amino Acids as a Potential Treatment for Improving Nutrition-Related Outcomes in Advanced Chronic Liver Disease. *Nutrients*. 2023;15(19). doi:10.3390/nu15194190
210. Siramolpiwat S, Limthantkul N, Pornthisarn B, et al. Branched-chain amino acids supplementation improves liver frailty index in frail compensated cirrhotic patients: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1). doi:10.1186/S12876-023-02789-1
211. Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, Angus PW, Gow PJ. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2016;65(5):906-913. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.007
212. Román E, Nieto JC, Gely C, et al. Effect of a Multistrain Probiotic on Cognitive Function and Risk of Falls in Patients With Cirrhosis: A Randomized Trial. *Hepatol Commun*. 2019;3(5):632-645. doi:10.1002/hep4.1325
213. Román E, Kaür N, Sánchez E, et al. Home exercise, branched-chain amino acids, and probiotics improve frailty in cirrhosis: A randomized clinical trial. *Hepatol Commun*. 2024;8(5). doi:10.1097/hc9.0000000000000443
214. Wierzbicka A, Oczkowicz M. Sex differences in vitamin D metabolism, serum levels and action. *Br J Nutr*. 2022;128(11):2115-2130. doi:10.1017/S0007114522000149
215. Russo C, Santangelo R, Malaguarnera L, Valle MS. The “Sunshine Vitamin” and Its Antioxidant Benefits for Enhancing Muscle Function. *Nutrients*. 2024;16(14). doi:10.3390/nu16142195

216. Karampela I, Sakelliou A, Vallianou N, Christodoulatos GS, Magkos F, Dalamaga M. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr Obes Rep.* 2021;10(2):162-180. doi:10.1007/s13679-021-00433-1
217. Chattranukulchai Shantavasinkul P, Nimitphong H. Vitamin D and Visceral Obesity in Humans: What Should Clinicians Know? *Nutrients.* 2022;14(15). doi:10.3390/NU14153075
218. Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, Richelsen B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - results from a randomized trial. *Eur J Intern Med.* 2013;24(7):644-649. doi:10.1016/J.EJIM.2013.03.005
219. Sripongpunkul C, Petchlorlian A, Chattaris T, et al. Factors associated with unintentional weight loss among older adults in a geriatric outpatient clinic of university hospital. *PLoS One.* 2021;16(11). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0260233
220. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2006;84(1):18-28. doi:10.1093/ajcn/84.1.18
221. Abedin N, Moritz Hein |, Queck | Alexander, et al. Falls and malnutrition are associated with in-hospital mortality in patients with cirrhosis. Published online 2024. doi:10.1097/HC9.0000000000000535

TABLA SUPLEMENTARIA 1

	CCL2/MCP1 (pg/mL)	IL-12p70 (pg/mL)	IL-1β (pg/mL)	GM-CSF (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	CX3CL1 (pg/mL)	HEPCIDINA (pg/mL)	DBP (mg/mL)
PHES (valor)	R=-0,09 P=0,691	R=-0,131 P=0,573	R=-0,422 P=0,05	R=-0,233 P=0,296	R=-0,092 P=0,684	R=0,136 P=0,545	R=-0,082 P=0,718	R=0,224 P=0,316	R=0,15 P=0,05
PHES clave (aciertos)	R=-0,043 P=0,845	R=0,093 P=0,679	R=-0,558 P=0,006	R=-0,386 P=0,069	R=-0,293 P=0,175	R=-0,094 P=0,669	R=-0,163 P=0,457	R=0,295 P=0,172	R=0,14 P=0,52
PHES TCA A (seg)	R=-0,227 P=0,298	R=-0,069 P=0,759	R=0,422 P=0,045	R=0,226 P=0,299	R=0,033 P=0,886	R=-0,23 P=0,291	R=-0,045 P=0,837	R=-0,019 P=0,932	R=0,24 P=0,27
PHES TCN B (seg)	R=0,056 P=0,819	R=0,036 P=0,887	R=0,263 P=0,276	R=0,004 P=0,989	R=-0,214 P=0,379	R=-0,177 P=0,468	R=0,137 P=0,576	R=-0,104 P=0,673	R=0,17 P=0,50
PHES PUNTOS (seg)	R=0,018 P=0,936	R=0,229 P=0,306	R=0,375 P=0,078	R=0,450 P=0,031	R=0,338 P=0,115	R=-0,072 P=0,744	R=-0,004 P=0,984	R=-0,411 P=0,05	R=-0,14 P=0,52
PHES LINEA (seg+error)	R=-0,011 P=0,959	R=0,025 P=0,911	R=0,467 P=0,025	R=0,375 P=0,077	R=0,169 P=0,441	R=-0,013 P=0,954	R=0,145 P=0,508	R=-0,126 P=0,565	R=0,06 P=0,80
HOPKINS RECUERDO	R=-0,350 P=0,079	R=0,283 P=0,18	R=-0,058 P=0,779	R=0,045 P=0,827	R=-0,218 P=0,284	R=-0,141 P=0,491	R=0,096 P=0,641	R=0,208 P=0,308	R=0,1 P=0,64
HOPKINS DISCRIMACIÓN	R=-0,305 P=0,13	R=0,32 P=0,128	R=0,14 P=0,495	R=0,163 P=0,426	R=0,033 P=0,873	R=-0,115 P=0,574	R=0,027 P=0,896	R=-0,068 P=0,742	R=0,02 P=0,94
HOPKINS RETARDO	R=-0,037 P=0,857	R=-0,045 P=0,833	R=-0,132 P=0,521	R=0,029 P=0,889	R=0,033 P=0,874	R=-0,35 P=0,079	R=-0,03 P=0,905	R=0,183 P=0,371	R=0,28 P=0,16
HOPKINS DEMORADO	R=-0,365 P=0,067	R=0,163 P=0,447	R=-0,100 P=0,625	R=0,033 P=0,871	R=-0,116 P=0,571	R=-0,291 P=0,15	R=0,04 P=0,845	R=0,226 P=0,266	R=0,33 P=0,96
CUBOS	R=0,055 P=0,802	R=-0,013 P=0,956	R=-0,388 P=0,067	R=-0,409 P=0,052	R=0,123 P=0,577	R=0,341 P=0,112	R=-0,031 P=0,888	R=0,301 P=0,163	R=0,09 P=0,69
GROOVED DOMINANTE (seg)	R=0,029 P=0,89	R=-0,151 P=0,491	R=0,321 P=0,118	R=0,23 P=0,269	R=0,088 P=0,677	R=-0,138 P=0,509	R=0,093 P=0,658	R=-0,032 P=0,881	R=-0,07 P=0,75
GROVED NO DOMINANTE (seg)	R=0,159 P=0,447	R=-0,072 P=0,744	R=0,248 P=0,232	R=0,054 P=0,797	R=0,146 P=0,486	R=-0,202 P=0,332	R=0,344 P=0,092	R=-0,088 P=0,674	R=0,18 P=0,93
LETRAS Y NÚMEROS	R=-0,11 P=0,697	R=-0,294 P=0,307	R=-0,158 P=0,574	R=0,054 P=0,849	R=0,081 P=0,775	R=0,084 P=0,765	R=0,289 P=0,92	R=0,297 P=0,283	R=-0,31 P=0,27
STROOP PALABRAS	R=0,06 P=0,808	R=0,120 P=0,636	R=-0,603 P=0,006	R=-0,257 P=0,288	R=-0,18 P=0,461	R=-0,042 P=0,864	R=-0,062 P=0,8	R=0,282 P=0,242	R=0,18 P=0,47
STROOP COLORES	R=-0,102 P=0,677	R=-0,162 P=0,521	R=-0,278 P=0,249	R=-0,08 P=0,744	R=-0,042 P=0,864	R=-0,114 P=0,643	R=0,174 P=0,477	R=0,285 P=0,236	R=0,18 P=0,47
STROP PALABRAS- COLORES	R=0,128 P=0,601	R=0,016 P=0,951	R=-0,409 P=0,082	R=-0,221 P=0,362	R=0,018 P=0,943	R=0,004 P=0,989	R=0,104 P=0,67	R=0,141 P=0,566	R=-0,2 P=0,94
STROP INTERFERENCIAS	R=0,189 P=0,437	R=-0,009 P=0,971	R=-0,293 P=0,223	R=-0,161 P=0,509	R=0,121 P=0,622	R=0,098 P=0,689	R=-0,04 P=0,87	R=-0,032 P=0,898	R=-0,25 P=0,31
VELOCIDAD PROCESAMIENTO	R=-0,09 P=0,682	R=-0,076 P=0,736	R=-0,424 P=0,044	R=-0,183 P=0,404	R=-0,25 P=0,242	R=0,063 P=0,774	R=-0,053 P=0,810	R=0,402 P=0,057	R=0,36 P=0,1
FUNCIÓN EJECUTIVA	R=0,008 P=0,971	R=0,073 P=0,747	R=-0,290 P=0,179	R=0,034 P=0,879	R=0,195 P=0,373	R=0,177 P=0,419	R=-0,024 P=0,913	R=-0,06 P=0,771	R=-0,28 P=0,20
FUNCIÓN VISUOMOTORA	R=-0,209 P=0,316	R=-0,077 P=0,727	R=-0,357 P=0,08	R=-0,236 P=0,256	R=-0,15 P=0,463	R=0,049 P=0,815	R=-0,162 P=0,44	R=0,368 P=0,070	R=0,20 P=0,34
MEMORIA APRENDIZAJE	R=-0,287 P=0,155	R=-0,041 P=0,85	R=-0,057 P=0,78	R=-0,022 P=0,917	R=-0,13 P=0,525	R=-0,149 P=0,468	R=0,004 P=0,984	R=0,337 P=0,093	R=0,21 P=0,30
MEMORIA TRABAJO	R=-0,217 P=0,456	R=-0,177 P=0,562	R=-0,078 P=0,792	R=-0,109 P=0,712	R=0,102 P=0,729	R=0,202 P=0,490	R=0,049 P=0,868	R=0,29 P=0,314	R=-0,28 P=0,33
ATENCIÓN	R=0,067 P=0,786	R=0,024 P=0,926	R=-0,482 P=0,037	R=-0,174 P=0,477	R=-0,03 P=0,909	R=-0,033 P=0,892	R=0,114 P=0,643	R=0,304 P=0,207	R=0,13 P=0,60
RCG	R=-0,202 P=0,322	R=-0,062 P=0,774	R=-0,323 P=0,107	R=-0,153 P=0,456	R=-0,12 P=0,575	R=-0,009 P=0,967	R=-0,097 P=0,636	R=0,329 P=0,101	R=0,13 P=0,53
HADS ANSIEDAD	R=0,295 P=0,143	R=-0,264 P=0,213	R=0,109 P=0,598	R=-0,249 P=0,221	R=-0,11 P=0,609	R=-0,068 P=0,740	R=0,139 P=0,498	R=-0,057 P=0,783	R=-0,16 P=0,44
HADS DEPRESIÓN	R=0,115 P=0,577	R=-0,192 P=0,368	R=0,369 P=0,063	R=0,22 P=0,280	R=0,052 P=0,801	R=0,293 P=0,147	R=0,019 P=0,927	R=-0,172 P=0,401	R=-0,24 P=0,24
CPSF36	R=-0,318 P=0,121	R=0,170 P=0,438	R=0,131 P=0,532	R=0,012 P=0,953	R=0,129 P=0,538	R=-0,09 P=0,669	R=-0,061 P=0,772	R=0,086 P=0,682	R=0,10 P=0,63
CMSF36	R=0,043 P=0,838	R=-0,236 P=0,278	R=-0,500 P=0,011	R=-0,210 P=0,314	R=0,175 P=0,402	R=-0,001 P=0,997	R=-0,029 P=0,890	R=0,338 P=0,098	R=0,32 P=0,12
CLDQ	R=-0,184 P=0,367	R=0,109 P=0,613	R=-0,165 P=0,420	R=0,184 P=0,368	R=0,275 P=0,174	R=-0,036 P=0,862	R=-0,174 P=0,395	R=-0,017 P=0,933	R=0,25 P=0,21

Tabla suplementaria 1. Correlación basal entre distintos mediadores de inflamación con la función cognitiva, el estado de ánimo y la calidad de vida.

Abreviaturas. **CCL2/MCP-1:** proteína quimioatrayente de monocitos 1- ligando de quimiocinas 2, **CLDQ:** *Chronic liver disease questionnaire*, **CPSF36:** componente físico del *short-form 36 health survey*, **CMSF36:** componente mental del *short-form 36 health survey*, **CX3CL1:** Fractalquina, **DBP:** *vitamin D binding protein*, **GM-CSF:** factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, **HADS:** Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, **IL:** interleuquina, **mg:** miligramo, **ml:** mililitro, **pg:** picogramo, **PHE:** *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*, **RCG:** rendimiento cognitivo global, **seg:** segundos, **TCN:** test de conexión numérica, **TNF:** factor de necrosis tumoral. Solamente se resaltan las asociaciones con índices cognitivos completos y no las observadas para los sub-tests. Las correlaciones significativas están resaltadas en negrita.

ANEXOS

ANEXO 1. FICHA TÉCNICA DEL CALCIFEDIOL

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroferol 0,266 mg solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla contiene 0,266 mg (266 microgramos) de Calcifediol (15.960 UI de vitamina D).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Líquido transparente, ligeramente amarillento, viscoso y libre de impurezas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

En adultos:

- Deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones:

osteodistrofia renal y problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol.

La dosis se determinará según el tipo de paciente y la indicación terapéutica; se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl.

En general, la determinación de 25(OH)D se considera la mejor forma para diagnosticar la deficiencia. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml.

En personas sanas, las concentraciones séricas suelen ser de 25 a 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol; una vez estabilizado este valor se interrumpirá el tratamiento o se disminuirá la dosis, pudiendo también administrar dosis de mantenimiento si se considera necesario.

En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso.

- Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una ampolla bebible (0,266 mg de calcifediol) cada 5-6 días.

- Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una ampolla bebible de 0,266 mg de calcifediol al mes.

Población pediátrica

Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis.

Forma de administración

Vía oral.

Agitar antes de usar.

El contenido de la ampolla se puede tomar sólo o diluido en agua, leche o zumo.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.
- Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hiper calciuria (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina).
- Litiasis cálcica.

Hipervitaminosis D.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hiper calcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-calciferol y de calcio.
- Insuficiencia hepática o biliar : En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares.
- Insuficiencia renal : Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hiper calcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.
- Insuficiencia cardíaca : Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hiper calcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento.
- Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxilasa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol.
- Cálculos renales : Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos.
- En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hiper calcemia.
- Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn.
- Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio.

- El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación.
- Interferencias con pruebas analíticas : Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas:
- Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico

Pacientes de edad avanzada:

Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-deshidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- **Fenitoína, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático.
- **Glucósidos cardiacos** : El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardiacas.
- Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas.
- **Parafina y aceite mineral**: Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis.
- **Diuréticos tiazídicos** : La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D.
- Algunos antibióticos, como la **penicilina, la neomicina y el cloramfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio.
- **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio** : Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato.
- **Verapamilo** : Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones.
- **Vitamina D**: Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia.
- **Suplementos de calcio** : Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio.
- **Corticosteroides** : contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol.

Interacción con alimentos y bebidas

Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg solución oral durante el embarazo.

Lactancia

El calcifediol es excretado en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante.

Hidroferol solución oral no debe utilizarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes.

Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía:

Trastornos endocrinos:

Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia.

Trastornos del sistema nervioso:

Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad.

Trastornos oculares:

En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales.

Trastornos cardíacos:

En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas.

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progrese se puede producir anorexia.

Trastornos hepatobiliares:

Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos.

Trastornos renales y urinarios:

Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Síntomas :

La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonía (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos.

Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas.

En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco.

Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos.

Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre.

Tratamiento :

El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en:

1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando.
2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida.
3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio.

La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia

son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardiaca graves y muerte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06

Mecanismo de acción

La vitamina D tiene dos formas principales: D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalfiferol). La vitamina D₃ se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D₃ debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroides (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos destinatarios (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroides) por unión a proteínas específicas del plasma.

La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles:

- Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado.
- Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos.
- Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio.

En las glándulas paratiroides: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 80 %.

Distribución: El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25(OH)D reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (60 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados.

Eliminación: el calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravalvular, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Triglicéridos de cadena media.
Acetato de alfa-tocoferol.

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 10 ampollas de vidrio topacio de 1,5 ml con sistema de apertura O.P.C. y cilindro de polietileno para facilitar la apertura de las mismas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FAES FARMA S.A.
Máximo Aguirre, 14
48940 Leioa (Vizcaya)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

53.683

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización 21/01/1977
Fecha de la última renovación: 01/07/2011

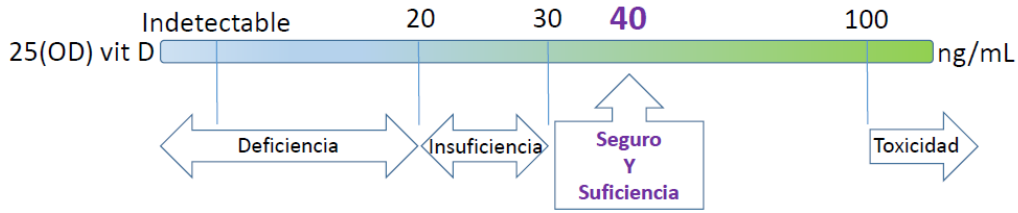
10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2015.

ANEXO 2. PROTOCOLO DE SUPLEMENTACIÓN CON HIDROFEROL

ANEXO 2: SUPLEMENTACION DE VITAMINA D DE ACUERDO CON SU ESTADO BASAL

1. DEFINICIONES:



2. RECOMENDACIONES:

Existen diferencias entre las recomendaciones de la Endocrine Society (ES) y la del Instituto de Medicina (IOM). Estas diferencias se basan fundamentalmente en la población de referencia para la que se realiza la recomendación. Se muestran a continuación poblaciones y recomendaciones de cada sociedad:

	POBLACION REFERENCIA	DOSIS RECOMENDADA	DOSIS MAXIMA MANTENIMIENTO
IOM	Población sana sin patologías (poco beneficio esperable)	600-800 UI/d	4000 UI/d
ES	Pacientes con osteoporosis y otras condiciones de riesgo (objetivos y dosis más altas)	Si deficiencia: 50000 UI/semana (8 semanas). Mantenimiento 1500-2000 UI/d.	4000 UI/d

3. PRACTICA COMUN HABITUAL Y RECOMENDADA EN NUESTRO MEDIO

SITUACION BASAL	DOSIS INICIAL Y TIEMPO	MANTENIMIENTO	CONTROL	OBJETIVO
INSUFICIENCIA 25OHD 20-30 ng/mL	Vitamina D 16000UI (ej. Hidroferol 0,266mg bebible con las comidas) /2 semanas	Vitamina D 16000UI (ej. Hidroferol 0,266mg bebible con las comidas) /2 semanas	3 meses	25OHD 30-50 ng/mL Idealmente 40ng/mL
DEFICIENCIA 25OHD <20 ng/mL	Vitamina D 16000UI (ej. Hidroferol 0,266mg bebible con las comidas) /1 semana	Vitamina D 16000UI (ej. Hidroferol 0,266mg bebible con las comidas) /1 semana	3 meses	25OHD 30-50 ng/mL Idealmente 40 g/mL

- a) Hidroferol 0,266mg contiene 15960 UI de 25OHD
- b) Se individualizará la dosis y el mantenimiento en pacientes con características especiales como pacientes con deficiencia grave (indetectable), malabsorción o respuesta subóptima (variaciones individuales de la absorción).
- c) 100 UI/d incrementa 1-2 ng/mL la 25OHD en plasma.
1000UI/d incrementa 10-20 ng/mL la 25OHD en plasma
2000UI/d (1 ampolla/semana) incrementa 20-40 ng/mL la 25OHD en plasma
- d) Dado que los métodos de determinación de 25OHD son inexactos y con la intención de corregir con seguridad el déficit, se prefiere como objetivo niveles de 40 mg/mL.
- e) Dosis de 4000UI/d durante 6 meses han demostrado ser seguras y eficaces. No se ha observado toxicidad con dosis <10000UI/día. Se monitorizara a intervalos regulares 25OHD, Ca y P séricos.
- f) En el seguimiento:
 - Si los niveles 25OHD < 60 ng/mL: mantener misma dosis (16000UI /1 sem si deficiencia y 16000UI/2 semanas si insuficiencia)
 - Si los niveles 25OHD ≥ 60 ng/mL: reducir dosis a la mitad (16000UI /2 sem si deficiencia y 16000UI/4 semanas si insuficiencia).

ANEXO 3. ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN (HADS)

ANEXO 3: ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD Y DEPRESION (HADS)

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente puede prestarle entonces mejor ayuda.

Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana.

No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

- 0. Ciertamente, igual que antes
- 1. No tanto como antes
- 2. Solamente un poco
- 3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

- 3. Sí, y muy intenso
- 2. Sí, pero no muy intenso
- 1. Sí, pero no me preocupa
- 0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

- 0. Igual que siempre
- 4. Actualmente, algo menos
- 5. Actualmente, mucho menos
- 6. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca

D.3. Me siento alegre:

- 3. Nunca
- 2. Muy pocas veces
- 1. En algunas ocasiones
- 0. Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:

- 3. Siempre
- 2. A menudo
- 1. Raras veces
- 0. Nunca

<p>D.4. Me siento lento/a y torpe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Gran parte del día 2. A menudo 1. A veces 0. Nunca
<p>A.5. Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago:</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Nunca 1. Sólo en algunas ocasiones 2. A menudo 3. Muy a menudo
<p>D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Completamente 2. No me cuido como debería hacerlo 1. Es posible que no me cuide como debiera 0. Me cuido como siempre lo he hecho
<p>A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Realmente mucho 2. Bastante 1. No mucho 0. En absoluto
<p>D.6. Espero las cosas con ilusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Como siempre 1. Algo menos que antes 2. Mucho menos que antes 3. En absoluto
<p>A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Muy a menudo 2. Con cierta frecuencia 1. Raramente 0. Nunca
<p>D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. A menudo 1. Algunas veces 2. Pocas veces 3. Casi nunca

ANEXO 4. SF-36

Su Salud y Bienestar

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

Para cada una de las siguientes preguntas, por favor marque con una la casilla que mejor corresponda a su respuesta.

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

Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

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

Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Más o menos igual que hace un año	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un año
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
▼	▼	▼

- a Esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores..... 1 2 3
- b Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora 1 2 3
- c Coger o llevar la bolsa de la compra 1 2 3
- d Subir varios pisos por la escalera 1 2 3
- e Subir un solo piso por la escalera 1 2 3
- f Agacharse o arrodillarse 1 2 3
- g Caminar un kilómetro o más..... 1 2 3
- h Caminar varios centenares de metros 1 2 3
- i Caminar unos 100 metros 1 2 3
- j Bañarse o vestirse por sí mismo 1 2 3

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo u otras actividades cotidianas a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a	¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo u otras actividades cotidianas?				
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b	¿ <u>Hizo menos</u> de lo que hubiera querido hacer?				
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c	¿Estuvo limitado en el <u>tipo</u> de trabajo u otras actividades?				
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d	¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?				
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo u otras actividades cotidianas a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a	¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo u otras actividades cotidianas?				
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b	¿ <u>Hizo menos</u> de lo que hubiera querido hacer?				
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c	¿Hizo su trabajo u otras actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente que de costumbre</u> ?				
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

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

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Muchísimo
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

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

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
▼	▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

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

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Muchísimo
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

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

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f se sintió desanimado y deprimido?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g se sintió agotado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h se sintió feliz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i se sintió cansado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

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

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

11. Por favor, diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
▼	▼	▼	▼	▼

- a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas 1 2 3 4 5
- b Estoy tan sano como cualquiera..... 1 2 3 4 5
- c Creo que mi salud va a empeorar 1 2 3 4 5
- d Mi salud es excelente..... 1 2 3 4 5

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

ANEXO 5. CLDQ



11482842

Número identificador: _____

Fecha: _____/_____/_____
 Día Mes Año

Cuestionario para pacientes con Enfermedad Hepática Crónica (CLDQ)



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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Gracias por contestar a estas preguntas

ANEXO 6. CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO: PAPEL DE LA DEFICIENCIA DE LA VITAMINA D EN LOS EVENTOS CLAVE DE LA CIRROSIS HEPÁTICA E IMPACTO DE SU SUPLEMENTACIÓN

CODIGO DEL PROMOTOR: SUPRAVID

PROMOTOR: DR RAFAEL BAÑARES CAÑIZARES

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA RITA GARCIA MARTINEZ

CENTRO: HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN.

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar a las personas que considere oportuno.

PARTICIPACION VOLUNTARIA

Le invitamos a participar en este estudio clínico que investiga los beneficios de suplementar la vitamina D en pacientes que tiene insuficiencia o deficiencia. Antes de firmar el consentimiento informado por favor lea el presente documento que le informa de los objetivos, tipo de tratamiento, beneficios y posibles riesgos y efectos secundarios del tratamiento.

Tenga en cuenta que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar, abandonar el estudio en cualquier momento o retirar el consentimiento sin que ello interfiera en la relación con su médico o le cause perjuicio alguno.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica de gran relevancia por su repercusión sanitaria, económica y social. El coste deriva del elevado número de ingresos por descompensación (peritonitis bacteriana espontánea-PBE-, otras infecciones no PBE, encefalopatía hepática, ascitis refractaria, hemorragia digestiva, hepatocarcinoma) y la morbilidad que conlleva. La malnutrición y la sarcopenia (falta masa muscular) son también frecuentes en la cirrosis y juegan un papel muy importante en el desarrollo de complicaciones de los pacientes y en su supervivencia. Además, la enfermedad hepática se acompaña de un deterioro progresivo en la calidad de vida. La implementación de medidas que disminuyan las complicaciones, los ingresos de los pacientes y mejoren su autonomía y calidad de vida son muy relevantes en estos pacientes.

La vitamina D es una hormona esteroidea con múltiples e importantes efectos en diferentes órganos y sistemas. Sus acciones clásicas son las relacionadas con el metabolismo mineral óseo. Sin embargo, las últimas décadas han contribuido a un mejor conocimiento de las propiedades de la vitamina D que van más allá de sus efectos sobre el esqueleto. El déficit de vitamina D se ha relacionado con deterioro cognitivo, alteraciones del estado de ánimo, caídas, infecciones y peor supervivencia. No se ha investigado la relación de la vitamina D con los eventos clave de la cirrosis. Algunos estudios de prevalencia indican que los pacientes con cirrosis con frecuencia tienen déficit de vitamina D.

El **objetivo general** es investigar la relación entre el déficit de vitamina D en cirrosis con los eventos clave de la misma como la función cognitiva, caídas, fracturas, úlceras, infecciones, calidad de vida y estado de ánimo.

Usted ha sido invitado a participar en este estudio bien porque padece una cirrosis hepática con posibilidad de tener una deficiencia/insuficiencia de vitamina D.

Si usted decide participar en este estudio debe tener en cuenta que se llevará a cabo una evaluación rutinaria de su función hepática junto con una evaluación antropométrica, de composición corporal, neuropsicológica, de calidad de vida/estado de ánimo, riesgo de caídas, fracturas, úlceras y de su fragilidad al inicio del estudio, a los 6 y 12 meses. Además, a los 3 meses se realizará una visita abreviada y a los 9 meses una consulta telefónica.

Así, en cada una de las 3 vistas (basal, 6 y 12 meses) se realizará:

- Una evaluación clínica y analítica rutinaria.
- Asimismo, se llevará a cabo un estudio antropométrico (medir perímetro brazo derecho y el tamaño del pliegue tricípital) y de su composición corporal que comporta una evaluación de fuerza y una densitometría (basal y 12 meses) que conlleva una radiación equivalente a la de una radiografía de tórax.
- La evaluación del riesgo de infecciones en un subgrupo de pacientes del Hospital Gregorio Marañón incluye un análisis de los tipos de linfocitos en su sangre (extracción adicional de 3 ml de sangre).
- Asimismo, se realizará una estimación del riesgo de caídas (valorando su equilibrio y su marcha), fracturas, úlceras y una estimación de su fragilidad.
- El estudio neuropsicológico comprende una batería de aproximadamente 10 tests de lápiz y papel que realizará en una entrevista de aproximadamente 60 minutos.
- Asimismo, se le pedirá que responda a unos cuestionarios que permiten conocer el impacto del estatus de la vitamina D en su calidad de vida y autonomía. Se realizará asimismo una evaluación de su estado de ánimo.

A los 3 meses se realizará una evaluación similar pero más breve, sin realizar estudio neuropsicológico ni de calidad de vida o estado de ánimo.

A los 9 meses se realizará un contacto telefónico para evaluar descompensaciones, infecciones, caídas y fracturas.

BENEFICIOS Y RIESGO DERIVADOS DE SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO

Es posible que su participación en este estudio no conlleve un beneficio para su salud adicional al de corregir una potencial insuficiencia/deficiencia de vitamina D. Si no padece insuficiencia/deficiencia de vitamina D, su participación servirá para comparar los resultados obtenidos en pacientes con insuficiencia/deficiencia y que han recibido suplementación con vitamina D con aquellos obtenidos en pacientes que no se han sometido a ningún tratamiento. La información obtenida en este estudio puede ser muy relevante en cuanto a un mejor conocimiento de los beneficios la suplementación de la vitamina D en la cirrosis. Este mejor conocimiento de la implicación de la vitamina D en las complicaciones de la cirrosis puede contribuir a un mejor manejo de los pacientes con esta enfermedad.

En cuanto a los potenciales riesgos, sepa que la densitometría supone una radiación equivalente a la de una radiografía de tórax que no conlleva riesgos para su salud. La evaluación del riesgo de infecciones, caídas, fracturas, úlceras, neuropsicológica y de calidad de vida no conlleva tampoco riesgo alguno para su salud.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la transferencia de datos personales de todas las personas que participen en este estudio cumple estrictamente con lo dispuesto en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de los datos personales. De acuerdo con las disposiciones de esta legislación, usted puede ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual debe comunicarse con el médico del estudio.

Los datos recogidos en el estudio se identifican con un código y sólo sus médicos del estudio pueden relacionar estos datos con usted y su historial médico. Por lo tanto, su identidad no será compartida con nadie, excepto para emergencias médicas o requisito legal.

El acceso a la información personal está restringido al médico / colaboradores del estudio, las autoridades sanitarias (Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios), el Comité Ético de Investigación Clínica y el personal autorizado por el promotor. Cuando se requiera acceder a los datos y procedimientos del estudio se mantendrá la confidencialidad de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACION ECONOMICA

El promotor no ha establecido ninguna compensación económica por su participación en este estudio.

OTRA INFORMACION RELEVANTE

Si usted decide retirar su consentimiento para participar en este estudio, no se añadirán nuevos datos a la base de datos. Las muestras identificables previamente almacenadas serán destruidas para evitar la realización de nuevos análisis.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL SUJETO PARTICIPANTE

Código del Estudio: SUPRAVID

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

SI

NO

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Código del Estudio: SUPRAVID

Yo (nombre y apellidos)en calidad de.....(relación con el participante) de.....(nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:(nombre del investigador)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- En mi presencia se ha dado a.....(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que(nombre del participante) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

SI

NO

Firma del representante:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGOS

Código del Estudio: SUPRAVID

Yo.....(nombre y apellidos del testigo) declaro bajo mi responsabilidad que(nombre y apellidos del participante)

Ha leído (ó se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer), la hoja de información

que se le ha entregado.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha hablado con:(nombre del investigador)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio en este estudio y da para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

SI

NO

Firma del testigo:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

ANEXO 7. DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio observacional EPA-AS:

Código SUPRAVID

TÍTULO: "Papel de la deficiencia de la vitamina d en los eventos clave de la cirrosis hepática e impacto de su suplementación"
Protocolo versión 1.0, Fecha: 21.ABRIL.2016. **Hoja de Información para el paciente y Consentimiento Informado** versión 1.0 de 21 de Abril de 2016. **Hoja de Información y Consentimiento Informado control sano** versión 1.0 de 21 de Abril de 2016. **Hoja de Información y Consentimiento Informado Colección SUPRAVID** versión 1.0 de 21 de Abril de 2016.

Promotor: Investigador

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC actuando como comité evaluador, emite dictamen favorable y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

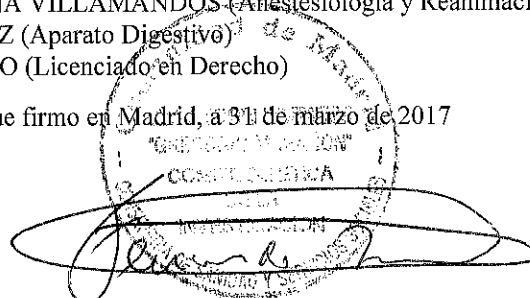
Dra. Rita García Martínez / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Y HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día **21 de marzo de 2017, acta 06/2017** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 1090/2015 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.
- 3º El CEIC, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)
- 4º La composición actual del CEIC es la siguiente:

D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Presidente)
D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica - Vicepresidente)
D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología – Secretario)
D. JUAN ANTONIO ANDUEZA LILLO (Medicina Interna)
D^a. MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
D^a. DOROTEA BLANCO BRAVO (Pediatría)
D^a MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
D^a. PATRICIA FONT LÓPEZ (Hematología y Hemoterapia)
D^a. MARÍA DEL CARMEN HERAS ESCOBAR (Enfermería)
D^a. LEONOR MARÍA LAREDO VELASCO (Farmacología Clínica)
D. LUIS ANDRÉS LÓPEZ FERNÁNDEZ (Biología)
D. ANTONIO MUIÑO MIGUEZ (Medicina Interna)
D^a. ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
D^a. MARÍA BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS (Anestesiología y Reanimación)
D. DIEGO RINCÓN RODRÍGUEZ (Aparato Digestivo)
D. JOSÉ MIGUEL RIVAS BUENO (Licenciado en Derecho)

Lo que firmo en Madrid, a 31 de marzo de 2017











Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero

PUBLICACIONES

Article

Vitamin D Supplementation Is Associated with Inflammation Amelioration and Cognitive Improvement in Decompensated Patients with Cirrhosis

Raquel Diaz-Ruiz ^{1,2,†}, Maria Poca ^{2,3,†} , Eva Roman ^{2,3}, Rocio Panadero-Gomez ⁴, Berta Cuyàs ^{2,3} , Irene Bañares ⁵, Angela Morales ⁶, Marta Puerto ¹ , Rocio Lopez-Esteban ⁷, Elena Blazquez ⁷, Marta Fernández-Castillo ⁷, Rafael Correa-Rocha ⁷ , Marta Rapado-Castro ^{4,8} , Irene Breton ⁶ , Rafael Bañares ^{1,2}, German Soriano ^{2,3}  and Rita Garcia-Martinez ^{2,9,*} 

- ¹ Department of Digestive Diseases, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense Madrid, 28007 Madrid, Spain; diaz.ruiz.r@gmail.com (R.D.-R.); marpucan@yahoo.es (M.P.); rbanares@ucm.es (R.B.)
- ² Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), 28029 Madrid, Spain; mpoca@santpau.cat (M.P.); eroman@santpau.cat (E.R.); bcuyas@santpau.cat (B.C.); gsoriano@santpau.cat (G.S.)
- ³ Department of Gastroenterology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut de Recerca Sant Pau (IR Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, 08041 Bellaterra, Spain
- ⁴ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Mental Health, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense Madrid, Centro de Investigación Biomédica en Red-Salud Mental (CIBERSam), 28009 Madrid, Spain; r.panaderogomez@gmail.com (R.P.-G.); mrapado@iisgm.com (M.R.-C.)
- ⁵ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, 28009 Madrid, Spain; banares.irene@googlemail.com
- ⁶ Nutrition Unit, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense Madrid, 28007 Madrid, Spain; apmoralesc@gmail.com (A.M.); irenebreton@gmail.com (I.B.)
- ⁷ Laboratory of Immune-Regulation, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, 28009 Madrid, Spain; rocio.lopez@iisgm.com (R.L.-E.); eblazquez@hggm.es (E.B.); marta.fernandez@iisgm.com (M.F.-C.); rafael.correa@iisgm.com (R.C.-R.)
- ⁸ Department of Psychiatry, The University of Melbourne, Melbourne, VIC 3053, Australia
- ⁹ Department of Internal Medicine, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense Madrid, 28007 Madrid, Spain
- * Correspondence: rita.garcia.martinez@gmail.com; Tel.: +34-915868000
- † Raquel Diaz-Ruiz and Maria Poca share joint first authorship.



Academic Editors: Tyler Barker and Bruce W. Hollis

Received: 7 November 2024

Revised: 10 December 2024

Accepted: 6 January 2025

Published: 9 January 2025

Citation: Diaz-Ruiz, R.; Poca, M.; Roman, E.; Panadero-Gomez, R.; Cuyàs, B.; Bañares, I.; Morales, A.; Puerto, M.; Lopez-Esteban, R.; Blazquez, E.; et al. Vitamin D Supplementation Is Associated with Inflammation Amelioration and Cognitive Improvement in Decompensated Patients with Cirrhosis. *Nutrients* **2025**, *17*, 226. <https://doi.org/10.3390/nu17020226>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background/Objectives: Decompensated cirrhosis is characterized by systemic inflammation and innate and adaptive immune dysfunction. Hepatic encephalopathy (HE) is a prevalent and debilitating condition characterized by cognitive disturbances in which ammonia and inflammation play a synergistic pathogenic role. Extraskeletal functions of vitamin D include immunomodulation, and its deficiency has been implicated in immune dysfunction and different forms of cognitive impairment. The aim was to assess changes in cognitive function and inflammation in decompensated patients with cirrhosis receiving vitamin D supplementation. **Methods:** Patients with cirrhosis discharged from decompensation in two tertiary hospitals in Spain (from September 2017 to January 2020) were assessed before, at 6 and 12 months after vitamin D supplementation. A comprehensive neuropsychological battery and neuroinflammatory markers were examined. In a subgroup of patients, peripheral immune blood cells were analyzed. **Results:** Thirty-nine patients were recruited. Of those, 27 completed the 6 months evaluation and were analyzed [age 62.4 ± 11.3 years; 22 men; Model for End-Stage Liver Disease (MELD) 11.7 ± 4.0 ; prior overt HE 33%; median 25-hydroxyvitamin D (25OHD) plasma level $12.7 \mu\text{g}/\text{L}$] and 22 achieved 12 months assessment. At baseline, learning and memory ($R = 0.382$; $p = 0.049$) and working memory ($R = 0.503$; $p = 0.047$) subtests correlated with plasma 25OHD levels. In addition, processing speed ($R = -0.42$; $p = 0.04$), attention ($R = -0.48$; $p = 0.04$), Tinnetti

balance ($R = -0.656$; $p < 0.001$) and Tinnetti score ($R = -0.659$; $p < 0.001$) were linked to neuroinflammation marker IL-1 β . Patients with lower 25OHD had a greater proportion of TH1 cells at baseline and a larger amelioration of IL-1 β and IL-6 following supplementation. An improvement in working memory was found after 25OHD replacement (46.7 ± 13 to 50 ± 11 ; $p = 0.047$). **Conclusions:** This study supports that vitamin D supplementation modulates low-grade inflammation in decompensated cirrhosis providing cognitive benefits, particularly in working memory.

Keywords: vitamin D; cognitive function; liver cirrhosis; inflammation; human

1. Introduction

Hepatic encephalopathy is a brain dysfunction caused by liver failure and/or the presence of portosystemic shunts [1]. Overt (clinically manifested) HE occurs in up to 40% of patients with cirrhosis while covert HE develops in up to 80% of them [2]. Apart from its high prevalence, the clinical expression of neuropsychiatric manifestations results in a highly debilitating condition that severely affects patients' autonomy and their caregivers [2]. Also, covert HE has been associated with impaired daily functioning and fitness to drive [3] and an increased risk of falls by up to $\times 10$ [4]. Its pathogenesis is still poorly understood, in which ammonia was classically considered a key factor; remarkably, inflammation plays a synergistic role with ammonia in HE development [5].

Several studies have previously shown that cirrhosis-associated immune dysfunction (CAID) is a hallmark of cirrhosis, participating in decompensation and contributing to poor outcomes [6–11]. Cirrhosis-associated immune dysfunction is a dynamic alteration characterized by systemic inflammation and innate and adaptive immune deficiency with different intensities depending on the cirrhosis stage. The low-grade systemic inflammatory phenotype is characterized by the production of pro-inflammatory cytokines [7], the expression of activation antigens in circulating immune cells [8], TH1 polarization [9,10] and B cells activation [11] and is present in patients with cirrhosis without organ failure. This fact is relevant since CAID (even low-grade phenotypes) contributes to the clinical course of cirrhosis, driving acute decompensation and outcomes such as acute kidney injury (AKI) [12] and overt HE [5,13].

Malnutrition is a common issue in decompensated cirrhosis, occurring in 20–50% of patients, mirroring the severity of liver failure [14]. In this context, vitamin D deficiency has been reported in more than 80% of patients evaluated for liver transplant [15]; moreover, its intensity parallels liver dysfunction and is associated with the risk of bacterial infection and mortality [16–19]. Vitamin D has gained interest in the last decades because of its pleiotropic extraskeletal functions. Indeed, there is evidence indicating that hypovitaminosis D is a predisposing risk factor for, among others, cognitive impairment [20,21] and cardiovascular and musculoskeletal disorders. In fact, in a large community-based sample, low 25OHD was associated with poorer neuropsychological function and smaller hippocampal volume [20]. Also, hypovitaminosis D was found to be associated with all-cause dementia in a cohort of elder patients receiving home services [21]. In addition, the vast majority of the immune system cells express the vitamin D receptor [22]. In vitro studies exposed the immunomodulatory properties of vitamin D. So, it was observed that vitamin D changes T-Lymphocytes towards a downregulation in pro-inflammatory Thelper-1 and the promotion of the Thelper-2 cells (more tolerogenic phenotype) [22,23].

Very little information is available regarding the potential relationship between vitamin D and HE in decompensated cirrhosis. Vidot retrospectively described in 2017

an association between moderate/severe vitamin D deficiency and overt HE [24]. More recently other cross-sectional studies found differences in 25OHD among grades of overt HE [25–27]. Furthermore, it has been identified that vitamin D deficiency was also associated with the presence of covert HE, the development of overt HE and mortality [28]. However, neither causality nor a mechanism for this association has been demonstrated.

Despite the lack of robust evidence of the beneficial effect of vitamin D supplementation in patients with cirrhosis, recent guidelines find it reasonable to assess and treat vitamin D deficiency in this setting [14,29]. Thus, it is conceivable that vitamin D supplementation could potentially exert anti-inflammatory effects improving CAID and HE.

This prospective study investigated the dynamic changes in cognitive function and inflammation in decompensated patients with cirrhosis who received vitamin D supplementation following discharge from acute decompensation.

2. Materials and Methods

2.1. Design

This is an observational prospective study performed in decompensated patients with cirrhosis in two tertiary hospitals in Spain (Hospital General Universitario Gregorio Marañón—HGUGM, Madrid and Hospital Santa Creu i Sant Pau—HSCSP, Barcelona) between September 2017 and January 2020. Consecutive patients discharged after an acute decompensation episode and screened for nutritional status and treated according to local practice [30,31] were assessed before initiating vitamin D supplementation and then at 6 and 12 months after enrolment. The study was approved by the Institutional Review Board and Ethics Committee of HGUGM (protocol code SUPRAVID on 21 March 2017) and HSCSP (26 June 2017) and all patients signed written consent for participation.

2.2. Patients

Decompensated patients with cirrhosis discharged after hospitalization at both institutions were screened for participation. They were invited to participate if the following features were present: (i) decompensated cirrhosis (as clinically manifested ascites, variceal bleeding, HE, AKI-type hepatorenal syndrome [32]) (ii) discharge from liver disease decompensation in the previous 6 weeks; and (iii) age > 18 years. Exclusion criteria were as follows: (i) human immunodeficiency virus infection; (ii) hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria; (iii) comorbidities with life expectancy < 6 months; (iv) vitamin D supplementation already prescribed at the time of evaluation; (v) contraindication for vitamin D supplementation; (vi) neurological conditions preventing the assessment of cognitive function (dementia, cerebrovascular disease, . . .); (vii) previous liver transplantation; (viii) recent (last 6 months) harmful use of alcohol (men > 40 g/d, women > 25 g/d); (ix) cholestatic liver disease; (x) treatment with direct antiviral agents for hepatitis C within the last 6 months; (xi) Grade 3 acute-on-chronic liver failure (ACLF) at the time of evaluation; (xii) MELD > 30; (xiii) immunosuppressive therapy.

Baseline visits were scheduled after acceptance at intervals ranging between 1 and 6 weeks. History of liver disease, complications of cirrhosis and medical treatment were recorded at baseline and during the follow-up. Any clinical event, including infections, was specifically recorded; additionally, neurological assessment, conventional blood test and plasma aliquots for additional analysis were performed in every visit (baseline, 6 and 12 months). Patients recruited in HGUGM also gave samples for peripheral blood immune cell assessment.

2.3. Treatment

Vitamin D status was evaluated by plasma levels of 25OHD according to local laboratory procedures. Those patients with insufficiency (25OHD 20–30 ng/mL or 50–75 nmol/L) or deficiency (25OHD < 20 ng/mL or <50 nmol/L) of vitamin D were supplemented according to the local guidelines available at the time of inclusion and supervised by a nutrition expert in each institution. Briefly, those patients with sufficient vitamin D levels did not receive supplements, those who had insufficiency received Calcifediol 0.266 mg (16,000 UI; Hidroferol[®], Faes Farma, Leioa, Spain) every two weeks and those with deficiency received 0.266 mg every week with regular controls and readjustments (more detailed information in Supplementary Paragraph S1). In case other nutritional deficits were detected, they were also supplemented (Supplementary Table S1).

2.4. Neuropsychological Assessment

Cognitive function was evaluated at baseline, 6 and 12 months using a comprehensive neuropsychological approach designed to assess cognitive alterations described in HE. This battery included tests that assessed processing speed, executive function, visuo-motor abilities, learning and memory, working memory and attention [33] providing they had available Spanish normative values. Additionally, we used the short battery Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES). Parallel alternated versions of the same test were used when available (i.e., HVLT) for the follow-up assessments. All patients were alert, oriented and without flapping when tests were performed.

A detailed explanation of the neuropsychological testing is provided in Supplementary Table S2. Briefly, the evaluation included the following:

- Visuo-motor abilities: Grooved Pegboard test, WAIS IV Block Design subtest, the PHES subtests serial dotting test (SDT) and line drawing test (LDT).
- Executive function: the PHES subtests number connection test A (NCT-A) and B (NCT-B) and the Stroop Test interference score.
- Processing speed: the PHES subtest digit symbol test (DST).
- Attention: the Stroop Colour and Word scores from the Stroop test.
- Working memory: The WAIS IV Letter-Number sequencing subtest.
- Learning and memory: The Hopkins verbal learning test.

The neuropsychological assessments were conducted by a trained specialist at each centre. The evaluations were performed in the same environment conditions. The raw scores for each test were transformed into T-scores, following the formula $T\text{-score} = 50 + 10 \left(\frac{x - x_n}{SD_n} \right)$, in which x is the raw result of the test, x_n is the mean value and SD_n is the standard deviation of the test in the normal population. Normative values were available from Spanish population data, adjusted by age, sex and years of education. In case the given data were a scaled value, then the T value was obtained following the formula $T = 16.667 + 3.333 * SP$ in which SP is the scaled value. The test scores were grouped into cognitive indexes for each cognitive domain as follows: *processing speed* (digit symbol test), *executive function* (NCT-A, NCT-B and Stroop Test interference score), *visuomotor function* (WAIS IV Block design, Grooved, SDT and LDT), *learning and memory* (Hopkins verbal learning test), *working memory* (WAIS IV Letter-Number sequencing subtest) and *attention* (Stroop Test Words and colours total scores). An overall score (*global cognitive index*) was calculated as the average of all the subtests. T-Score always has a mean of 50 and an SD of 10. The definition of impairment was based on the T values: 30–40 (mild), 20–29 (moderate) and <20 (severe) according to standard proceedings [34]. Covert HE was defined as PHES < −4.

2.5. Falls Assessment

- Fall definition and quantification. Falls were defined using the World Health Organization definition as follows: “A fall is an event which results in a person coming to rest inadvertently on the ground or floor or other lower level”. Number of falls within the year before inclusion was recorded at the baseline visit and specifically recorded on every visit during the whole period of the study. The retrospective and prospective number of falls was estimated monthly.
- Risk fall assessment. Risk falls were evaluated using the Tinetti balance and gait assessment [35]. Scores ≤ 18 , between 19 and 23 and ≥ 24 indicated high, moderate or low risk of falls, respectively.

2.6. Fractures Assessment

- Risk of fractures was calculated using the Fracture Risk assessment tool (FRAX) score with the Spanish reference population to calculate the percentage risk at 10 years of osteoporotic fracture and hip fracture based on demographic and clinical characteristics of patients and femoral neck bone mineral density when available (<https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=en>, 2 November 2024).

2.7. Infections Assessment

Similar to falls assessment, clinically evident infections (as diagnosed by a physician) were recorded and quantified retrospectively (within the year before the inclusion) and then prospectively.

2.8. Inflammatory Markers

- *Serum concentrations of inflammatory mediators:* Frozen aliquots of plasma were used for the determination of certain markers previously known to be involved in neuroinflammation (CCL2-MCP1—Chemokine system CC ligand2-Monocyte chemotactin protein 1; IL-12p70—Interleukin12-; IL-1 β —Interleukin 1beta; GM-CSF—Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor; TNF- α 2nd gen—Tumour necrosis factor alpha; IL-6—2nd gen-Interleukin 6; CX3CL1/FRACTALKINE—Chemokine (C-X3-C motif) ligand 1-) along with vitamin D binding protein (VITDBP) and hepcidin levels. Customized Simple-Plex immunoassay kits (Bio-technique) were used according to the manufacturer’s instructions (https://www.bio-technique.com/reagents/simple-plex-immunoassays/assay-menu?pdfSource=true_neuroinflammation-assay-brochure#human, 2 November 2024).
- *Peripheral blood cell populations:* Fresh peripheral blood samples were obtained only from the subgroup of patients included in HGUGM (n = 14) because they must be freshly processed (within the first 18 h from extraction). Whole blood samples were labelled for surface markers with the fluorochrome-labelled antibodies distributed in three cytometry panels to detect several subsets of innate and adaptive cells, in addition to their differentiation and activation status, following the already published protocols [36]. Whole blood was stained with an antibody mix for each panel, and after incubation, red blood cells were lysed using the TQ-Prep Workstation (Beckman Coulter). After the lysis, stained blood was analyzed by flow cytometry (Gallios; Beckman Coulter, Villepinte, France). Absolute count (cells per μL of blood) was determined using Flow-Count Fluorespheres (Beckman Coulter) and results were processed by the software Kaluza (version 2.3, Beckman Coulter).

2.9. Statistical Analysis

Continuous variables were reported as mean \pm standard deviation or median (interquartile range -IQR-) as appropriate. A Chi-square test or Fisher’s exact test was used to

study the existence of significant differences between nominal variables. Normality of continuous variables was explored using Shapiro–Wilk Test. Depending on the variable’s distribution, parametric or non-parametric tests were applied to study the differences between groups of patients (Student’s *t*-test, the Mann–Whitney Rank Sum test or Kruskal–Wallis test) or intrasubjects (Paired-samples *t*-test, repeated-measures ANOVA, Wilcoxon test or Friedman test). Pearson’s or Spearman’s correlation coefficient tests were applied to study correlations between variables. The Jonckheere–Terpstra test was applied to evaluate the association between variables with ordered categories. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant. The statistical calculations were performed with SPSS 20.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA).

3. Results

During the inclusion period, 403 patients were evaluated for inclusion/exclusion criteria at the time of hospital discharge. Three hundred and sixty-four were not eligible (alcohol abuse *n* = 107; vitamin D supplementation *n* = 67; comorbidities *n* = 93; MELD > 30 *n* = 7; immunosuppressive therapy *n* = 15, cholestatic disease *n* = 14; cognitive impairment *n* = 61). Thirty-nine patients were finally included. Twenty-seven and twenty-two patients completed the 6-month and 12-month evaluation, respectively (Figure 1).

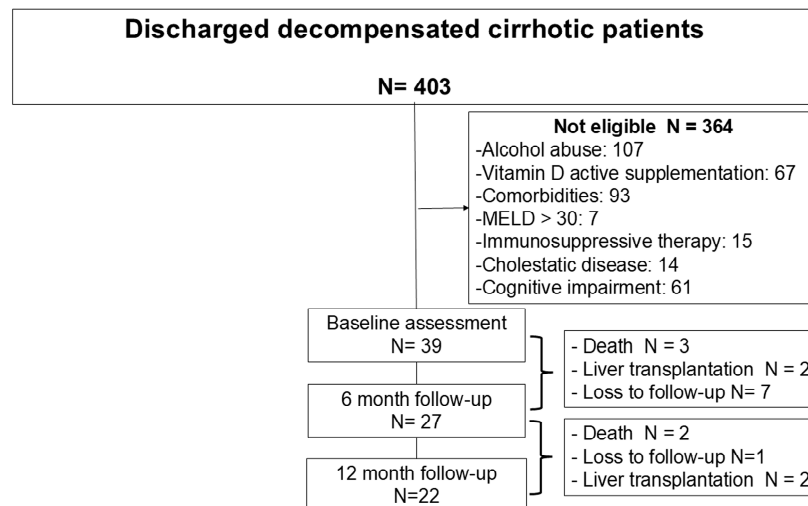


Figure 1. Flowchart of patients evaluated for participation.

The patient’s baseline characteristics are summarized in Table 1. Twelve patients (44.4%) had infections in the year before hospital admission, all requiring hospitalization. All subjects had at least one hospitalization in the year before admission, with the most frequent causes being decompensation ascites (*n* = 25) and overt HE (*n* = 12). Regarding vitamin D status, 8 patients had insufficiency and 19 had deficiency. Median baseline 25OHD was 12.7 µg/L [Q1 = 8.8 and Q3 = 21]. Patients from HSCSP were older with better liver function (MELD 9.2 ± 2.5 vs. 14.0 ± 3.8, *p* = 0.001) and those from HGUGM were more likely to suffer non-SBP infections. Vitamin D supplementation was initiated at the inclusion visit in all cases.

Table 1. Baseline characteristics of the decompensated cirrhotic patients included in the study according to the hospital of inclusion.

	All N = 27	HGUGM N = 14	HSCSP N = 13	<i>p</i> Value
DEMOGRAPHICS				
Age (years; mean ± SD)	62.4 ± 11.3	57.57 ± 11.2	67.6 ± 9.2	0.017 *

Table 1. Cont.

	All N = 27	HGUGM N = 14	HSCSP N = 13	p Value
Gender (male; n, %)	22 (81.5%)	12 (85%)	10 (77%)	0.56
Education (years; mean ± SD)	9.0 ± 4.0	8.0 ± 4.0	10.1 ± 3.8	0.162
ANTHROPOMETRY				
BMI (kg/m ² ; mean ± SD)	27.9 ± 3.6	27.5 ± 3.5	28.3 ± 3.7	0.59
COMORBIDITIES				
Charlson index (mean ± SD)	6.0 ± 1.6	5.9 ± 1.8	6.2 ± 1.5	0.73
CONCOMITANT TREATMENT				
Antidepressants (n, %)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0.290
Benzodiazepines (n, %)	2 (7.4%)	0 (0%)	2 (15.4%)	0.127
Opioids (n, %)	1 (3.7%)	0 (0%)	1 (7.7%)	0.290
Diuretics (n, %)	19 (70.4%)	9 (64.3%)	10 (77%)	0.472
Betablockers (n, %)		7 (50%)	9 (69%)	0.310
CHARACTERISTICS OF CIRRHOSIS				
Alcohol etiology (n, %)	9 (33.3%)	4 (28.6%)	5 (38.5%)	0.90
MELD (mean ± SD)	11.7 ± 4.0	14.0 ± 3.8	9.2 ± 2.5	0.001 *
Esophageal varices (n, %)	21 (77.8%)	11 (78.6%)	10 (77%)	0.918
Ascites (n, %)	24 (88.9%)	14 (100%)	10 (77%)	0.057
SBP (n, %)	7 (25.9%)	5 (36%)	2 (15.4%)	0.228
Non-SBP infection (n, %)	8 (29.6%)	7 (50%)	1 (7.7%)	0.033 *
Variceal bleeding (n, %)	12 (44.4%)	7 (50%)	5 (38.5%)	0.547
Previous OHE (n, %)	9 (33.3%)	6 (42.9%)	3 (23%)	0.276
INFECTION				
Patients with infections within the previous year (n, %)	12 (44.4%)	9 (64%)	3 (23%)	0.054
Number of episodes (median [IQR])	2 [2]	2 [1]	2 [2]	0.864
Hospital admission needed (n, %)	12 (100%)	9 (100%)	3 (100%)	1.00
ICU admission (n, %)	1 (3.7%)	1 (16%)	0 (0%)	0.546
Antibiotics needed (n%)	12 (100%)	9 (100%)	3 (100%)	1.00
DECOMPENSATIONS within the previous year				
Number of hospital admissions within the previous year (median [IQR])	2 [2]	2 [2]	1.5 [1]	0.616
Ascites (n)	25	12	13	0.506
SBP (n)	6	3	3	1
Variceal bleeding (n)	9	4	5	0.823
Overt HE (n)	12	7	5	0.361
LABORATORY TESTS				
Hb (gr/dL, mean ± SD)	11.7 ± 1.6	12.2 ± 1.4	11.3 ± 1.8	0.17
Platelets (1 × 10 ⁹ /L; mean ± SD)	84.3 ± 31.3	83.5 ± 23.73	85.2 ± 38.8	0.889
INR (mean ± SD)	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.2 ± 0.1	0.006 *
Creatinine (mg/dL; mean ± SD)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.1	0.202
Na (mEq/L; mean ± SD)	138.4 ± 3.9	138.9 ± 4.5	137.9 ± 3.1	0.541
AST (UI/L; mean ± SD)	47.2 ± 44.6	59.4 ± 59.7	34.2 ± 8.9	0.145
ALT (UI/L; mean ± SD)	32.3 ± 34.3	40.7 ± 46.0	23.0 ± 8.6	0.181

Table 1. Cont.

	All N = 27	HGUGM N = 14	HSCSP N = 13	p Value
GGT (UI/L; mean ± SD)	130.7 ± 109.6	132.0 ± 91.6	129.4 ± 130.0	0.952
ALP (UI/L; mean ± SD)	156.5 ± 64.2	152.8 ± 67.8	160.1 ± 63.0	0.776
Albumin (gr/dL; mean ± SD)	3.4 ± 5.0	3.5 ± 0.6	3.3 ± 0.3	0.370
Ca (mg/dL; mean ± SD)	9.1 ± 0.5	9.2 ± 0.5	8.9 ± 0.6	0.238
Phosphate (mg/dL; mean ± SD)	3.4 ± 0.8	3.6 ± 0.7	3.2 ± 0.8	0.154
Triglycerides (mg/dL, mean ± SD)	86.3 ± 34.3	90.5 ± 37.7	81.8 ± 30.9	0.519
Cholesterol (mg/dL, mean ± SD)	132.6 ± 42.9	138.1 ± 41.2	126.7 ± 45.5	0.500
Prealbumin (mg/dL, mean ± SD)	8.7 ± 4.1	8.1 ± 4.5	9.4 ± 3.5	0.437
Mg (mg/dL; mean ± SD)	1.8 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.8 ± 0.2	0.809
Zn (µg/L; mean ± SD)	56.4 ± 13.5	55.93 ± 13.7	56.9 ± 13.7	0.850
Cu (µg/L; mean ± SD)	89.2 ± 30.6	88.4 ± 31.1	85.6 ± 27.4	0.615
Ferritin (µg/L; mean ± SD)	220.2 ± 274.6	253 ± 333	178 ± 182	0.511
RCP (mg/dL; mean ± SD)	1.0 ± 1.3	1.23 ± 1.5	0.85 ± 1.0	0.457
Procalcitonin (µg/L; median [IQR])	0.09 [0.13]	0.08 [0.13]	0.1 [0.17]	0.151
25OHD (µg/L; mean ± SD)	14.7 ± 8.4	17.74 ± 7.2	11.4 ± 8.7	0.048 *
25OHD sufficient/insufficient/deficient (n)	0/8/19	0/6/8	0/2/11	0.209
PTH (ng/L; mean ± SD)	41.3 ± 20.1	42.7 ± 21.6	39.7 ± 19.1	0.715
Vitamin A (µg/dL; mean ± SD)	17.8 ± 10.9	20.0 ± 9.7	15.6 ± 12.1	0.319
Vitamin E (µg/dL; mean ± SD)	1137.0 ± 440.7	1227.1 ± 388.9	1039.9 ± 487.1	0.279
Vitamin B12 (ng/L; mean ± SD)	701.4 ± 274.6	747.0 ± 288.8	542.0 ± 148.9	0.196
Folate (µg/L; mean ± SD)	10.9 ± 5.6	10.4 ± 5.7	11.6 ± 5.7	0.616

* Denotes statistical significance. BMI: body mass index; MELD: Model End-Stage Liver Disease; SBP: Spontaneous Bacterial Peritonitis; OHE: overt hepatic encephalopathy; Hb: hemoglobin; INR: international normalized ratio; Na sodium; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; GGT: gamma glutamyl transferase; ALP: alkaline phosphatase; Ca: calcium; Mg: magnesium; Zn: zinc; Cu: copper; RCP: reactive C protein, 25OHD: 25-hydroxyvitamin D; PTH: parathyroid hormone.

3.1. Baseline Evaluation

3.1.1. Cognitive Function

Cognitive evaluation showed mild disturbances in attention and visuomotor function (Table 2) that were not obvious in clinical evaluation since none of the patients exhibited overt HE.

Table 2. Cognitive performance falls and fracture assessment at baseline, 6 and 12 months after inclusion.

	Baseline (n = 27)	6 Months (n = 27)	12 Months (n = 22)	P (6 m vs. Baseline)	P (12 m vs. Baseline)	P (3 Visits)
COGNITIVE ASSESSMENT						
PHES (score; median [IQR])	0.0 [3]	0.0 [4]	−1 [5]	0.302		0.323
Processing speed (T-score; mean ± SD)	46.5 ± 9.2	48.1 ± 12.1	45.9 ± 10.9	0.051		0.554
Executive (T-score; mean ± SD)	45.6 ± 11.2	49.6 ± 9.8	47.5 ± 9.4	0.070		0.223

Table 2. *Cont.*

	Baseline (n = 27)	6 Months (n = 27)	12 Months (n = 22)	P (6 m vs. Baseline)	P (12 m vs. Baseline)	P (3 Visits)
Visuomotor (T-score; mean ± SD)	38.7 ± 11.5	39.9 ± 11.3	37.5 ± 10	0.202		0.360
Learning and memory (T-score; mean ± SD)	53.9 ± 11.1	51.9 ± 9.7	50.9 ± 11.6	0.346		0.285
Working memory (T-score; mean ± SD)	46.7 ± 13	50 ± 11	50 ± 12	0.047 *		0.412
Attention (T-score; mean ± SD)	35.6 ± 9.2	35.3 ± 7.5	35.2 ± 7.0	0.627		0.881
Global cognitive function (T-score; mean ± SD)	44 ± 9	45.6 ± 8	43.5 ± 8.4	0.299		0.281
FALLS ASSESSMENT						
Falls (mean ± SD) (events/patient/month)	0.097 ± 0.2 †		0.05 ± 0.07 ‡		0.359	
Tinetti balance (score; mean ± SD)	14.7 ± 1.9	15.1 ± 2.2	14.0 ± 3.0			0.353
Tinetti gait (score; mean ± SD)	11.6 ± 0.9	10.5 ± 3.8	11.1 ± 2.7			0.374
Tinetti total (score; mean ± SD)	26.3 ± 2.7	26.7 ± 3.3	25.2 ± 4.7			0.395
FRACTURES ASSESSMENT						
FRAX major osteoporotic (%; median [IQR])	2.8 [4]		3.1 [4.1]		0.331	
FRAX hip fracture (%; median [IQR])	0.6 [2]		0.6 [1.4]		0.702	

* Denotes statistical significance. † Falls/patient/month during the year before inclusion. ‡ Falls/patient/month during follow-up. PHES: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score; FRAX: Fracture Risk assessment tool.

According to PHES, six patients (22%) had covert HE. Plasma levels of 25OHD did not show any association with cognitive indexes (Table 3).

Table 3. Baseline correlations between cognitive indexes, 25OHvitD and markers of neuroinflammation (n = 27).

	PHES (Score)	Processing Speed (T-Score)	Executive (T-Score)	Visuomotor (T-Score)	Learning and Memory (T-Score)	Working Memory (T-Score)	Attention (T-Score)	GCF (T-Score)
25OHD (µg/L)	R = 0.06 p = 0.77	R = 0.06 p = 0.80	R = 0.24 p = 0.25	R = 0.06 p = 0.78	R = 0.34 p = 0.09	R = 0.44 p = 0.09	R = 0.16 p = 0.51	R = 0.20 p = 0.32
CCL2- MCP1 (pg/mL)	R = -0.09 p = 0.69	R = -0.09 p = 0.68	R = 0.01 p = 0.97	R = -0.21 p = 0.316	R = -0.29 p = 0.12	R = -0.22 p = 0.46	R = 0.07 p = 0.79	R = -0.20 p = 0.32
IL12p70 (pg/mL)	R = -0.13 p = 0.57	R = -0.08 p = 0.74	R = 0.08 p = 0.75	R = -0.08 p = 0.73	R = -0.04 p = 0.85	R = -0.18 p = 0.56	R = 0.02 p = 0.93	R = -0.06 p = 0.77
IL1 β (pg/mL)	R = -0.42 p = 0.05	R = -0.42 * p = 0.04	R = -0.290 p = 0.18	R = -0.36 p = 0.08	R = -0.06 p = 0.78	R = -0.08 p = 0.79	R = -0.48 * p = 0.04	R = -0.32 p = 0.11
GM-CSF (pg/mL)	R = -0.23 p = 0.30	R = -0.18 p = 0.40	R = 0.03 p = 0.88	R = -0.24 p = 0.26	R = -0.02 p = 0.92	R = 0.11 p = 0.71	R = -0.17 p = 0.48	R = -0.15 p = 0.46
TNF-α (pg/mL)	R = -0.10 p = 0.68	R = -0.25 p = 0.24	R = 0.20 p = 0.37	R = -0.15 p = 0.46	R = -0.13 p = 0.52	R = 0.10 p = 0.73	R = -0.03 p = 0.91	R = -0.12 p = 0.58

Table 3. Cont.

	PHEs (Score)	Processing Speed (T-Score)	Executive (T-Score)	Visuomotor (T-Score)	Learning and Memory (T-Score)	Working Memory (T-Score)	Attention (T-Score)	GCF (T-Score)
IL-6 (pg/mL)	R = 0.14 <i>p</i> = 0.55	R = −0.06 <i>p</i> = 0.77	R = 0.18 <i>p</i> = 0.42	R = 0.05 <i>p</i> = 0.82	R = −0.15 <i>p</i> = 0.47	R = 0.20 <i>p</i> = 0.49	R = −0.03 <i>p</i> = 0.89	R = −0.01 <i>p</i> = 0.97
CX3CL1/FRACTALKINE (pg/mL)	R = −0.08 <i>p</i> = 0.72	R = −0.05 <i>p</i> = 0.81	R = −0.03 <i>p</i> = 0.91	R = −0.16 <i>p</i> = 0.44	R = 0.01 <i>p</i> = 0.98	R = 0.05 <i>p</i> = 0.87	R = 0.11 <i>p</i> = 0.64	R = −0.1 <i>p</i> = 0.64
HEPCIDINE (pg/mL)	R = 0.224 <i>p</i> = 0.32	R = 0.40 <i>p</i> = 0.06	R = −0.06 <i>p</i> = 0.77	R = 0.37 <i>p</i> = 0.07	R = 0.34 <i>p</i> = 0.09	R = 0.29 <i>p</i> = 0.31	R = 0.30 <i>p</i> = 0.21	R = 0.33 <i>p</i> = 0.10
VITDBP (mg/mL)	R = 0.15 <i>p</i> = 0.50	R = 0.36 <i>p</i> = 0.10	R = −0.28 <i>p</i> = 0.20	R = 0.20 <i>p</i> = 0.34	R = 0.21 <i>p</i> = 0.30	R = −0.28 <i>p</i> = 0.33	R = 0.13 <i>p</i> = 0.60	R = 0.13 <i>p</i> = 0.53

* Denotes statistical significance. 25OHD: 25-hydroxyvitamin D; CCL2-MCP1: Chemokine system CC ligand2-Monocyte chemotactin protein 1; IL12p70: Interleukin 12; IL1 β: Interleukin 1 beta; GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor; TNF-α: Tumour necrosis factor alpha; IL-6: Interleukin 6; CX3CL1/FRACTALKINE: Chemokine (C-X3-C motif) ligand 1; VITDBP: vitamin D binding protein. PHEs: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score; GCF: global cognitive function.

However, there was a correlation with the learning and memory Hopkins free recall subtest ($R = 0.382$; $p = 0.049$, Figure 2A) and with the working memory WAIS IV letters-numbers sequencing test ($R = 0.503$; $p = 0.047$, Figure 2B). In addition, there was an association between some cognitive indexes and markers of inflammation (Table 3). Specifically, higher plasma IL-1β levels were associated with worse processing speed ($R = -0.42$; $p = 0.04$) and attention ($R = -0.48$; $p = 0.04$).

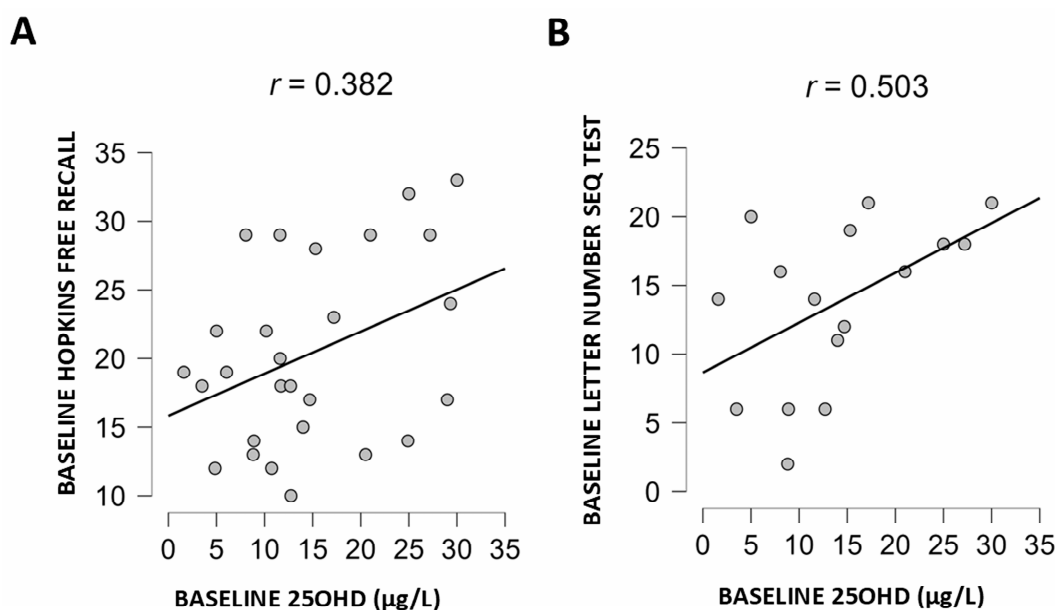


Figure 2. Association between baseline levels of 25OHD and neuropsychological test. (A) Association with Hopkins free recall (Pearson’s test), (B) association with WAIS IV Letter-Number sequencing subtest (Spearman’s test).

3.1.2. Assessment of Risk Falls and Fracture Risks

At inclusion, eleven patients (41%) reported falls within the last year, with a mean of 0.1 ± 0.2 falls per patient and month (Table 2). There was no association between the number of previous falls, Tinetti scale and FRAX with baseline 25OHD.

Interestingly, an association between the Tinetti balance ($R = -0.682$; $p = 0.001$) and the Tinetti score ($R = -0.647$; $p = 0.002$) with inflammatory markers was observed. Thus, the higher the plasma levels of IL1 β , the greater the risk of falls.

3.1.3. Infections

Twelve patients reported infections that required hospitalization within the year before inclusion (0.064 ± 0.09 infection per patient and month, Table 1).

3.1.4. Inflammation

At baseline evaluation, patients were stable without signs of clinically significant systemic inflammation or infection. They also had normal plasma C-reactive protein (CRP) without evidence of organ failure, a phenotype not consistent with high-grade systemic inflammation. We did not find any association between neuroinflammatory markers and 25OHD (Supplementary Table S3).

In the subgroup of patients in which we assessed the distribution of peripheral blood immune cells according to the baseline plasma 25OHD (Supplementary Table S3), we found a negative correlation between 25OHD and the percentage of TH1 cells (the higher the baseline 25OHD levels, the lower the TH1 response, Figure 3A).

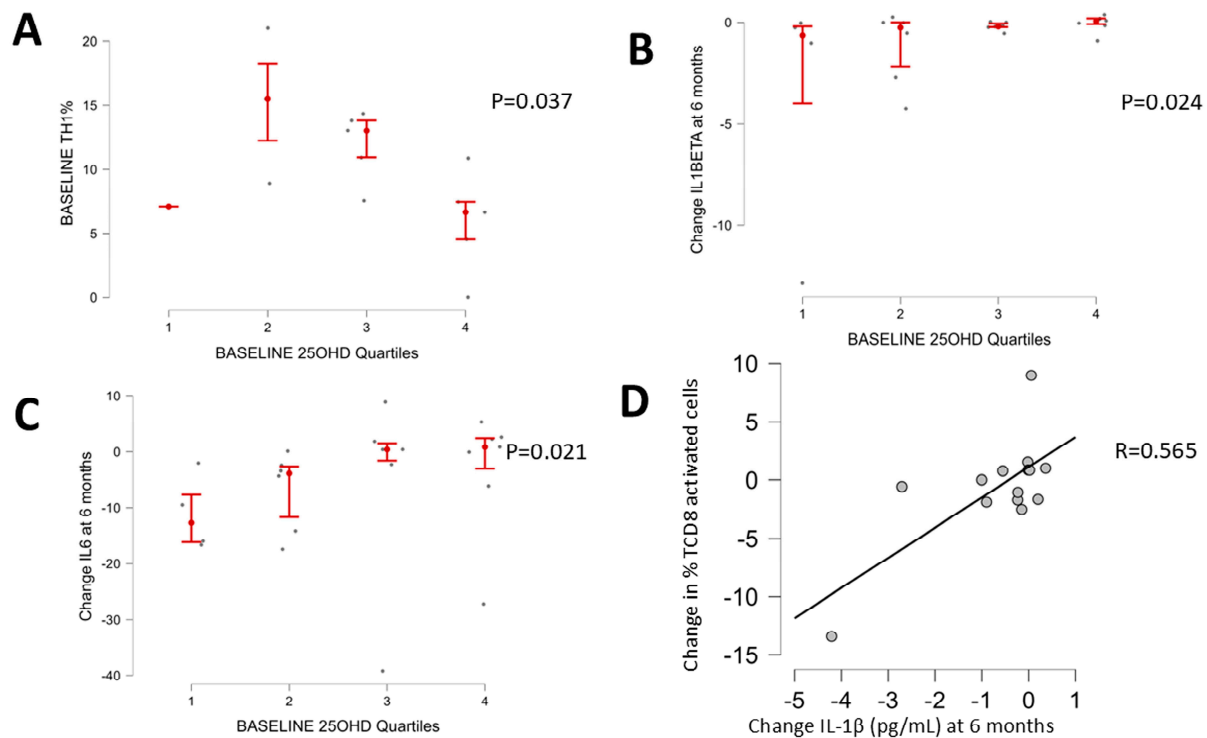


Figure 3. Association between 25OHD and inflammation at baseline and during the follow-up. (A) Association between baseline plasma levels of 25OHD and percentage of TH1 cells (Jonckheere–Terpstra, $p = 0.037$) showing that the higher the baseline plasma 25OHD levels, the lower the percentage of TH1 cells in peripheral blood. Decrease at 6 months from baseline in IL-1 β (B) and IL-6 (C) according to the baseline 25OHD quartile (Jonckheere–Terpstra, $p < 0.05$). Positive correlation between the decrease in the percentage of TCD8-activated cells at 6 months and the decrease in plasma levels of IL 1 β ($R = 0.565$; $p = 0.035$, (D)).

3.2. Follow-Up Evaluation

The adherence to vitamin D supplementation was very high since the compliance was 89% at 6 months and 95% at 12 months. A significant increase in plasma 25OHD was observed at 6 and 12 months (baseline 14.6 ± 9.0 $\mu\text{g/L}$ vs. 6 months 37.4 ± 20.4 $\mu\text{g/L}$ vs.

12 months $42.6 \pm 18.5 \mu\text{g/L}$; $p < 0.001$) without significant adverse events. Indeed, 63% of patients ($n = 17$) achieved sufficiency and 22% remained deficient at 6 months (Table 4). Also, a significant improvement in cholesterol, prealbumin and vitamin A was observed. A raise in hemoglobin levels was also noticed at 6 months. No relevant changes in liver function tests were observed.

Table 4. Assessment of infections, laboratory tests and inflammatory mediators at baseline, 6 and 12 months after inclusion.

	BASELINE (n = 27)	6 MONTHS (n = 27)	12 MONTHS (n = 22)	P (6 m vs. Baseline)	P (3 Visits)
INFECTIONS					
Episodes/patient/month (mean \pm SD)	0.064 \pm 0.09 †		0.055 \pm 0.1 ‡	0.683	
RCP (mg/dL; mean \pm SD)	0.97 \pm 1.3	1.0 \pm 1.21	0.64 \pm 0.2		0.342
Procalcitonin ($\mu\text{g/L}$; median [IQR])	0.10 [0.13]	0.09 [0.1]	0.095 [0.1]		0.685
MEDICATIONS					
Antidepressants (n%)	1(3.7%)	2(7.4%)	1(4.5%)		1.000
Benzodiazepines (n, %)	2(7.4%)	3(11.1%)	2(9%)		1.000
LABORATORY					
25OHD ($\mu\text{g/L}$; mean \pm SD)	14.6 \pm 9.0	37.4 \pm 20.4	42.6 \pm 18.5		<0.001 *
25OHD sufficient/insufficient/deficient (n)	0/8/19	17/4/6	15/5/2		<0.001 *
PTH (ng/L; mean \pm SD)	42 \pm 22	32 \pm 19	30 \pm 11		0.054
Prealbumin (mg/dL; mean \pm SD)	8.2 \pm 3.7	12.1 \pm 5.3	11.4 \pm 5.5		0.005 *
Albumin (gr/dL; mean \pm SD)	34 \pm 4.5	35.7 \pm 6.4	36 \pm 6.3		0.234
Cholesterol (mg/dL; mean \pm SD)	133.2 \pm 48	160.7 \pm 46.9	172.4 \pm 82.5		0.023 *
Vitamin A ($\mu\text{g/dL}$; mean \pm SD)	14.3 \pm 9.0	26.7 \pm 14.5	27.0 \pm 13.1	0.002 *	
Vitamin E ($\mu\text{g/dL}$; mean \pm SD)	1149 \pm 499	1304 \pm 599	1518 \pm 1612		0.288
Ferritin ($\mu\text{g/dL}$; mean \pm SD)	276 \pm 304	186 \pm 225	173 \pm 306		0.256
Hemoglobin (gr/dL; mean \pm SD)	11.9 \pm 1.6	12.9 \pm 2.0	12.8 \pm 2.0	0.03 *	0.070
LIVER SCORES					
Child-Pugh (mean \pm SD)	6,9 \pm 1.5	6.8 \pm 1.7	6.8 \pm 1.7		0.798
MELD (mean \pm SD)	11.1 \pm 3.8	11.5 \pm 3.3	12.9 \pm 4.4		0.053
INFLAMMATION					
CCL2-MCP1 (pg/mL; median [IQR])	270 [149]	256 [114]	284 [169]	0.026 *	0.807
IL12p70 (pg/mL; median [IQR])	2.46 [3.5]	1.98 [2.3]	1.45 [3.7]	0.615	0.920
IL-1 β (pg/mL; median [IQR])	0.5 [0.8]	0.3 [0.8]	0.2 [0.9]	0.026 *	0.368
GM-CSF (pg/mL; median [IQR])	2.06 [2.1]	1.8 [1.3]	1.8 [3.6]	0.059	0.807
TNF- α (pg/mL; median [IQR])	12.5 [6.4]	11.3 [4.9]	11.0 [5.5]	0.191	0.607
IL6 (pg/mL; median [IQR])	8.3 [13.8]	7.6 [5.5]	7.5 [6.5]	0.037 *	0.199
CX3CL1/Fractalkine (pg/mL; median [IQR])	1930 [918]	1941 [1414]	1635 [1179]	0.362	0.807
Hepcidine (pg/mL; median [IQR])	17,324 [57,583]	18,445 [24,855]	5715 [16,594]	0.078	0.046 *

* Denotes statistical significance. † Episodes/patient/month during the previous year. ‡ Falls/patient/month during follow-up. RCP: reactive C protein; 25OHD: 25-hydroxyvitamin D; PTH: parathyroid hormone; MELD: Model End-Stage Liver Disease; CCL2-MCP1: Chemokine system CC ligand2-Monocyte chemotactin protein 1; IL12p70: Interleukin 12; IL-1 β : Interleukin 1 beta; GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor; TNF- α : Tumour necrosis factor alpha; IL-6: Interleukin 6; CX3CL1/FRACTALKINE: Chemokine (C-X3-C motif) ligand 1.

3.2.1. Cognitive Function

At 6 months, patients also exhibited mild alterations in visuomotor and attention domains. Compared to the baseline, a significant improvement in working memory (baseline 46.7 ± 13 vs. 6 months 50 ± 11 ; $p = 0.047$, Table 2) and a trend towards improvement in processing speed ($p = 0.051$) and executive functions ($p = 0.07$) were noticed. No cor-

relations between cognitive changes with baseline 25OHD, changes in vitamin D status, baseline inflammatory markers or changes in inflammatory markers were found. During the follow-up only one to three patients were taking benzodiazepines or antidepressants (Table 4) and we did not find an association between this treatment and cognitive function. Regarding comorbidities, patients with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic drugs ($n = 10$) showed similar cognitive scores at baseline but exhibited a greater improvement in executive function at 6 months ($7.2 [20.3]$ vs. $0.6 [6.7]$ $p = 0.023$). Despite this different evolution, no significant differences in cognitive scores at 6 and 12 months between diabetic and non-diabetic patients were observed.

3.2.2. Assessment of Falls and Fracture Risks

Fifteen falls in 10 patients (37%) were reported during the follow-up, which represents a mean of 0.050 ± 0.07 falls per patient and month (Table 2). No significant changes in the fall risk assessment or fracture risk were found.

3.2.3. Infections

The mean number of infections during follow-up was 0.055 ± 0.10 per patient and month without significant differences with the incidence observed before inclusion ($p = 0.68$; Table 4). We did not find any association between vitamin D status at baseline and the incidence of infections.

3.2.4. Inflammation

A significant amelioration in inflammatory mediators was observed during the study (Table 4). There was a decrease in CCL2MCP1 (298 ± 136 pg/mL vs. 240 ± 100 pg/mL; $p = 0.026$), IL-1 β (1.9 ± 3.7 pg/mL vs. 0.4 ± 0.4 pg/mL; $p = 0.026$) and IL-6 (13.3 ± 10.6 pg/mL vs. 9.6 ± 8.6 pg/mL; $p = 0.037$) at six months. Additionally, a decrease in hepcidine was detected (baseline $37,532 \pm 35,265$ pg/mL vs. 6 months $16,540 \pm 18,066$ pg/mL vs. 12 months $13,948 \pm 19,329$ pg/mL; $p = 0.048$). Interestingly, the decrease in IL-1 β (Figure 3B) and IL-6 (Figure 3C) was significantly greater in those patients with worse vitamin D status before supplementation.

In the subgroup of patients in whom peripheral blood immune cells assessment was performed, some subsets of cells exhibited variations in interest (Supplementary Table S4). On the one hand, a significant decrease in the percentage of naïve Treg and activated TCD8 cells was observed. On the other hand, Central Memory Treg, TH1-TH17 populations, and Memory B cells significantly increased over time. Interestingly, the decline in activated CD8 T cells correlated with the IL-1 β reduction ($R = 0.565$; $p = 0.035$, Figure 3D).

4. Discussion

This prospective study showed that vitamin D supplementation and micronutrient optimization in patients with decompensated cirrhosis stabilized after hospital discharge improve cognitive function. Importantly, inflammation was found to be linked to the severity of hypovitaminosis D having a negative impact on cognition. Interestingly, patients with more severe vitamin D shortage were the ones with a greater amelioration in neuroinflammatory markers following supplementation.

Cognitive dysfunction in patients with decompensated cirrhosis frequently occurs either as an acute change in mental state or as chronic neuropsychiatric manifestations. The diagnosis of HE implies the exclusion of alternative diagnoses and the presence of compatible symptoms in patients with predisposing conditions [2,33]. Although, in clinical routine, establishing the diagnosis of HE is often not challenging, the difficulty is in attributing a given neurological alteration to a specific cause [33]. In fact, several factors unrelated to liver failure that impact brain function usually coexist in those patients [37]. On the

one hand, liver disease etiology such as alcohol [38], viral hepatitis [39] or MASLD [40] may individually affect brain function. Indeed, alcohol was associated with persistent neuropsychological abnormalities following successful liver transplantation [38,41]; attention, working memory and executive function, among others, were found to be altered in patients with hepatitis C, even in those with mild liver disease [39]. Worse cognitive performance was observed in MASLD patients, independent of cardiovascular risk factors [40]. On the other hand, comorbidities such as diabetes, hypertension, aging, hypothyroidism and medications may contribute to cognitive dysfunction [42]. Micronutrient deficiencies also occur in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis [43]. Vitamin D deficiency may have a role, giving its pleiotropic extraskeletal functions. Of particular interest, vitamin D shortage is a predisposing risk factor for cognitive impairment [20,21], and it has immunomodulatory properties [17]. In this study performed on cirrhotic patients discharged after decompensation, we observed that hypovitaminosis D was associated with specific worse learning and working memory performance assessed using the Hopkins free recall and WAIS IV letters and number sequencing subtests, respectively (Figure 2). Regarding the cognitive indexes, processing speed and attention were associated with inflammatory response, particularly with IL-1 β (Table 3). Similarly, the fall risk assessment tools, Tinetti balance and Tinetti score also correlated with IL-1 β .

Low-grade cirrhosis-associated immune dysfunction is present in cirrhotic patients without ACLF and is characterized by the production of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, TNF- α and INF- γ [7]. Other alterations include TH1 polarization [9,10] and B cell activation [11]. The pathogenesis of low-grade systemic inflammation in decompensated cirrhosis is not well known, although it has been linked to bacterial translocation, the release of damage-associated molecular patterns from injured hepatocytes and progressive loss of immunological tolerance [6]. In this study, in which we evaluated the potential role of several neuroinflammatory markers, IL-1 β was found to be involved in cognitive function and fall risk (Table 3). This cytokine is produced by different leucocytes, endothelial cells and epithelial cells and has been associated with acute and chronic inflammation. In the central nervous system, IL-1 β is produced by microglia, astrocytes and endothelial cells, and, in physiological conditions, it plays important roles in plasticity, cell growth and transmission [44]. However, in pathological circumstances, IL-1 β can act as an inflammatory mediator causing tissue dysfunction [45]. Actually, it was found to be a key piece in sepsis-related cognitive impairment [46] or neurodegenerative diseases contributing to the exacerbation of neuroinflammation [47]. In fact, it has been shown that IL-1 β contributes to the impairment of hippocampal-dependent memory in animal models [48].

In addition to the link between IL-1 β and cognition, in this study, we found an association between low 25OHD and worse performance on some cognitive tests (Figure 2). These associations are in agreement with previous reports showing that hypovitaminosis D predisposes individuals to different forms of cognitive impairment [20,21,49] and the development of overt and covert HE [24,28], in line with the negative impact of IL-1 β on brain function [44,46–48,50]. Moreover, we found an improvement in working memory 6 months after nutritional supplementation (Table 2) and amelioration in several neuroinflammatory markers including IL-1 β (Table 4). In the subgroup of patients with peripheral immune blood cells assessment, we found a negative correlation between 25OHD and the percentage of TH1 cells at baseline (Figure 3A). Following nutritional supplementation, we observed a significant decrease in the percentage of Treg naive and TCD8 activated (this correlated with the decrease in IL-1 β) and an increase in Treg Mcentral, TH1-TH17 population and B memory cells (Supplementary Table S4). The interpretation of these findings may be complex but, on the one hand, it is possible to speculate about the potential impact of hypovitaminosis D enhancing TH1 polarization; on the other hand, we see a shift

from an activated phenotype towards a memory phenotype (a decrease in TCD8-activated cells and an increase in B memory cells) with vitamin replacement. These changes could be expected merely because of the natural evolution after acute decompensation. Whether this shift promoting the immune system deactivation is modulated by vitamin D replacement is not clarified here.

Previous *in vitro* and *in vivo* studies described the potential anti-inflammatory and tolerogenic effect of vitamin D preventing over-action of the immune system [22]. Indeed, a decrease in pro-inflammatory cytokines following vitamin D supplementation has been previously shown [51]. Our findings support the notion that treating hypovitaminosis D has anti-inflammatory effects on low-grade inflammation and cognitive benefits. The mechanisms are not clarified but may include the direct action of vitamin D on the brain (providing that vitamin D receptor has been identified in brain cells) [52] or indirect mechanisms related to systemic immunomodulatory effects [22,23]. However, a causal association is difficult to establish. We did not find any direct association between cognitive improvement and changes in plasma levels of 25OHD or a decrease in cytokines. Data from clinical trials testing the effect of vitamin D supplementation indeed failed to show solid clinical benefits. This may be in part because of the heterogeneity of the design (vitamin D metabolite used in supplementation, dose, time of supplementation and degree of hypovitaminosis to treat). In this study, our patients achieved mean normal 25OHD following 6 months of supplementation, although six patients continued to show a deficiency and four continued to show an insufficiency. Despite this significant improvement in plasma levels of 25OHD and the amelioration in markers of inflammation, we could not see a clear benefit in the incidence of infections or falls.

This study has several limitations to be considered. The methods used to measure cognitive function may be sensible to re-exposition. Conversely, the chosen cognitive battery includes either a block of trials to practice or alternated versions of tests as available. Additionally, the evaluation was separated by 6 months from the baseline to minimize the learning effects. On the other hand, a control group without hypovitaminosis or no supplementation would be useful to better understand the changes in CAID and cognition in stabilized decompensated cirrhotic patients. However, this group would be difficult to obtain given that decompensated cirrhosis is a population at a high risk of vitamin D deficiency, few subjects would be eligible and patients with vitamin D deficiency could not be maintained without supplementation once identified [19]. Moreover, information regarding vitamin D activity (1,25OHD, vitamin D receptor activation...) and its association with clinical effects would be helpful to better understand the mechanisms behind immunomodulation and cognition. Furthermore, other supplemented micronutrients could have affected the outcomes, although we were not able to find any associations in this study. Finally, the small sample size makes it difficult to have enough statistical power to identify a robust impact on clinical outcomes and also impacts the generalization of these results.

Despite these limitations, we believe that this study provides clinically relevant information. Given that CAID is a hallmark of decompensated cirrhosis, driving poor outcomes, and HE is an inflammatory condition, modulating CAID becomes an extremely attractive approach. Indeed, any strategy able to minimize CAID could abate further decompensation and reduce morbimortality. However, it is also challenging since stimulating or inhibiting the immune system may either predispose individuals to organ damage or increase the risk of infection. Considering that interventions modulating CAID with a favourable risk–benefit profile are currently scarce [6], the extraskeletal functions of vitamin D and its safe profile make this molecule an attractive option. In addition, measuring vitamin D status in clinical practice has already been established, indicating that the contribution to

ameliorate CAID and perhaps improve cognition by treating hypovitaminosis D can be easily achieved.

5. Conclusions

To summarize, this prospective study shows that vitamin D supplementation safely modulates low-grade inflammation in decompensated cirrhosis with hypovitaminosis D following acute decompensation and provides cognitive benefits. Subjects with more severe vitamin shortages seem to benefit the most. Our results reinforce the current guidelines and recommendations on vitamin D supplementation in cirrhotic patients with hypovitaminosis D.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu17020226/s1>, Supplementary Paragraph S1: Supplementation of vitamin D according basal 25OHD; Supplementary Table S1: Summary of active nutritional supplementation at each visit; S2: Neurological assessment; S3: Correlation between 25OHD and inflammatory markers (n = 27) and immune cells (n = 14) at the moment of the baseline evaluation; S4: Changes in immune peripheral blood cells overtime. References [53–61] are cited in the supplementary materials.

Author Contributions: Conceptualization: E.R., I.B. (Irene Breton), G.S., R.B. and R.G.-M. Acquisition of data: R.D.-R., M.P. (Maria Poca), E.R., R.P.-G., B.C., I.B. (Irene Bañares), A.M., M.P. (Marta Puerto), R.L.-E., E.B., M.F.-C., R.C.-R. and R.G.-M. Formal analysis and Methodology: R.D.-R., M.P. (Maria Poca), E.R., M.R.-C., M.P. (Marta Puerto), M.F.-C., R.C.-R., E.R., I.B. (Irene Breton), G.S., R.B. and R.G.-M. Project administration: E.R., G.S. and R.G.-M. Writing: R.D.-R., M.P. (Maria Poca), E.R., M.R.-C., I.B. (Irene Breton), R.B., G.S. and R.G.-M. Approval: ALL authors approved the final version of the article, including authorship. Guarantor of article: R.G.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This project was funded by grant FIS PI16/00920. CIBERehd is supported by Instituto de Salud Carlos III. This work was also supported by grants from “Fundación Familia Alonso” (FFA-2024) and Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), co-financed by FEDER funds (ICI20/00063; PI21/00189). M.F.-C. is supported by a grant from the ISCIII (FI19-00120). Marta Rapado-Castro was supported by a Ramon y Cajal Research Fellowship (RYC-2017-23144), Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities, a NARSAD independent investigator grant (24628) from the Brain & Behaviour Research Foundation and an AEI Consolidator Grant CNS2023-144038 from the State Research Agency Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities. MRC was partially supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation and the Instituto de Salud Carlos III (PI21/00701, PI24/01298), co-financed by ERDF Funds from the European Commission, “A way of making Europe”, CIBERSAM, Madrid Regional Government (S2022/BMD-7216 AGES 3-CM), European Union Structural Funds, European Union Seventh Framework Programme and European Union H2020 Programme, Fundación Familia Alonso and Fundación Alicia Koplowitz. Irene Breton served as advisor for and received speaker fees from Abbott, Faes Farma, Nutricia and Vegemat healthcare. Rafael Bañares received research grants from Grifols and Gore. German Soriano received research or travel grants from Grifols, Mendes and Gore. Rita Garcia-Martinez was supported by fellowship JR14/00019 from Fondo de Investigación Sanitaria (Instituto de Salud Carlos III). The APC are intended to be funded by FAES farma.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board and Ethics Committee of Hospital General Universitario Gregorio Marañón (protocol code SUPRAVID on 21 March 2017) and Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (26 June 2017).

Informed Consent Statement: Written informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments: We are grateful to all the participants in the study for their kind and crucial contribution to this work. We also want to thank Javier Vaquero for his valuable discussions on hepatic encephalopathy during years of collaborative work. We are grateful to Diego Rincon for his support and assistance during years of collaboration.

Conflicts of Interest: The authors report no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. Ferenci, P.; Lockwood, A.; Mullen, K.; Tarter, R.; Weissenborn, K.; Blei, A.T. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* **2002**, *35*, 716–721. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Vilstrup, H.; Amodio, P.; Bajaj, J.; Cordoba, J.; Ferenci, P.; Mullen, K.D.; Weissenborn, K.; Wong, P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* **2014**, *60*, 715–735. [[CrossRef](#)]
3. Bajaj, J.S.; Saeian, K.; Schubert, C.M.; Hafeezullah, M.; Franco, J.; Varma, R.R.; Gibson, D.P.; Hoffmann, R.G.; Stravitz, R.T.; Heuman, D.M.; et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: The reality beyond the driving test. *Hepatology* **2009**, *50*, 1175–1183. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Soriano, G.; Roman, E.; Cordoba, J.; Torrens, M.; Poca, M.; Torras, X.; Villanueva, C.; Gich, I.J.; Vargas, V.; Guarner, C. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: A prospective study. *Hepatology* **2012**, *55*, 1922–1930. [[CrossRef](#)]
5. Shawcross, D.L.; Davies, N.A.; Williams, R.; Jalan, R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J. Hepatol.* **2004**, *40*, 247–254. [[CrossRef](#)]
6. Albillos, A.; Martin-Mateos, R.; Van der Merwe, S.; Wiest, R.; Jalan, R.; Alvarez-Mon, M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *19*, 112–134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Tilg, H.; Wilmer, A.; Vogel, W.; Herold, M.; Nolchen, B.; Judmaier, G.; Huber, C. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* **1992**, *103*, 264–274. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Trebicka, J.; Amoros, A.; Pitarch, C.; Titos, E.; Alcaraz-Quiles, J.; Schierwagen, R.; Deulofeu, C.; Fernandez-Gomez, J.; Piano, S.; Caraceni, P.; et al. Addressing Profiles of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 476. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Munoz, L.; Albillos, A.; Nieto, M.; Reyes, E.; Lledo, L.; Monserrat, J.; Sanz, E.; de la Hera, A.; Alvarez-Mon, M. Mesenteric Th1 polarization and monocyte TNF-alpha production: First steps to systemic inflammation in rats with cirrhosis. *Hepatology* **2005**, *42*, 411–419. [[CrossRef](#)]
10. Sun, H.Q.; Zhang, J.Y.; Zhang, H.; Zou, Z.S.; Wang, F.S.; Jia, J.H. Increased Th17 cells contribute to disease progression in patients with HBV-associated liver cirrhosis. *J. Viral Hepat.* **2012**, *19*, 396–403. [[CrossRef](#)]
11. Giron, J.A.; Alvarez-Mon, M.; Menendez-Caro, J.L.; Abreu, L.; Albillos, A.; Manzano, L.; Durantez, A. Increased spontaneous and lymphokine-conditioned IgA and IgG synthesis by B cells from alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* **1992**, *16*, 664–670. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Shah, N.; Mohamed, F.E.; Jover-Cobos, M.; Macnaughtan, J.; Davies, N.; Moreau, R.; Paradis, V.; Moore, K.; Mookerjee, R.; Jalan, R. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int.* **2013**, *33*, 398–409. [[CrossRef](#)]
13. Shawcross, D.L.; Wright, G.; Olde Damink, S.W.; Jalan, R. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* **2007**, *22*, 125–138. [[CrossRef](#)]
14. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J. Hepatol.* **2019**, *70*, 172–193. [[CrossRef](#)]
15. Venu, M.; Martin, E.; Saeian, K.; Gawrieh, S. High prevalence of vitamin A deficiency and vitamin D deficiency in patients evaluated for liver transplantation. *Liver Transpl.* **2013**, *19*, 627–633. [[CrossRef](#)]
16. Miroliaee, A.; Nasiri-Toosi, M.; Khalilzadeh, O.; Esteghamati, A.; Abdollahi, A.; Mazloumi, M. Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: A cross-sectional study. *Hepatol. Int.* **2010**, *4*, 634–640. [[CrossRef](#)]
17. Kitson, M.T.; Roberts, S.K. D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J. Hepatol.* **2012**, *57*, 897–909. [[CrossRef](#)]
18. Anty, R.; Tonohouan, M.; Ferrari-Panaia, P.; Piche, T.; Pariente, A.; Anstee, Q.M.; Gual, P.; Tran, A. Low Levels of 25-Hydroxy Vitamin D are Independently Associated with the Risk of Bacterial Infection in Cirrhotic Patients. *Clin. Transl. Gastroenterol.* **2014**, *5*, e56. [[CrossRef](#)]

19. Paternostro, R.; Wagner, D.; Reiberger, T.; Mandorfer, M.; Schwarzer, R.; Ferlitsch, M.; Trauner, M.; Peck-Radosavljevic, M.; Ferlitsch, A. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis. *Wien. Klin. Wochenschr.* **2017**, *129*, 8–15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Karakis, I.; Pase, M.P.; Beiser, A.; Booth, S.L.; Jacques, P.F.; Rogers, G.; DeCarli, C.; Vasan, R.S.; Wang, T.J.; Himali, J.J.; et al. Association of Serum Vitamin D with the Risk of Incident Dementia and Subclinical Indices of Brain Aging: The Framingham Heart Study. *J. Alzheimer's Dis.* **2016**, *51*, 451–461. [[CrossRef](#)]
21. Buell, J.S.; Dawson-Hughes, B.; Scott, T.M.; Weiner, D.E.; Dallal, G.E.; Qui, W.Q.; Bergethon, P.; Rosenberg, I.H.; Folstein, M.F.; Patz, S.; et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* **2010**, *74*, 18–26. [[CrossRef](#)]
22. Martens, P.J.; Gysemans, C.; Verstuyf, A.; Mathieu, A.C. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients* **2020**, *12*, 1248. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Caprio, M.; Infante, M.; Calanchini, M.; Mammi, C.; Fabbri, A. Vitamin D: Not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskelatal effects. *Eat. Weight. Disord.* **2017**, *22*, 27–41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Vidot, H.; Potter, A.; Cheng, R.; Allman-Farinelli, M.; Shackel, N. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *World J. Hepatol.* **2017**, *9*, 510–518. [[CrossRef](#)]
25. Afifi, M.A.E.; Hussein, A.M.; Rizk, M. Low Serum 25-Hydroxy Vitamin D (25-OHD) and Hepatic Encephalopathy in HCV-Related Liver Cirrhosis. *Int. J. Hepatol.* **2021**, *2021*, 6669527. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Kumar, P.; Chaudhry, S.; Dev, N.; Kumar, R.; Singh, G. Serum 25-hydroxyvitamin D level in patients with chronic liver disease and its correlation with hepatic encephalopathy: A cross-sectional study. *J. Family Med. Prim. Care* **2020**, *9*, 798–803. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Yousif, M.M.; Sadek, A.M.E.M.; Farrag, H.A.; Selim, F.O.; Hamed, E.F.; Salama, R.I. Associated vitamin D deficiency is a risk factor for the complication of HCV-related liver cirrhosis including hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis. *Intern. Emerg. Med.* **2019**, *14*, 753–761. [[CrossRef](#)]
28. Miwa, T.; Hanai, T.; Hirata, S.; Nishimura, K.; Sahashi, Y.; Unome, S.; Imai, K.; Shirakami, Y.; Suetsugu, A.; Takai, K.; et al. Vitamin D deficiency stratifies the risk of covert and overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A retrospective cohort study. *Clin. Nutr. ESPEN* **2024**, *63*, 267–273. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Berger, M.M.; Shenkin, A.; Schweinlin, A.; Amrein, K.; Augsburg, M.; Biesalski, H.K.; Bischoff, S.C.; Casaer, M.P.; Gundogan, K.; Lepp, H.L.; et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin. Nutr.* **2022**, *41*, 1357–1424. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Holick, M.F.; Binkley, N.C.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Gordon, C.M.; Hanley, D.A.; Heaney, R.P.; Murad, M.H.; Weaver, C.M.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 1911–1930. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross, A.C.; Taylor, C.L.; Yaktine, A.L.; Del Valle, H.B. (Eds.) *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2011. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> (accessed on 2 November 2024). [[CrossRef](#)]
32. Garcia-Martinez, R.; Diaz-Ruiz, R.; Millan, J.; Bañares, R. Chronic Liver Failure and Acute-on-Chronic Liver Failure. In *Liver Diseases*; Springer: Cham, Switzerland, 2020; pp. 381–394. [[CrossRef](#)]
33. Cordoba, J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* **2011**, *54*, 1030–1040. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Lezak, M.D.; Howieson, D.B.; Bigler, E.D.; Tranel, D. *Neuropsychological Assessment*, 5th ed.; Oxford University Press: New York, NY, USA, 2012.
35. Diaz, L.B.; Casuso-Holgado, M.J.; Labajos-Manzanares, M.T.; Baron-Lopez, F.J.; Pinero-Pinto, E.; Romero-Galisteo, R.P.; Moreno-Morales, N. Analysis of Fall Risk Factors in an Aging Population Living in Long-Term Care Institutions in SPAIN: A Retrospective Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 7234. [[CrossRef](#)]
36. Lopez-Abente, J.; Bernaldo-de-Quiros, E.; Camino, M.; Gil, N.; Panadero, E.; Campos-Dominguez, M.; Seoane-Reula, E.; Gil-Jaurena, J.M.; Pion, M.; Correa-Rocha, R. Immune dysregulation and Th2 polarization are associated with atopic dermatitis in heart-transplant children: A delicate balance between risk of rejection or atopic symptoms. *Am. J. Transplant.* **2019**, *19*, 1536–1544. [[CrossRef](#)]
37. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* **2022**, *77*, 807–824. [[CrossRef](#)]
38. Balzano, T.; Forteza, J.; Borreda, I.; Molina, P.; Giner, J.; Leone, P.; Urios, A.; Montoliu, C.; Felipo, V. Histological Features of Cerebellar Neuropathology in Patients With Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **2018**, *77*, 837–845. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Ibanez-Samaniego, L.; Rapado-Castro, M.; Cabrero, L.; Navarrete, C.; Garcia-Mulas, S.; Ahumada, A.; Marquez, L.; Perez, M.D.; Rincon, D.; Banares, R.; et al. Hepatitis C eradication improves cognitive function in patients with or without cirrhosis: A prospective real-life study. *Eur. J. Neurol.* **2022**, *29*, 400–412. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Seo, S.W.; Gottesman, R.F.; Clark, J.M.; Hernaez, R.; Chang, Y.; Kim, C.; Ha, K.H.; Guallar, E.; Lazo, M. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults. *Neurology* **2016**, *86*, 1136–1142. [[CrossRef](#)]

41. Garcia-Martinez, R.; Rovira, A.; Alonso, J.; Jacas, C.; Simón-Talero, M.; Chavarria, L.; Vargas, V.; Córdoba, J. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl.* **2011**, *17*, 38–46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Weissenborn, K. Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy—Impact of Comorbid Conditions. *J. Clin. Exp. Hepatol.* **2019**, *9*, 109–111. [[CrossRef](#)]
43. Plauth, M.; Cabre, E.; Riggio, O.; Assis-Camilo, M.; Pirlich, M.; Kondrup, J.; Ferenci, P.; Holm, E.; Vom Dahl, S.; Muller, M.J.; et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin. Nutr.* **2006**, *25*, 285–294. [[CrossRef](#)]
44. Lima, T.S. Beyond an inflammatory mediator: Interleukin-1 in neurophysiology. *Exp Physiol.* **2023**, *108*, 917–924. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Becher, B.; Spath, S.; Goverman, J. Cytokine networks in neuroinflammation. *Nat. Rev. Immunol.* **2017**, *17*, 49–59. [[CrossRef](#)]
46. Zhu, Q.; Wan, L.; Huang, H.; Liao, Z. IL-1beta, the first piece to the puzzle of sepsis-related cognitive impairment? *Front. Neurosci.* **2024**, *18*, 1370406. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Lopez-Rodriguez, A.B.; Hennessy, E.; Murray, C.L.; Nazmi, A.; Delaney, H.J.; Healy, D.; Fagan, S.G.; Rooney, M.; Stewart, E.; Lewis, A.; et al. Acute systemic inflammation exacerbates neuroinflammation in Alzheimer’s disease: IL-1beta drives amplified responses in primed astrocytes and neuronal network dysfunction. *Alzheimer’s Dement.* **2021**, *17*, 1735–1755. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Herrera, G.; Calfa, G.; Schioth, H.B.; Lasaga, M.; Scimonelli, T. Memory consolidation impairment induced by Interleukin-1beta is associated with changes in hippocampal structural plasticity. *Behav. Brain Res.* **2019**, *370*, 111969. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Etgen, T.; Sander, D.; Bickel, H.; Sander, K.; Forstl, H. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2012**, *33*, 297–305. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Huang, Z.B.; Sheng, G.Q. Interleukin-1beta with learning and memory. *Neurosci. Bull.* **2010**, *26*, 455–468. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Fassio, A.; Gatti, D.; Rossini, M.; Bertelle, D.; Bixio, R.; Viapiana, O.; Milleri, S.; Benini, C.; Pistillo, F.; Zanetti, G.; et al. Effects on Serum Inflammatory Cytokines of Cholecalciferol Supplementation in Healthy Subjects with Vitamin D Deficiency. *Nutrients* **2022**, *14*, 4823. [[CrossRef](#)]
52. Eyles, D.W.; Smith, S.; Kinobe, R.; Hewison, M.; McGrath, J.J. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J. Chem. Neuroanat.* **2005**, *29*, 21–30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition. 2008. Available online: <https://doi.org/10.1037/t15169-000> (accessed on 2 November 2024).
54. Available online: <https://www.pearsonassessments.com/professional-assessments/products/spanish-assessments-english.html> (accessed on 2 November 2024).
55. Gómez, M.R.; Córdoba, J.; Jover, R.; del Olmo, J.; Fernández, A.; Flavià, M.; Compañy, L.; Poveda, M.J.; Felipo, V. Tablas de normalidad de la población española para los tests psicométricos utilizados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. *Med. Clin.* **2006**, *127*, 246–249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Stroop, J.R. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol. Gen.* **1992**, *121*, 15–23. [[CrossRef](#)]
57. Golden, C.J. *Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses*; Skoelting: Chicago, IL, USA, 1978; pp. 1–32.
58. Rognoni, T.; Casals-Coll, M.; Sánchez-Benavides, G.; Quintana, M.; Manero, R.M.; Calvo, L.; Palomo, R.; Aranciva, F.; Tamayo, F.; Peña-Casanova, J. Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas Stroop Color-Word Interference Test y Tower of London-Drexel University. *Neurología* **2013**, *28*, 73–80. [[CrossRef](#)]
59. Peña-Casanova, J.; Quiñones-Úbeda, S.; Gramunt-Fombuena, N.; Quintana, M.; Aguilar, M.; Molinuevo, J.L.; Serradell, M.; Robles, A.; Barquero, M.S.; Payno, M.; et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Stroop Color-Word Interference Test and the Tower of London-Drexel. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2009**, *24*, 413–429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Brandt, J. The hopkins verbal learning test: Development of a new memory test with six equivalent forms. *Clin. Neuropsychol.* **1991**, *5*, 125–142. [[CrossRef](#)]
61. Sáez-Atxukarro, O.; Pino, R.D.; Peña, J.; Schretlen, D.J.; Ibarretxe-Bilbao, N.; Ojeda, N. Test de aprendizaje verbal de Hopkins revisado: Normalización y estandarización de la prueba en población española. *Rev. Neurol.* **2021**, *72*, 35–42. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



Article

Treatment of Vitamin D Deficiency in Decompensated Patients with Cirrhosis Is Associated with Improvement in Frailty

Raquel Díaz-Ruiz ^{1,2,†}, Maria Poca ^{3,†}, Eva Román ^{3,4}, Berta Cuyàs ³, Irene Bañares ², Ángela Morales ⁵, Elvira Hernández Martínez-Esparza ⁴, Rocío Panadero ^{2,6}, Cristina Velasco ⁵, Marta Rapado-Castro ^{2,6,7}, Irene Bretón ⁵, Rafael Bañares ^{1,2}, German Soriano ^{3,*} and Rita García-Martínez ^{2,8,*}

- ¹ Department of Gastroenterology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, CIBERehd, 28007 Madrid, Spain; diaz.ruiz.r@gmail.com (R.D.-R.); rbanares@ucm.es (R.B.)
- ² Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), 28007 Madrid, Spain; banares.irene@googlemail.com (I.B.); r.panaderogomez@gmail.com (R.P.); mrapado@iisgm.com (M.R.-C.)
- ³ Department of Gastroenterology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut de Recerca Sant Pau (IR Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, 08025 Barcelona, Spain; mpoca@santpau.cat (M.P.); eroman@santpau.cat (E.R.); bcuyas@santpau.cat (B.C.)
- ⁴ University Nursing School EUI-Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, 08025 Barcelona, Spain; ehernandezma@santpau.cat
- ⁵ Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, 28007 Madrid, Spain; apmoralesc@gmail.com (Á.M.); cvelascog@salud.madrid.org (C.V.); irenebretón@gmail.com (I.B.)
- ⁶ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Mental Health, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERSAM, ISCIII, School of Medicine, Universidad Complutense, 28007 Madrid, Spain
- ⁷ Department of Psychiatry, The University of Melbourne, Melbourne, VIC 3010, Australia
- ⁸ Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, CIBERehd, 28007 Madrid, Spain
- * Correspondence: gsoriano@santpau.cat (G.S.); rita.garcia.martinez@gmail.com (R.G.-M.); Tel.: +34-915868000 (R.G.-M.)
- † These authors contributed equally to this work.



Academic Editor: Antoni Torres

Received: 18 December 2024

Revised: 17 February 2025

Accepted: 10 March 2025

Published: 13 March 2025

Citation: Díaz-Ruiz, R.; Poca, M.; Román, E.; Cuyàs, B.; Bañares, L.; Morales, Á.; Hernández Martínez-Esparza, E.; Panadero, R.; Velasco, C.; Rapado-Castro, M.; et al. Treatment of Vitamin D Deficiency in Decompensated Patients with Cirrhosis Is Associated with Improvement in Frailty. *Med. Sci.* **2025**, *13*, 30. <https://doi.org/10.3390/medsci13010030>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background/aim: Frailty is increasingly recognized as a relevant prognostic factor in patients with cirrhosis, regardless of liver failure. Vitamin D deficiency is frequent in these patients and has been related to frailty and sarcopenia, but the impact of its supplementation on frailty in cirrhosis is unknown. The aim was to evaluate the effect of vitamin D supplementation on frailty in patients with decompensated cirrhosis and vitamin D deficiency or insufficiency. **Methods:** We included patients with cirrhosis who had vitamin D deficiency or insufficiency following their hospitalization for acute decompensation. Vitamin D was supplemented according to current recommendations, as were other micronutrients if necessary. Patients were followed for one year to evaluate changes at 6 and 12 months in frailty (Fried frailty index), health-related quality of life (SF-36, CLDQ) and mood (HADS). Body composition was assessed by DXA at baseline and at 12 months. **Results:** We included 39 patients, 27 of whom reached the 6-month follow-up. Serum vitamin D increased at 6 and 12 months ($p < 0.001$ compared to baseline). Fried frailty index improved at the 6-month visit ($p = 0.004$), and handgrip strength improved at 6 ($p = 0.001$) and 12 ($p = 0.002$) months, similarly in women and men. At 12 months, we observed an increase in body mass index, right arm lean mass and total fat mass. **Conclusions:** A multifactorial nutritional intervention, especially vitamin D supplementation after discharge in decompensated, vitamin D-deficient patients with cirrhosis, was associated with an improvement in frailty, muscular strength and lean muscle mass. However, the increase in fat mass strengthens the recommendation for diet, exercise and weight supervision.

Keywords: human; cirrhosis; frailty; sarcopenia; vitamin D

1. Introduction

Frailty is increasingly recognized as a relevant prognostic factor in patients with cirrhosis, independently of the degree of liver failure as measured by conventional scoring systems such as Child–Pugh or MELD [1–3]. A mainstay component of the frailty syndrome in cirrhosis is sarcopenia, defined as a loss of muscle function and mass, but the concept of frailty is multidimensional and multifactorial [1–3]. Many factors are known to contribute to frailty in these patients, including vitamin deficits, especially vitamin D [4].

Vitamin D has gained interest in recent decades because of its pleiotropic extraskeletal functions [5], such as muscle function [6]. Its deficiency is a relevant finding in several diseases, including cardiovascular diseases [7], HIV infection [8], chronic hepatitis B [9] and sepsis-associated acute kidney injury [10]. In patients with cirrhosis, vitamin D hypovitaminosis has been associated with sarcopenia [4] and frailty [3]. The effect of vitamin D supplementation on muscle mass and strength has been evaluated in a previous study [11], but to our knowledge, the impact of vitamin D supplementation on frailty in patients with cirrhosis has not been specifically addressed.

The aim of this study was to assess the impact of vitamin D supplementation on frailty and body composition in vitamin D-deficient subjects with decompensated cirrhosis.

2. Materials and Methods

2.1. Design

This observational prospective study was performed in patients with cirrhosis and vitamin D deficiency who were discharged after hospitalization for decompensation at two tertiary hospitals in Spain (Hospital General Universitario Gregorio Marañón [HGUGM], Madrid and Hospital de la Santa Creu i Sant Pau [HSCSP], Barcelona). HGUGM performs liver transplants, but HSCSP does not. Consecutive patients discharged from the Hepatology Unit at either hospital between September 2017 and January 2020 were assessed before initiating vitamin D supplementation and at 6 and 12 months after enrolment.

2.2. Patients

Patients aged over 18 years and discharged after hospitalization for decompensated cirrhosis in the previous 6 weeks were screened for participation in the study. Exclusion criteria were: (i) human immunodeficiency virus infection; (ii) hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria; (iii) comorbidities with life expectancy < 6 months; (iv) vitamin D supplementation at inclusion; (v) contraindication for vitamin D supplementation; (vi) neurological or musculoskeletal conditions that did not allow assessment; (vii) previous liver transplantation; (viii) recent (last 6 months) harmful use of alcohol (men > 40 g/d, women > 20 g/d); (ix) cholestatic liver disease such as primary biliary cholangitis or primary sclerosing cholangitis in order to avoid the contribution of impaired absorption of vitamin D by cholestasis; (x) hepatitis C antiviral therapy within the last 6 months; (xi) MELD > 30 at inclusion; and (xii) immunosuppressive therapy to avoid its potential effect on frailty and bone loss. A history of liver disease, complications of cirrhosis, comorbidities and medical treatment were recorded at baseline and during follow-up.

2.3. Treatment

All participants were evaluated following standard procedures. Vitamin D status was determined by measuring plasma levels of 25OHD in accordance with the local labora-

tory procedure. Patients with insufficiency (25OHD 20–30 ng/mL or 50–75 nmol/L) or deficiency (25OHD < 20 ng/mL or <50 nmol/L) were prescribed vitamin D supplements according to local guidelines available at the time of inclusion in the study, and supervised by the nutritionists. Briefly, patients with an insufficiency received 16,000 UI every two weeks, and those with a deficiency received 16,000 UI every week—all of them with regular controls and adjustments [12,13] (Supplementary Table S1). If any other nutritional deficits were detected, they were also supplemented by the physician in charge.

2.4. Anthropometric Assessments

We determined weight, height, body mass index and right arm measurements. Measurements in the arm consisted of mid-arm circumference and triceps skinfold thickness, both used to calculate mid-arm muscle circumference [14] and to estimate muscle mass and fat mass.

2.5. Frailty

Frailty was assessed according to the five criteria of the Fried frailty index (unintentional weight loss, reduced handgrip strength, slow walking speed, self-reported exhaustion and low physical activity). Patients were considered frail if they met ≥ 3 criteria and non-frail if they met 0–2 criteria (including pre-frail 1–2 criteria and robust 0 criteria) [3,15].

The Braden scale was used to evaluate pressure ulcer risk, and it was included as a complementary evaluation of frailty. This scale includes six domains: sensory perception, activity, mobility, moisture, nutrition, friction and shear. Higher scores imply lower risk [16].

We used the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) to calculate the percentage risk at 10 years of osteoporotic fracture and hip fracture on the basis of demographic and clinical characteristics of patients and femoral neck bone mineral density [17]. The Tinetti scale was used to evaluate balance, gait and the risk of falls. Higher scores indicate lower risk of fall [18].

2.6. Incidence of Falls and Other Clinical Events

Falls were assessed retrospectively and prospectively at each visit during the study using a previously described specific questionnaire and a review of clinical records [19]. The mean number of falls per month was calculated for the previous year and during follow-up. We also recorded hospitalizations, mortality and the need for liver transplantation during follow-up.

2.7. Handgrip Muscular Strength

Handgrip strength was evaluated using a dynamometer (KERN MAP-BA-s-0910) following the manufacturer's instructions. We calculated the mean of three consecutive measurements. Values below 27 kg in men and 16 kg in women were used for the diagnosis of sarcopenia [20].

2.8. Body Composition by Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)

Body composition analysis was performed at baseline and 12 months by DXA with an iDXA scanner, GE Healthcare (Madison, WI, USA) in HGUGM and a Hologic Discovery DXA system (Hologic, Bedford, MA, USA) in HSCSP. The coefficient of variation was 1%. Scan acquisition and analysis were performed blindly by certified and experienced technicians in accordance with ISCD standards (<https://iscd.org/>, accessed on 1 January 2017). To avoid the potential confounding effect of leg oedema, we estimated the appendicular lean mass using only the lean mass of the arms.

2.9. Health-Related Quality of Life (HRQoL) and Mood: SF-36, CLDQ and HADS

The Medical Outcomes Short Form (SF-36) questionnaire was administered to patients to evaluate HRQoL. This test has 36 items that cover eight domains. The eight domains can be grouped into two measures: the Physical Component Score (including physical functioning, role-limitation physical, bodily pain and general health) and the Mental Component Score (vitality, social functioning, role-limitation emotional and mental health). Higher scores indicate better HRQoL, and the SF-36 has been validated for the Spanish population [21].

The Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) was also used to measure HRQoL. This tool includes 29 items distributed into six domains: fatigue, emotional function, worry, activity, abdominal symptoms and systemic symptoms. Each domain score is the mean of the items contained, and the overall score is the mean of all domains. Higher scores indicate better HRQoL, and CLDQ has also been validated for the Spanish population [22].

The Hospital Depression and Anxiety Scale (HADS) was used to evaluate mood in two subscales: depression and anxiety. Higher values indicate higher levels of depression or anxiety [23].

2.10. Analytical Determinations

A battery of analytical determinations, including parameters of nutrition, vitamins and oligoelements was performed at baseline, 6 months and 12 months.

2.11. Statistical Analysis

Results are expressed as the number of patients, percentages and median (inter-quartile range) or mean \pm SEM. A Chi-square test or the Fisher exact test was used to analyse differences between categorical variables. The Student's *t*-test or the Mann–Whitney test was used to compare continuous variables at baseline. Depending on the variable distribution, parametric or non-parametric tests were applied to study the changes in the variables using the paired Student's *t*-test or the Wilcoxon test. The normality of continuous variables was evaluated using the Shapiro–Wilk test. Pearson's or Spearman's correlation coefficient test was applied to study correlations between variables. The Jonckheere–Terpstra test was applied to evaluate the association between quantitative variables organized in ordinal categories. A two-sided *p*-value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows (version 29.0.1.1; IBM Corp, Armonk, NY, USA).

3. Results

During the inclusion period, 403 patients were evaluated, and those meeting the inclusion criteria were invited to participate. A total of 364 were not eligible, and 39 were finally included (Figure 1).

Twenty-seven patients completed the 6-month evaluation (HGUGM = 14, HSCSP = 13) and were included in the analysis. Twenty-two patients completed the 12-month evaluation. Table 1 shows the characteristics of patients at inclusion. All patients presented vitamin D insufficiency (30%) or deficiency (70%). Patients from the HGUGM were younger and had more advanced liver insufficiency and lower right arm skinfold than patients from the HSCSP, probably because the HGUGM performs liver transplantation while HSCSP does not and refers candidates to liver transplantation to other centres. Patients from the HSCSP had higher FRAX scores, lower HADS depression and lower vitamin D levels than patients from HGUGM, probably because the patients were older in HSCSP. We did not find a correlation between the Fried frailty index or handgrip strength and vitamin D levels

at baseline. The Fried frailty index, handgrip strength and vitamin D levels do not correlate with the liver function tests at baseline.

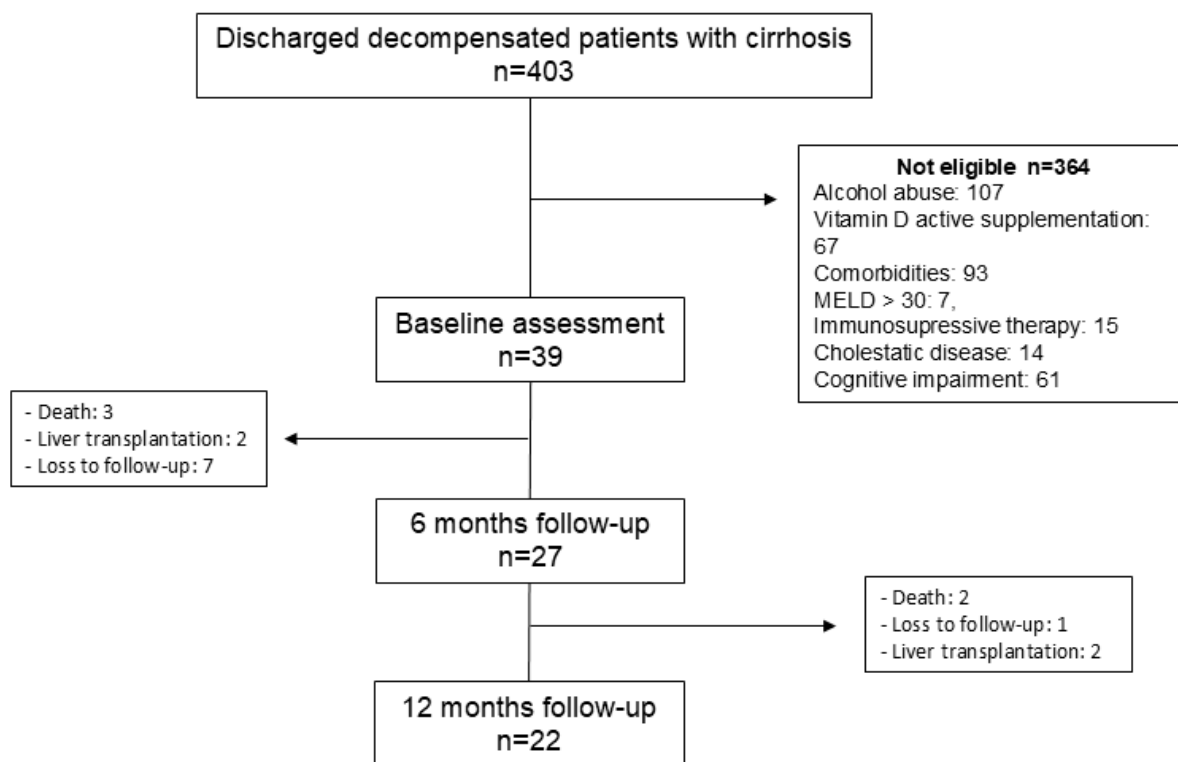


Figure 1. Flowchart of the study.

Table 1. Clinical and analytical characteristics of all patients and patients separated according to the centre of enrolment. Data are expressed as numbers, percentages and median (IQR). *p*-values in bold indicate statistically significant differences.

	All Patients n = 27	HGUGM n = 14	HSCSP n = 13	<i>p</i> -Value
Age (yr)	62 (55–72)	58 (51.5–64.7)	67 (56.5–76.5)	0.02
Gender (male; n, %)	22 (81.5%)	12 (85%)	10 (77%)	0.56
BMI (kg/m ²)	28.7 (24.7–30.1)	28.6 (26.2–29.6)	28.7 (24.5–30.8)	0.59
Comorbidity (Charlson score)	6 (5–7)	6 (4.7–7.2)	6 (5–7)	0.72
Treatments				
Antidepressants (n, %)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0.29
Benzodiazepines (n, %)	2 (7.4%)	0 (0%)	2 (15.4%)	0.12
Opioids (n, %)	1 (3.7%)	0 (0%)	1 (7.7%)	0.20
Diuretics (n, %)	19 (70.4%)	9 (64.3%)	10 (77%)	0.47
Beta-blockers (n, %)	16 (59.2%)	7 (50%)	9 (69%)	0.31
Non-absorbable disaccharides (n, %)	13 (48.1%)	6 (42.8%)	7 (53.8%)	0.70
Rifaximin (n, %)	5 (18.5%)	4 (28.6%)	1 (7.7%)	0.32

Table 1. Cont.

	All Patients n = 27	HGUGM n = 14	HSCSP n = 13	p-Value
Characteristics of cirrhosis				
Alcohol aetiology (n, %)	9 (33.3%)	4 (28.6%)	5 (38.5%)	0.90
Child–Pugh score	7 (6–8)	7 (6–8.2)	7 (6–7)	0.17
Child–Pugh A/B/C (n, %)	9 (33%)/16 (59%)/2 (8%)	4 (29%)/8 (57%)/2 (14%)	5 (38%)/8 (62%)/0	0.15
MELD score	11 (9–14)	13 (10.7–17.5)	9 (7–11)	<0.001
Oesophageal varices (n, %)	21 (77.8%)	11 (78.6%)	10 (77%)	0.91
Hepatocellular carcinoma (n, %)	4 (14.8%)	3 (21.4%)	1 (7.7%)	0.31
Previous ascites (n, %)	24 (88.9%)	14 (100%)	10 (77%)	0.05
Previous variceal bleeding (n, %)	12 (44.4%)	7 (50%)	5 (38.5%)	0.54
Previous overt hepatic encephalopathy (n, %)	9 (33.3%)	6 (42.9%)	3 (23%)	0.27
Previous infection last year (n, %)	12 (44.4%)	9 (64%)	3 (23%)	0.054
Previous SBP (n, %)	7 (25.9%)	5 (36%)	2 (15.4%)	0.22
Parameters of frailty and body composition				
Fried frailty index	1 (1–3)	2 (1–3)	1 (0–3)	0.09
Handgrip strength (kg)	24.4 (19.1–0.5)	25.4 (22.6–30.8)	23.9 (16.6–27.2)	0.32
Previous falls/fractures (n, %) (previous year)	11 (41%)/2 (7.4%)	5 (36%)/1 (7.1%)	6 (46%)/1 (7.7%)	0.70/1.00
FRAX risk of osteoporotic fracture at 10 years (%)	3.7 (1.9–6.4)	1.9 (1.7–3.7)	5.4 (3.5–8.4)	0.004
FRAX risk of hip fracture at 10 years (%)	1.3 (0.3–2.3)	0.4 (0.2–1.6)	2 (0.6–3.1)	0.03
Right arm circumference (cm)	30 (25.7–32.4)	30.2 (25.8–32.2)	30 (24.5–33.5)	0.89
Right arm skinfold (mm)	1.4 (1.0–1.9)	1.1 (0.8–1.6)	1.6 (1.2–3.0)	0.02
Tinetti total score	27 (26–28)	27 (26.5–27.5)	28 (25.5–28)	0.45
Braden score	22 (22–23)	22 (21.7–23)	22 (22–23)	0.98
HADS anxiety score	5 (1–7)	5.5 (2.7–9)	2 (2–6.5)	0.10
HADS depression score	5 (2–8)	7 (4.7–9.2)	2 (0.5–5)	0.001
Analytical parameters				
INR	1.26 (1.18–1.45)	1.38 (1.21–1.58)	1.25 (1.12–1.27)	0.006
Bilirubin (mg/dL)	1.54 (1.27–2.40)	2 (1.07–3.4)	1.44 (1.33–1.55)	0.08
Albumin (g/L)	33.1 (30.2–39)	35.5 (28.7–40.5)	32 (31.5–35.4)	0.37
Sodium (mmol/L)	138 (136–140)	138 (135–141)	138 (136–139)	0.54
Creatinine (mg/dL)	0.81 (0.72–1.00)	0.87 (0.72–1.15)	0.78 (0.72–0.88)	0.20
25OH Vitamin D (ng/mL)	12.7 (8.8–21)	16.2 (12.4–24.9)	8.9 (5.5–12.2)	0.046

BMI—body mass index; MELD—Model for End-stage Liver Disease; FRAX—Fracture Risk Assessment Tool; HADS—Hospital Anxiety and Depression Scale.

During follow-up, 5 of the 39 patients (12.8%) died, 11 (28.2%) required a total of 15 readmissions for decompensation of cirrhosis, 4 (10.2%) were transplanted and 8 (20.5%) dropped out. The causes of readmission were hepatic encephalopathy in 6 episodes, ascites in 5, hepatic encephalopathy and ascites in 3 and ascites and hepatorenal syndrome in one. One patient developed a de novo hepatocellular carcinoma. Seven patients (25.9%) presented falls during follow-up and two had fractures. The number of falls per patient/month during the previous year was 0.098 ± 0.047 , and during the prospective follow-up, it was 0.043 ± 0.014 , $p = 0.56$. Supplementary Table S2 shows supplementation of micronutrients other than vitamin D. Vitamin A was the most frequently supplemented (44.4% of patients at baseline, 59.3% at 6 months and 72.7% at 12 months), followed by iron and folic acid (22.2% and 14.8% at 6 months, respectively).

3.1. Frailty

Table 2 and Figure 2 show the changes in the parameters of frailty during the study. We observed an improvement in the Fried frailty index at 6-month visits, especially in men and frail patients. The nutrition domain of the Braden scale increased, reaching statistical significance at 12 months.

Table 2. Evolution of the degree of frailty assessed by the Fried frailty index, handgrip strength, FRAX, Tinetti score, Braden scale, mood (HADS) and HRQoL (SF-36 and CLDQ) during the study. Data are expressed as number of patients and percentages or median (IQR). Numbers in bold indicate statistically significant differences.

	Baseline n = 27	6 Months n = 27	12 Months n = 22
Robust/prefrail/frail (n, %)	6 (22%)/12 (44%)/9 (33%)	14 (52%)/10 (37%)/3 (11%) ¹	6 (27%)/10 (45%)/5 (23%)*
Handgrip strength (kg)	24.4 (19.1–30.4)	28.4 (20.6–33.8) ²	28.3 (23–33) ³
FRAX risk of osteoporotic fracture at 10 years (%)	3.7 (1.9–6.4)	-	3.3 (1.8–6.6)
FRAX risk of hip fracture at 10 years (%)	1.3 (0.3–2.3)	-	1.0 (0.2–2.6)
Tinetti total score	27 (26–28)	28 (26.5–28)	27.5 (22–28)
Braden scale total	22 (22–23)	22 (22–23)	23 (21–23)
- Braden scale nutrition	3 (3–4)	4 (3–4)	4 (4–4) ⁴
HADS anxiety			
- all patients (n = 27)	5 (1–7)	3 (1–6)	3 (1–7)
- frail patients (n = 9)	7 (3.5–11)	3 (1–5.5) ⁵	7 (3–9)
HADS depression	5 (2–8)	3 (0–6)	3 (0.7–5)
SF-36 physical component	42.1 (34.5–47.5)	40.5 (32.1–52.9)	46.1 (35.8–55.7)
SF-36 mental component			
- all patients	50.1 (41.5–54.7)	50.2 (43.5–56.3)	53.3 (46.1–58.7)
- frail and prefrail patients (n = 21)	45.3 (35.53.6)	48.7 (40.6–53.2) ⁶	51 (39–58.3)
CLDQ	5.03 (4.31–5.86)	4.93 (4.17–6.15)	5.24 (4.20–6.01)

FRAX—Fracture Risk Assessment Tool; HADS—Hospital Anxiety and Depression Scale; SF-36—Short Form Health Survey 36; CLDQ—Chronic Liver Disease Questionnaire. * Fried Frailty Index not available in one patient. ¹ $p = 0.04$, ² $p = 0.001$, ³ $p = 0.002$; ⁴ $p = 0.02$, ⁵ $p = 0.01$; ⁶ $p = 0.02$ with respect to baseline. p NS in the remaining comparisons.

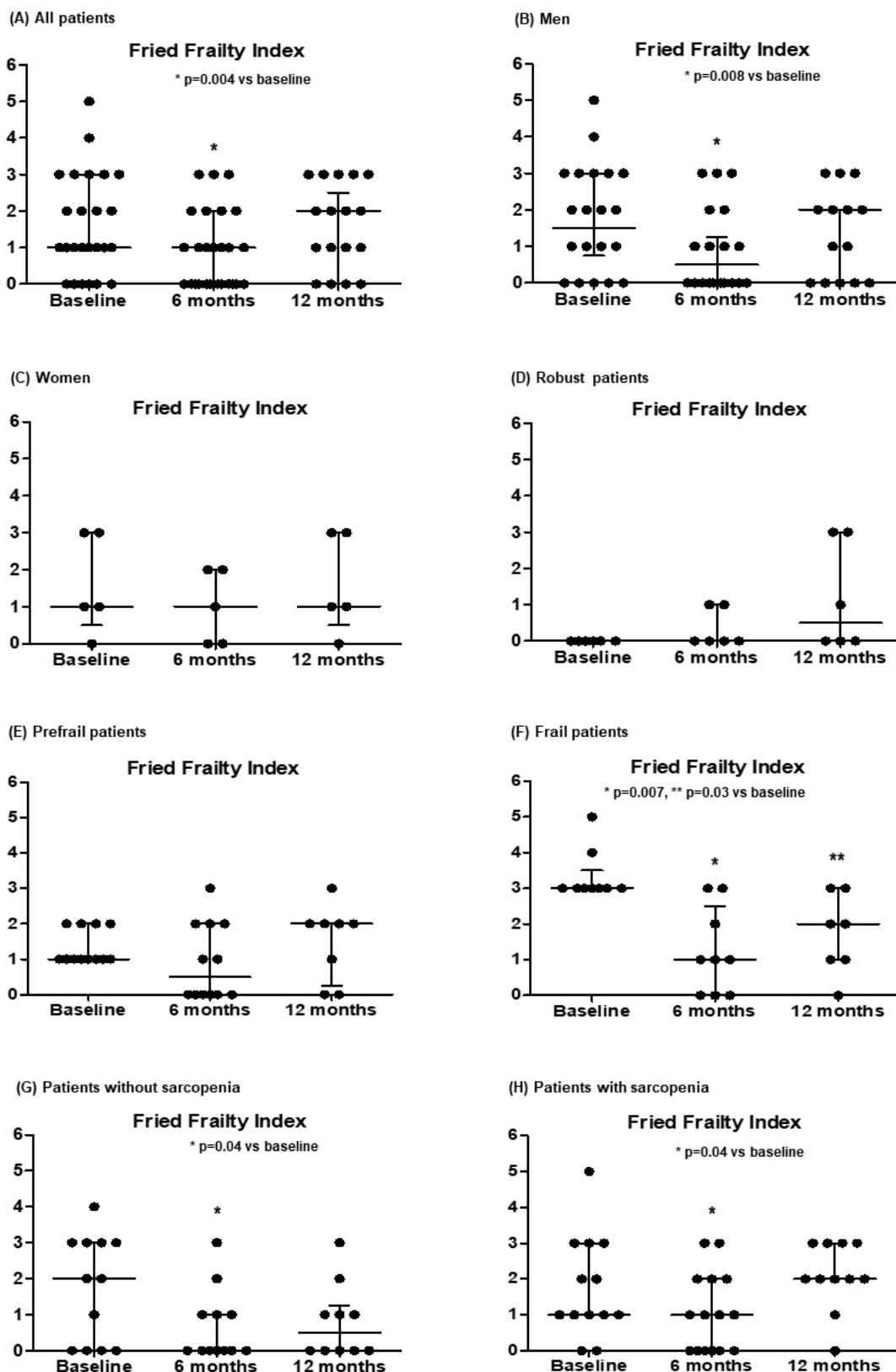


Figure 2. Evolution in the Fried frailty index in all patients (A) and separated according to sex (B,C), the degree of frailty (D–F) and the presence of sarcopenia (defined by a handgrip strength < 27 kg in men or <16 kg in women) (G,H) at baseline. Data are expressed as median and IQR.

3.2. Handgrip Muscular Strength

Table 2 and Figure 3 show the handgrip strength measures during the study. It improved significantly at 6 and 12 months, similarly in men and women, and especially in prefrail and frail patients and patients with sarcopenia.

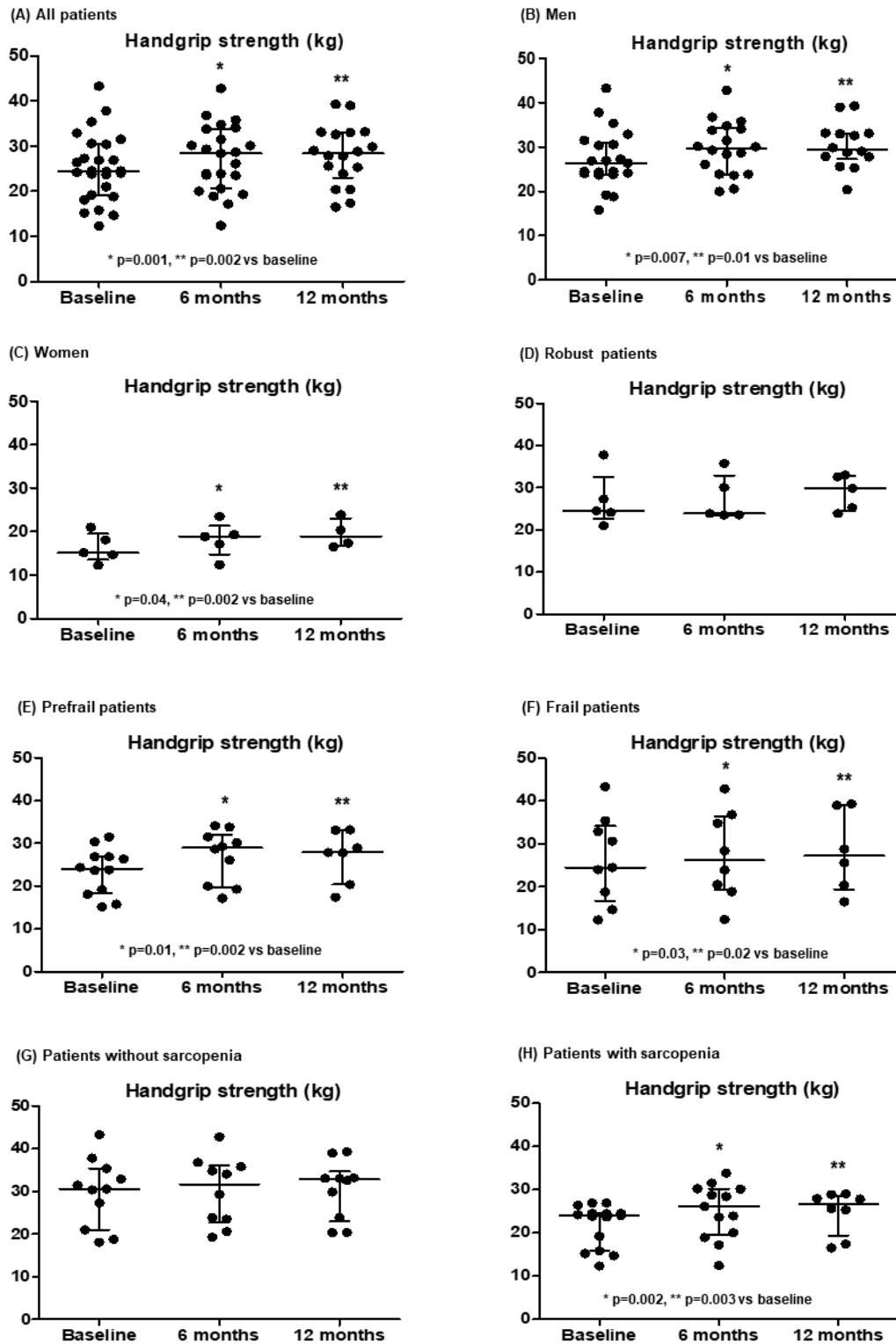


Figure 3. Evolution in the handgrip strength in all patients (A) and separated according to sex (B,C), the degree of frailty (D–F) and the presence of sarcopenia (defined by a handgrip strength < 27 kg in men or < 16 kg in women) (G,H) at baseline. Results are expressed as median and IQR.

3.3. Mood and HRQoL

Regarding mood and HRQoL, we observed an improvement in HADS anxiety, reaching statistical significance in frail patients at 6 months and in the mental component of the SF-36 questionnaire in frail and prefrail patients at 6 months.

3.4. Analytical Parameters

Regarding analytical parameters (Table 3), the main changes were an increase in haemoglobin, prealbumin, HDL cholesterol, vitamin D, vitamin A and folate, and a decrease in platelet count and parathyroid hormone. We did not observe significant changes in the liver function tests during the study. INR was the only liver function test whose change correlated with the change in the Fried frailty index or the change in the handgrip strength ($r = 0.48, p = 0.03$, and $r = -0.50, p = 0.04$, respectively, at 12 months). The change in vitamin D levels did not correlate with the change in any liver function test.

Table 3. Evolution of the analytical parameters during the study. Data are expressed as numbers, percentages or median (IQR). Numbers in bold indicate statistically significant differences.

	Baseline n = 27	6 Months n = 27	12 Months n = 22
Haemoglobin (g/dL)	12.1 (9.9–13)	13.3 (10.4–14.6) ¹	13.4 (10.8–14)
Platelets (1×10^9 /L)	85 (68–96)	83 (59–106)	72 (60.5–85) ²
Creatinine (mg/dL)	0.81 (0.72–1.00)	0.90 (0.75–1.12)	0.81 (0.73–1.05)
Sodium (mmol/L)	138 (136–140)	138 (136–141)	137 (135–140)
AST (U/L)	37 (29–48)	38 (31–55)	40 (31–64.5)
ALT (U/L)	25 (18–33)	33 (20–43)	28 (21–50.5)
ALP (U/L)	93 (50–195)	105 (49–251)	111 (66–199)
GGT (U/L)	134 (121–172)	140 (112–195)	130 (106–173)
INR	1.26 (1.18–1.45)	1.30 (1.14–1.42)	1.30 (1.20–1.48)
Bilirubin (mg/dL)	1.54 (1.27–2.40)	1.57 (1.00–2.40)	1.69 (1.11–2.81)
Albumin (g/L)	33.1 (30.2–39)	35.9 (30.3–40)	37.9 (31.9–39.1)
Child–Pugh score	7 (6–8)	7 (6–7)	7 (5–7.5)
Child–Pugh class A/B/C (%)	9 (33%)/16 (59%)/2 (8%)	13 (48%)/11 (41%)/3 (11%)	10 (45%)/9 (41%)/3 (14%)
MELD score	11 (9–14)	11 (9–14)	12 (10–15)
Prealbumin (mg/dL)	8.0 (6.0–11.0)	10.0 (8.0–13.2) ³	11.0 (9.0–14.0) ³
Triglycerides (mg/dL)	83.2 (61.1–114)	85 (69.8–123.2)	75.7 (66.5–178)
Cholesterol (mg/dL)	132 (92.5–153)	164.5 (119.5–182.8) ⁴	154.3 (123.6–175.2) ³
LDL cholesterol (mg/dL)	68 (44–98)	86.2 (61.2–110.2)	82.7 (66.9–98)
HDL cholesterol (mg/dL)	36.4 (24.4–45)	47.4 (36.6–56.2) ⁵	48 (32–61.5) ⁶
Magnesium (mg/dL)	1.8 (1.6–1.9)	1.8 (1.7–1.9)	1.8 (1.6–1.9)
Zinc (μ g/L)	53.0 (45.8–66.0)	66.4 (53.0–75.1) ⁴	61.6 (44.6–68.6)
Copper (μ g/L)	86 (78–100)	82 (66–102)	85 (69–98)

Table 3. Cont.

	Baseline n = 27	6 Months n = 27	12 Months n = 22
Ferritin (µg/L)	127 (38–272)	89 (29–313)	83 (44–177)
Calcium (mg/dL)	8.9 (8.6–9.6)	8.9 (8.7–9.4)	9.2 (8.9–9.5)
Phosphate (mg/dL)	3.4 (2.7–3.5)	3.4 (3.0–3.7)	3.2 (2.5–3.6)
25OH Vitamin D (ng/mL)	12.7 (8.8–21)	37.2 (18.6–55.4)⁵	44.5 (28.3–59.1)⁵
Vitamin D:			
Sufficient	0 (0%)	17 (63%)	15 (68%)
Insufficient	8 (30%)	4 (15%)	5 (23%)
Deficient (n, %)	19 (70%)	6 (22%)⁵	2 (9%)⁵
Parathyroid hormone (ng/L)	32.5 (28.3–53.0)	28.8 (17.0–51.8)	25.1 (21.1–34.8)⁷
Vitamin A (µg/dL)	14 (10–22)	24 (17–29)⁸	23 (18–33)⁹
Vitamin E (µg/dL)	1102 (836–1387)	1148 (951–1319)	1038 (858–1537)
Vitamin B12 (ng/L)	677 (450–883)	634 (419–1221)	412 (337–721)
Folate (µg/L)	9.2 (6.6–16.1)	12.7 (8.2–21.9)¹⁰	15.2 (10.0–19.1)³

MELD—Model for End-stage Liver Disease. ¹ $p = 0.03$; ² $p = 0.01$; ³ $p = 0.01$; ⁴ $p = 0.04$; ⁵ $p < 0.001$; ⁶ $p = 0.005$, ⁷ $p = 0.03$; ⁸ $p = 0.009$; ⁹ $p = 0.007$; ¹⁰ $p = 0.02$ with respect to baseline.

3.5. Body Composition

Table 4 shows the changes in body composition. Patients presented an increase in body mass index, right arm skinfold, lean right arm and body fat. Men with lower vitamin D levels at baseline showed a lower baseline right arm lean mass (Jonckheere-Terpstra $p = 0.048$) and a trend to a greater improvement in right arm lean mass at 12 months (Jonckheere-Terpstra $p = 0.056$). The increase in body mass index correlated with both the increase in total body fat ($r = 0.537$, $p = 0.018$) and the increase in total lean mass ($r = 0.678$, $p = 0.002$).

To appraise the potential contribution of spontaneous recovery after hospitalisation in the improvement of frailty and handgrip strength, we compared the change in these parameters between patients who required rehospitalisation during the 12 months of follow-up ($n = 9$) and those who did not ($n = 13$). We did not find significant differences between these two subgroups. The change in the Fried frailty index at 6 months was -0.60 ± 0.40 vs. -1.06 ± 0.31 , and at 12 months, it was -0.12 ± 0.66 vs. -0.07 ± 0.46 ; the change in handgrip strength at 6 months was 2.96 ± 0.90 vs. 1.72 ± 0.77 kg, and at 12 months it was 3.37 ± 0.99 vs. 1.79 ± 0.81 kg, respectively. Trying to evaluate the potential contribution of supplements other than vitamin D, we compared the change in frailty and handgrip strength between patients receiving only vitamin D ($n = 7$) and those also receiving other supplements ($n = 20$) during the first 6 months. The change in Fried frailty index was -1.33 ± 0.42 vs. -0.75 ± 1.29 , and the change in handgrip strength was 2.8 ± 1.47 vs. 2.1 ± 0.65 , respectively (p not significant).

Table 4. Changes in body composition during the study. Data are expressed as median (IQR). Numbers in bold indicate statistically significant differences.

	Baseline n = 27	6 Months n = 27	12 Months n = 22
Anthropometry			
BMI (kg/m ²)	28.7 (24.7–30.1)	29.9 (25.5–30.1)	29.8 (26.2–31.2) ¹
Right arm circumference (cm)	30 (25.7–32.4)	30.1 (28–33)	29 (26.5–32.5)
Right arm skinfold (mm)	1.43 (1.04–1.92)	1.69 (1.11–2.50) ²	1.73 (1.25–2.97)
Mid-arm muscle circumference (cm)	24.8 (20.9–28.1)	25.0 (22.3–26.5)	23.9 (21.1–25.4)
DXA (n = 22)			
Pelvis (g/cm ²) median (IQR)	0.940 (0.877–1.074)	-	0.950 (0.847–1.098)
Spine (g/cm ²)	0.937 (0.785–1.146)	-	0.968 (0.792–1.118)
Total bone (g/cm ²)	1.077 (0.991–1.149)	-	1.067 (0.987–1.136)
Fat right arm (g)	974 (814–1386)	-	1173 (932–1805) ³
Fat right leg (g)	3168 (2421–3855)	-	3487 (2890–4691) ⁴
Fat trunk (g)	10,463 (7578–15,358)	-	12,858 (9232–16,409) ⁵
Android fat (g)	1613 (1239–2460)	-	2073 (1482–2929) ⁶
Total fat (g)	19,022 (16,763–27,243)	-	25,889 (17,210–27,928) ⁴
Fat (%)	26.2 (21.4–32.2)	-	31.4 (25.5–36.2) ⁷
Lean right arm (g)	2354 (2003–2884)	-	2725 (2081–2988) ¹
Lean right leg (g)	7803 (6923–9058)	-	7815 (7077–8750)
Lean total (g)	52,774 (43,652–60,660)	-	54,181 (47,212–57,775)
Lean arms/height ² (g/m ²)	1621 (1421–1832)	-	1805 (1437–1946) ⁸

BMI—body mass index; DXA—dual-energy X-ray absorptiometry. ¹ p = 0.03; ² p = 0.003; ³ p = 0.002; ⁴ p = 0.003; ⁵ p = 0.008; ⁶ p = 0.01; ⁷ p = 0.005; ⁸ p = 0.07 vs. baseline.

No significant correlations were observed between the change in vitamin D levels and the change in frailty and handgrip strength at 6 months (r = −0.06, p = 0.76; and r = −0.07, p = 0.75, respectively) or at 12 months (r = −0.10, p = 0.65; and r = −0.19, p = 0.45, respectively).

At 6 months, the Fried frailty index was 0 (0–1), and handgrip strength was 24 (20.3–30.8) kg in patients who showed sufficient vitamin D (>30 mg/mL) at this time point, and 1 (0–3) and 28.5 (22.7–36.1) kg, respectively, in non-sufficient patients (insufficient and deficient) (vitamin D ≤ 30 ng/mL). At 12 months, the Fried frailty index was 1 (0–2), and handgrip strength was 28.3 (21.2–33.1) kg in patients who were considered sufficient at this time point, and 2 (1–3) and 28.4 (24.1–32.2) kg, respectively, in non-sufficient patients. These differences did not reach statistical significance.

Because of the influence of sunlight exposure on serum vitamin D levels, we compared vitamin D levels at baseline between patients enrolled in spring or summer and patients enrolled in autumn or winter, and we observed a non-significant trend to higher levels in patients enrolled in spring or summer [17.2 (12.7–27.2) vs. 11.2 (8.2–14.6) ng/mL]. There were no statistically significant differences between these two groups regarding the changes in vitamin D, Fried frailty index or handgrip strength at 6 and 12 months with respect to baseline values (Supplementary Table S3).

4. Discussion

The main finding in this study was the improvement in frailty and handgrip strength following a multifactorial nutritional intervention that especially included vitamin D supplementation in decompensated patients with cirrhosis and vitamin D deficiency or insufficiency. To our knowledge, this is the first study to show an improvement in frailty after vitamin D supplementation in patients with cirrhosis.

Frailty is a multidimensional status that has been recognized as a relevant prognostic factor in several chronic diseases [15,18,20], including cirrhosis [1–3], independently of the degree of liver insufficiency. It has therefore been identified as a therapeutic target. Several strategies have been proposed to ameliorate frailty in these patients [1], such as exercise [24–29], nutritional interventions [4,28], branched-chain amino acid supplements [30,31], testosterone supplementation in men [32] and probiotics [33], alone or in combination [27–29,34]. Another measure that may potentially improve frailty in patients with cirrhosis is vitamin D supplementation because vitamin deficiencies, especially vitamin D, are frequent in patients with cirrhosis and have been related to frailty and sarcopenia [3,4,35].

In the present study, patients with cirrhosis and discharged after a hospitalization presented a severe deficiency in vitamin D at baseline, and most of them (78%) were frail or prefrail. After 6 months of vitamin D supplementation, we observed an improvement in frailty as assessed by the Fried frailty index. This index covers several domains related to frailty (unintentional weight loss, muscular strength, walking speed, exhaustion and physical activity) [15] and has been previously used in patients with cirrhosis [3]. Regarding the additional tools that we used to evaluate frailty, we observed a non-significant trend to improvement in the FRAX score that estimates the risk of fracture [17], in the Tinetti scale that evaluates balance, gait and risk of falls [18], and in the Braden scale that assesses the risk of pressure ulcers [16], with a statistically significant improvement in the nutritional domain of the Braden scale at 12 months. Although it could have been expected, to our knowledge, this is the first study to report an improvement in frailty after vitamin D supplementation in patients with cirrhosis. Interestingly, when analysing patients classified by sex and the degree of frailty, this improvement was statistically significant in men and in frail patients but not in women or in robust and prefrail patients. We do not know if these differences between women and men were due to the low number of women included in the study—most of the women who were considered for the study were excluded because they were already on vitamin D—or because the effect of vitamin D supplementation differs between sexes. Several studies have reported that the effects of vitamin D differ in men and women, specifically concerning frailty and sarcopenia, as recently reviewed [36]. To explain these differences, among other factors, women would be more vulnerable to vitamin D deficiency due to the increase in the expression of metabolising genes such as *Vdr*, *Cyp2r1* and *Cyp27b1* induced by oestrogens and because of their higher percentage of adipose tissue storing vitamin D. In line with our results, the relationship between vitamin D deficiency and muscle mass and strength seems to be stronger for men than for women [36].

Sarcopenia and decreased muscular function are considered a main feature of the frailty syndrome in patients with cirrhosis [1,3]. In this study, we observed a clear improvement in handgrip strength as an index of muscle function, both at 6 and 12 months and this was observed in both women and men. The increase in handgrip strength was more marked and statistically significant in frail and prefrail patients and in those with sarcopenia. Again, these subgroups of patients were those with more severely impaired muscle function, and therefore, they had a higher potential to improve. Regarding muscle mass evaluated by DXA, we observed an increase that reached statistical significance in the

right arm. Interestingly, the group of patients with the lowest levels of vitamin D had the lowest right arm muscle mass at baseline and the greatest improvement in this parameter at 12 months. Our results are in line with the findings of Okubo et al. [11]. In a randomized clinical trial, they observed an improvement in muscle function and skeletal muscle mass index, evaluated by handgrip strength and DXA, respectively, after 12 months of vitamin D supplementation in patients with decompensated cirrhosis.

Our study was not designed to explore the mechanisms implicated in the improvement in muscle mass and function with vitamin D supplementation, but it has been reported that vitamin D regulates blood calcium levels and intracellular phosphate absorption (essential for muscle contractility), stimulates the expression of protein 1, which triggers the activation of myogenic determination factor 1 (MyoD1) leading to subsequent inhibition of myostatin, and enhances myoblast self-renewal and muscle protein synthesis [6].

In the study by Okubo et al., the body mass index and the percentage of body fat did not change after vitamin D supplementation, but it should be noted that the patients' median body mass index at baseline was 22 kg/m² [11]. In our study, most participants were overweight at baseline, and their body weight and fat body mass increased at 12 months. The relationship between vitamin D supplementation and body weight and fat remains controversial [37,38]. Some studies have shown vitamin D favours weight loss in obese people, while other studies have observed no effect [37,38]. An increase in body fat after vitamin D supplementation has also been reported [39]. Regarding the possible mechanisms to explain an increase in weight and body fat, it has been observed that vitamin D can enhance adipocyte differentiation and lipid accumulation [39]. Moreover, vitamin D deficiency has been associated with a decrease in appetite and weight loss in older adults [40]. In our study, the increase in the nutrition domain of the Braden scale could reflect an amelioration of appetite after vitamin D supplementation, and this could have contributed to the increase in weight, fat and lean mass. However, these increases cannot be attributed to vitamin D supplementation alone because the recovery itself after the baseline hospitalization probably played a relevant role. Independently of the mechanisms involved, these findings emphasize that together with the unavoidable supplementation of vitamin deficits in patients with cirrhosis, nutrition and exercise counselling are crucial to avoid an undesirable gain in fat body mass.

We were surprised by the lack of correlation between vitamin D levels and frailty and muscle function at baseline, as well as between changes in vitamin D and the changes in these parameters during follow-up. These results suggest that the relationship between vitamin D and frailty and muscle function is not linear, as previously reported [41], and that it is vitamin D supplementation per se and not the precise levels reached that impact these parameters. Other potential explanations for these findings are the multifactorial nature of frailty and sarcopenia in cirrhosis, and the fact that patients also received other micronutrients in addition to vitamin D. The lack of correlation between the liver function tests and the Fried frailty index, handgrip strength and vitamin D levels emphasizes that frailty in patients with cirrhosis is not only related to the degree of liver insufficiency [1–3].

Also of note is the non-significant trend toward a lower number of falls per patient/month during follow-up compared to the previous year. As falls are a relevant clinical outcome related to frailty in patients with cirrhosis [3,19], their decrease during vitamin D supplementation could be a consequence of the improvement in frailty and muscle function. In effect, in the elderly, vitamin D deficiency has been associated with falls, and the risk of falling has been shown to decrease after vitamin D supplementation [6].

Regarding mood and HRQoL, the effects we observed were modest, but there was an improvement in HADS anxiety in frail patients and in the mental component of SF-36

in frail and prefrail patients. The relationship between impaired mood and vitamin D deficiency has been previously described [42].

The main changes in the analytical parameters were an increase in haemoglobin, prealbumin, HDL cholesterol, vitamin D, vitamin A and folate, probably reflecting a better nutritional status and vitamin supplementation. Among other beneficial metabolic effects, the increase in HDL cholesterol after vitamin D supplementation has been previously reported [43]. The decrease in platelet count at 12 months could be related to the progression of portal hypertension, which was not measured in the present study. Finally, a decrease in the parathyroid hormone could be expected with the increase in serum vitamin D levels [5].

Our study has several limitations. First, the small sample size and the low number of women included in the study did not allow a reliable analysis according to sex. However, patients were followed up for a relatively long period of time and evaluated using a comprehensive battery of clinical and analytical parameters. Second, this was not a randomized trial. The beneficial effects, mainly on frailty and muscle function, could therefore be due to causes other than vitamin D supplementation, such as spontaneous recovery after being discharged, but we could not include a control or placebo group in our patients with such a severe deficiency of vitamin D. Nevertheless, both those patients who required further hospitalisations during follow-up and those who did not presented a similar improvement in frailty and handgrip strength, suggesting vitamin D supplementation had a more relevant role in this improvement than recovery after hospital discharge. Another issue to consider is that the nutritional intervention did not consist of vitamin D supplementation alone because other micronutrients also related to frailty [44] were supplemented when indicated. However, patients receiving vitamin D only had a non-significant trend for an even greater improvement in frailty and handgrip strength than those also receiving other supplements. This finding would strengthen the role of vitamin D supplementation in the beneficial effects observed in both these parameters.

5. Conclusions

A multifactorial nutritional intervention, especially including vitamin D supplementation, was associated with an improvement in frailty, handgrip strength and lean mass in decompensated patients with cirrhosis and vitamin D deficiency or insufficiency. The concomitant increase in fat body mass outlines the need for a holistic assessment, with a special emphasis on nutritional and exercise counselling, in addition to vitamin supplementation in patients with cirrhosis.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/medsci13010030/s1>, Supplementary Table S1: Supplementation of vitamin D during the study; Supplementary Table S2: Supplementation of other micronutrients different from vitamin D during the study; Supplementary Table S3: Changes in vitamin D levels, Fried Frailty Index and handgrip strength at 6 and 12 months with respect to baseline in patients enrolled in autumn or winter and in spring or summer.

Author Contributions: Conceptualization: E.R., I.B. (Irene Bretón), G.S., R.B. and R.G.-M. Acquisition of data: R.D.-R., M.P., E.R., E.H.M.-E., B.C., I.B. (Irene Bañares), R.P., Á.M., C.V. and R.G.-M. Formal analysis and methodology: R.D.-R., M.P., E.R., M.R.-C., I.B. (Irene Bretón), G.S., R.B. and R.G.-M. Project administration: E.R., G.S. and R.G.-M. Writing: R.D.-R., M.P., E.R., M.R.-C., I.B. (Irene Breton), R.B., G.S. and R.G.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This project was funded by grant FIS PI16/00920 from the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) and GLD15/00226. Marta Rapado-Castro was supported by a Ramon y Cajal Research Fellowship (RYC-2017-23144), Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities and an AEI Consolidator Grant CNS2023-144038 from the State Research Agency Spanish Ministry of Science,

Innovation and Universities. MR-C was partially supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation and the IICIII (PI21/00701, PI24/01298) cofinanced by ERDF Funds from the European Commission, “A way of making Europe”, CIBERSAM, Madrid Regional Government (S2022/BMD-7216 AGES 3-CM), European Union Structural Funds, European Union Seventh Framework Programme and European Union H2020 Programme, Fundación Familia Alonso and Fundación Alicia Koplowitz. Rita Garcia-Martinez was supported by fellowship JR14/00019 from the Fondo de Investigación Sanitaria (ISCIII).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Hospital General Universitario Gregorio Marañón (protocol code SUPRAVID on 21 March 2017) and Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (June 26th 2017).

Informed Consent Statement: Written informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments: We would like to thank Carolyn Newey for the English language revision and all the participants in the study for their generous and essential contribution to this work.

Conflicts of Interest: Irene Breton served as advisor for and received speaker fees from Abbott, Faes Farma, Nutricia and Vegenat Healthcare. Rafael Bañares received research grants from Grifols and Gore. German Soriano received research or travel grants from Grifols, Mendes and Gore. The remaining authors report no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. Tandon, P.; Montano-Loza, A.J.; Lai, J.C.; Dasarathy, S.; Merli, M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* **2021**, *75* (Suppl. 1), S147–S162. [[CrossRef](#)]
2. Wang, S.; Whitlock, R.; Xu, C.; Taneja, S.; Singh, S.; Abraldes, J.G.; Burak, K.W.; Bailey, R.J.; Lai, J.C.; Tandon, P. Frailty is associated with increased risk of cirrhosis disease progression and death. *Hepatology* **2022**, *75*, 600–609. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Román, E.; Parramón, M.; Flavià, M.; Gely, C.; Poca, M.; Gallego, A.; Santemas, R.; Hernández, E.; Nieto, J.C.; Urgell, E.; et al. Frailty in outpatients with cirrhosis: A prospective observational study. *Liver Int.* **2021**, *41*, 357–368. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Kappus, M.R.; Mendoza, M.S.; Nguyen, D.; Medici, V.; McClave, S.A. Sarcopenia in Patients with Chronic Liver Disease: Can It Be Altered by Diet and Exercise? *Curr. Gastroenterol. Rep.* **2016**, *18*, 43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Paul, S.; Kaushik, R.; Chawla, P.; Upadhyay, S.; Rawat, D.; Akhtar, A. Vitamin-D as a multifunctional molecule for overall well-being: An integrative review. *Clin. Nutr. ESPEN* **2024**, *62*, 10–21. [[CrossRef](#)]
6. Russo, C.; Santangelo, R.; Malaguarnera, L. Valle MS. The “Sunshine Vitamin” and Its Antioxidant Benefits for Enhancing Muscle Function. *Nutrients* **2024**, *16*, 2195. [[CrossRef](#)]
7. Anilkumar, S.A.; Dutta, S.; Aboo, S.; Ismail, A. Vitamin D as a modulator of molecular pathways involved in CVDs: Evidence from preclinical studies. *Life Sci.* **2024**, *357*, 123062. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Androutsakos, T.; Politou, M.; Boti, S.; Pittaras, T.; Kontos, A.; Kordossis, T.; Pouliakis, A.; Panayiotakopoulos, G. Prevalence and Causes of Vitamin D Deficiency in a Cohort of Greek HIV-Infected Individuals: A Prospective, Single Centre, Observational Study. *Curr. HIV Res.* **2024**, *22*, 240–248. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Wang, P.; Chen, J.; Li, Z.; Xiong, H.; Lei, Z.; Chen, D.; Zhang, Y.; Gao, Z.; Mo, Z. Association of vitamin D with functional cure in chronic hepatitis B: Insights from a retrospective cohort study and an intervention study. *Clin. Nutr. ESPEN* **2024**, *64*, 244–252. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Chen, L.; Zhou, T.; Lv, C.; Ni, H.; Zhao, Z.; Zhou, H.; Hu, X. Vitamin D supplementation can improve the 28-day mortality rate in patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Ren. Fail.* **2024**, *46*, 2431632. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
11. Okubo, T.; Atsukawa, M.; Tsubota, A.; Ono, H.; Kawano, T.; Yoshida, Y.; Arai, T.; Hayama, K.; Itokawa, N.; Kondo, C.; et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Skeletal Muscle Volume and Strength in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis Undergoing Branched Chain Amino Acids Supplementation: A Prospective, Randomized, Controlled Pilot Trial. *Nutrients* **2021**, *13*, 1874. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

12. Holick, M.F.; Binkley, N.C.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Gordon, C.M.; Hanley, D.A.; Heaney, R.P.; Murad, M.H.; Weaver, C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 1911–1930. [CrossRef] [PubMed]
13. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Ross, A.C., Taylor, C.L., Yaktine, A.L., Del Valle, H.B., Eds.; *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*; National Academies Press (US): Washington DC, USA, 2011. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> (accessed on 1 January 2017). [CrossRef]
14. Wang, J.; Thornton, J.C.; Kolesnik, S.; Pierson, R.N., Jr. Anthropometry in body composition. An overview. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2000**, *904*, 317–326. [CrossRef] [PubMed]
15. Fried, L.P.; Tangen, C.M.; Walston, J.; Newman, A.B.; Hirsch, C.; Gottdiener, J.; Seeman, T.; Tracy, R.; Kop, W.J.; Burke, G.; et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **2001**, *56*, M146–M156. [CrossRef]
16. Bergstrom, N.; Braden, B.J.; Laguzza, A.; Holman, V. The Braden Scale for Predicting Pressure Sore Risk. *Nurs. Res.* **1987**, *36*, 205–210. [CrossRef]
17. Centre for Metabolic Bone Diseases UoSU. FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool. 2020. Available online: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/> (accessed on 15 July 2023).
18. Kerr, G.K.; Worringham, C.J.; Cole, M.H.; Lacherez, P.F.; Wood, J.M.; Silburn, P.A. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology* **2010**, *75*, 116–124. [CrossRef]
19. Soriano, G.; Román, E.; Córdoba, J.; Torrens, M.; Poca, M.; Torras, X.; Villanueva, C.; Gich, I.J.; Vargas, V.; Guarner, C. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: A prospective study. *Hepatology* **2012**, *55*, 1922–1930. [CrossRef]
20. Cruz-Jentoft, A.J.; Bahat, G.; Bauer, J.; Boirie, Y.; Bruyère, O.; Cederholm, T.; Cooper, C.; Landi, F.; Rolland, Y.; Sayer, A.A.; et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* **2019**, *48*, 16–31. [CrossRef]
21. Alonso, J.; Prieto, L.; Antó, J.M. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): An instrument for measuring clinical results. *Med. Clin.* **1995**, *104*, 771–776.
22. Ferrer, M.; Córdoba, J.; Garin, O.; Olivé, G.; Flavià, M.; Vargas, V.; Esteban, R.; Alonso, J. Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment. *Liver Transpl.* **2006**, *12*, 95–104. [CrossRef]
23. Herrmann, C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale—a review of validation data and clinical results. *J. Psychosom. Res.* **1997**, *42*, 17–41. [CrossRef]
24. Lai, J.C.; Dodge, J.L.; Kappus, M.R.; Wong, R.; Mohamad, Y.; Segev, D.L.; McAdams-DeMarco, M. A multicenter pilot randomized clinical trial of a home-based exercise program for patients with cirrhosis: The Strength Training Intervention (STRIVE). *Am. J. Gastroenterol.* **2021**, *116*, 717–722. [CrossRef]
25. Jamali, T.; Raasikh, T.; Bustamante, G.; Sisson, A.; Tandon, P.; Duarte-Rojo, A.; Hernaez, R. Outcomes of exercise interventions in patients with advanced liver disease: A systematic review of randomized clinical trials. *Am. J. Gastroenterol.* **2022**, *117*, 1614–1620. [CrossRef] [PubMed]
26. Williams, F.R.; Berzigotti, A.; Lord, J.M.; Lai, J.C.; Armstrong, M.J. Review article: Impact of exercise on physical frailty in patients with chronic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2019**, *50*, 988–1000. [CrossRef] [PubMed]
27. Román, E.; Torrades, M.T.; Nadal, M.J.; Cárdenas, G.; Nieto, J.C.; Vidal, S.; Bascuñana, H.; Juárez, C.; Guarner, C.; Córdoba, J.; et al. Randomized pilot study: Effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* **2014**, *59*, 1966–1975. [CrossRef] [PubMed]
28. Chen, H.W.; Ferrando, A.; White, M.G.; Dennis, R.A.; Xie, J.; Pauly, M.; Park, S.; Bartter, T.; Dunn, M.A.; Ruiz-Margain, A.; et al. Home-based physical activity and diet intervention to improve physical function in advanced liver disease: A randomized pilot trial. *Dig. Dis. Sci.* **2020**, *65*, 3350–3359. [CrossRef]
29. Hernández-Conde, M.; Llop, E.; Gómez-Pimpollo, L.; Fernández Carrillo, C.; Rodríguez, L.; Van Den Brule, E.; Perelló, C.; López-Gómez, M.; Abad, J.; Martínez-Porras, J.L.; et al. Adding branched-chain amino acids to an enhanced standard-of-care treatment improves muscle mass of cirrhotic patients with sarcopenia: A placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* **2021**, *116*, 2241–2249. [CrossRef]
30. Colosimo, S.; Bertoli, S.; Saffioti, F. Use of branched-chain amino acids as a potential treatment for improving nutrition-related outcomes in advanced chronic liver disease. *Nutrients* **2023**, *15*, 4190. [CrossRef]
31. Siramolpiwat, S.; Limthantkul, N.; Pornthisarn, B.; Vilaichone, R.K.; Chonprasertsuk, S.; Bhanthumkomol, P.; Nunanan, P.; Issariyakulkarn, N. Branched-chain amino acids supplementation improves liver frailty index in frail compensated cirrhotic patients: A randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol.* **2023**, *23*, 154. [CrossRef]
32. Sinclair, M.; Grossmann, M.; Hoermann, R.; Angus, P.W.; Gow, P.J. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial. *J. Hepatol.* **2016**, *65*, 906–913. [CrossRef]

33. Román, E.; Nieto, J.C.; Gely, C.; Vidal, S.; Pozuelo, M.; Poca, M.; Juárez, C.; Guarner, C.; Manichanh, C.; Soriano, G. Effect of a multistrain probiotic on cognitive function and risk of falls in patients with cirrhosis: A randomized trial. *Hepatol. Commun.* **2019**, *12*, 632–645. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Román, E.; Kaür, N.; Sánchez, E.; Poca, M.; Padrós, J.; Nadal, M.J.; Cuyàs, B.; Alvarado, E.; Vidal, S.; Ortiz, M.À.; et al. Home exercise, branched-chain amino acids, and probiotics improve frailty in cirrhosis: A randomized clinical trial. *Hepatol. Commun.* **2024**, *8*, e0443. [[CrossRef](#)]
35. Okubo, T.; Atsukawa, M.; Tsubota, A.; Yoshida, Y.; Arai, T.; Iwashita, A.N.; Itokawa, N.; Kondo, C.; Iwakiri, K. Relationship between serum vitamin D level and sarcopenia in chronic liver disease. *Hepatol. Res.* **2020**, *50*, 588–597. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Wierzbicka, A.; Oczkowicz, M. Sex differences in vitamin D metabolism, serum levels and action. *Br. J. Nutr.* **2022**, *128*, 2115–2130. [[CrossRef](#)]
37. Karampela, I.; Sakelliou, A.; Vallianou, N.; Christodoulatos, G.S.; Magkos, F.; Dalamaga, M. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr. Obes. Rep.* **2021**, *10*, 162–180. [[CrossRef](#)]
38. Chattranukulchai Shantavasinkul, P.; Nimitphong, H. Vitamin D and Visceral Obesity in Humans: What Should Clinicians Know? *Nutrients* **2022**, *14*, 3075. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Wamberg, L. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels—Results from a randomized trial. *Eur. J. Intern. Med.* **2013**, *24*, 644–649. [[CrossRef](#)]
40. Sripongpunku, C.; Aisawan, P.; Tanchanoj, C.; Thanapluetiwong, S.; Sriwannopas, O.; Chansirikarnjana, S.; Assavapokee, T.; Srisuwarn, P.; Ruangritchankul, S. Factors associated with unintentional weight loss among older adults in a geriatric outpatient clinic of university hospital. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0260233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Bischoff-Ferrari, H.A.; Giovannucci, E.; Willett, W.C.; Dietrich, T.; Dawson-Hughes, B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* **2006**, *84*, 18–28. [[CrossRef](#)]
42. Kouba, B.R.; Camargo, A.; Gil-Mohapel, J.; Rodrigues, A.L.S. Molecular Basis Underlying the Therapeutic Potential of Vitamin D for the Treatment of Depression and Anxiety. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 7077. [[CrossRef](#)]
43. Zittermann, A. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am. J. Clin. Nutr.* **2009**, *89*, 1321–1327. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Lorenzo-López, L.; Maseda, A.; de Labra, C.; Regueiro-Folgueira, L.; Rodríguez-Villamil, J.L.; Millán-Calenti, J.C. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatr.* **2017**, *17*, 108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.