

## Actualización en nutrición clínica

### NUTRITIONAL ASPECTS RELATED TO HEMATOPOIETIC PRECURSOR CELL, LUNG AND LIVER TRANSPLANTATION

Nutrition plays an essential role in the processes of healing and maintaining health. Nutritional intervention is required in the recovery of malnourished patients and is cost-effective. Malnutrition is common in patients waiting for an organ transplant and represents a risk factor for post-transplant morbidity. Patients at any stage of the transplantation process are at high nutritional risk and should undergo careful nutritional assessment for the early identification of nutritional support requirements. There are only a few prospective, randomized, controlled trials that have investigated the role of nutritional support in organ transplantation. This review discusses some of the most important issues in nutritional support in candidates for hematopoietic stem cell, lung, and liver transplantation.

**Key words:** Nutritional status. Malnutrition. Nutritional evaluation. Nutritional support. Enteral nutrition. Parenteral nutrition. Hematopoietic precursor cell transplantation. Liver transplantation. Lung transplantation.

## Aspectos nutricionales relacionados con los trasplantes de precursores hematopoyéticos, pulmonar y hepático

ALFONSO CALAÑAS-CONTINENTE

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

El tratamiento nutricional es un elemento esencial para la cicatrización y el mantenimiento de la salud. Es necesario para conseguir la recuperación del enfermo desnutrido y es coste-efectivo. La desnutrición es frecuente en enfermos en lista de espera para un trasplante y constituye un factor de riesgo de morbilidad postrasplante. Los enfermos en cualquier momento del proceso del trasplante tienen un alto riesgo de desnutrición, por lo que es aconsejable una adecuada y cuidadosa evaluación nutricional que permita identificar precozmente a los candidatos que precisan tratamiento específico. Disponemos en la actualidad de escasos estudios prospectivos, aleatorizados y controlados sobre la importancia del tratamiento nutricional en el trasplante. Este artículo revisa algunos de los aspectos nutricionales más importantes en candidatos a trasplantes de precursores hematopoyéticos, de pulmón y hepático.

**Palabras clave:** Estado nutricional. Desnutrición. Evaluación nutricional. Tratamiento nutricional. Nutrición enteral. Nutrición parenteral. Trasplante de células precursoras hematopoyéticas. Trasplante hepático. Trasplante pulmonar.

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento nutricional es un componente muy importante del manejo de un enfermo candidato a trasplante o ya trasplantado.

Dentro del equipo de trasplante, el especialista en endocrinología y nutrición tiene las siguientes funciones: *a)* realizar una evaluación nutricional y endocrinometabólica de los enfermos candidatos potenciales para el trasplante; *b)* conseguir que el enfermo mantenga una ingesta nutricional suficiente para lograr un balance nitrogenado positivo, una masa muscular adecuada y una buena calidad de vida mientras espera su trasplante; *c)* ayudar a que el enfermo permanezca suficientemente nutrido para soportar el tiempo variable de inclusión en la lista de espera (desde meses a años), y una vez realizado el trasplante, *d)* colaborar con el equipo para que el enfermo reciba los cuidados necesarios para garantizar su supervivencia y la del injerto, prestando especial atención a las complicaciones nutricionales y metabólicas que puedan surgir tras el trasplante (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia y osteoporosis).

Correspondencia: Dr. A. Calañas-Continente.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía.  
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 2.º planta, módulo C. 14004 Córdoba. España.

Para ello, antes de completar una evaluación nutricional, es importante tener una comprensión general de la enfermedad por la que se ha remitido al paciente para trasplante y de las implicaciones nutricionales que ella conlleva.

## DIFICULTAD DE LA VALORACIÓN NUTRICIONAL

La evaluación nutricional de estos enfermos se hace con la historia clínica y la exploración física detalladas. Algunos parámetros más objetivos, como el peso, las medidas antropométricas y las proteínas viscerales, pueden resultar menos sensibles para detectar el grado de desnutrición, ya que se ven afectados por el desequilibrio hídrico, la insuficiencia de los órganos asociados con la enfermedad de base y el estrés de la agresión quirúrgica que supone el trasplante.

Por tanto, existen dificultades derivadas de las alteraciones que produce el proceso inflamatorio concurrente de la enfermedad de base en los parámetros que habitualmente se usan para valorar y seguir el estado nutricional.

La heterogeneidad de los métodos que evalúan el estado nutricional y la ausencia de una prueba estandarizada para la valoración nutricional complican aún más el diagnóstico en esta población.

Los métodos más precisos, como el balance nitrogenado, la impedanciometría bioeléctrica y la calorimetría, son más laboriosos, quizás poco prácticos en estos enfermos, y requieren exploradores expertos. Se recomienda, por tanto, la realización de diferentes medidas para mejorar la seguridad de la valoración nutricional de esos enfermos.

## DESNUTRICIÓN EN LOS CANDIDATOS A TRASPLANTE

### Trasplante de células precursoras hematopoyéticas

Los enfermos hematológicos habitualmente están bien nutridos en el momento del trasplante<sup>1</sup>. Utilizando la Valoración Subjetiva Global generada por el enfermo, el 73% de los sometidos a un trasplante de células precursoras hematopoyéticas de sangre periférica están bien nutridos, frente al 27% (un 23% con desnutrición moderada; un 4% con desnutrición grave) restante. A pesar de que el 89% describe no tener problemas para comer antes del trasplante, el 30% de los enfermos comunica tener 2 o más síntomas con repercusión nutricional<sup>2</sup>.

### Trasplante pulmonar

Las 4 enfermedades más frecuentes por las que se indica el trasplante son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad pulmonar intersticial, la fibrosis quística y la hipertensión pulmonar primaria<sup>3,4</sup>.

En cuanto a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, habitualmente los casos remitidos para evaluación tienen su causa en el enfisema por tabaquismo. Aproximadamente un 40% de ellos están desnutridos o hipernutridos, pero incluso los obesos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden presentar desnutrición con pérdida de masa muscular.

La enfermedad intersticial, que comprende una serie de afecciones inespecíficas a menudo englobadas en el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática, es la segunda causa de indicación de trasplante en adultos. Es una enfermedad muy agresiva, con una supervivencia media estimada de 3 a 5 años tras el diagnóstico.

La fibrosis quística es la tercera causa de indicación en el adulto y la más frecuente en la población pediátrica. En ella se produce una serie de complicaciones que limitan la ingesta oral, como son: absorción inadecuada, insuficiencia pancreática con pérdida de nutrientes; pérdidas de sales biliares con moco intestinal espeso; reflujo gastroesofágico y esofagitis; diabetes mellitus; síndrome de obstrucción intestinal distal (forma de ileo distal subagudo) y obstrucción colónica proximal. Este cuadro puede sobrevenir en enfermos con insuficiencia pancreática y mal cumplimiento del tratamiento con enzimas pancreáticas. La anorexia puede ser secundaria a la depresión y los problemas respiratorios avanzados de estos enfermos.

El estado nutricional en los candidatos a trasplante pulmonar varía dependiendo de la enfermedad pulmonar de base y su gravedad, y oscila entre un 30 y un 50% de los casos<sup>3</sup>. En un estudio de evaluación nutricional de adultos candidatos a trasplante pulmonar evaluados entre 1996 y 2001, la desnutrición resultó ser muy prevalente (el 60,9%; intervalo de confianza del 95%, 53,4-68,4%), especialmente en los diagnosticados de fibrosis quística, y el tipo de desnutrición más frecuente fue la calórica moderada (23,3%)<sup>4</sup>. El grupo de candidatos con enfermedad pulmonar intersticial tuvo mayores peso, índice de masa corporal y porcentaje de peso ideal.

El sobrepeso y la obesidad son más prevalentes en candidatos con enfermedades restrictivas como la fibrosis pulmonar idiopática y la hipertensión pulmonar primaria<sup>5</sup>, posiblemente por la limitada capacidad de ejercicio físico, el escaso consumo de O<sub>2</sub> y la rápida disponibilidad de alimentos.

### Trasplante hepático

La desnutrición calórico-proteína es muy prevalente en la cirrosis avanzada. Ciertos métodos antropométricos sofisticados han demostrado que se desarrolla en fases tempranas de la enfermedad, aunque es más grave en los estadios más avanzados y se relaciona con el grado de daño hepático más que con la etiología<sup>6</sup>.

La desnutrición en el hepatopata crónico compensado es del 20%, supera el 60% en hepatopatías graves,

y en el candidato a trasplante hepático alcanza cifras tan altas como el 99%.

La hepatopatía afecta a numerosas técnicas tradicionales usadas para evaluar el estado nutricional. Así, la desnutrición a menudo está infradiagnosticada en estos enfermos. La evaluación nutricional en cirróticos es muy imprecisa y la mayoría de los métodos tradicionales para estimar el estado nutricional tienen limitaciones considerables. Aunque los métodos más sencillos (antropometría y proteínas plasmáticas) están en debate, son los más usados habitualmente<sup>6</sup>.

Recientemente, se está empleando técnicas nuevas en combinación para producir una medida de los compartimentos corporales más precisa<sup>7</sup>.

La evaluación de la actividad muscular se considera un buen índice nutricional y la medida de la fuerza con dinamómetro en el brazo no dominante es un método simple, barato y eficaz para diagnosticar la desnutrición calórico-proteína o al menos el riesgo nutricional en esta población, porque permite identificar a los enfermos que con mayor probabilidad van a desarrollar complicaciones. Es un marcador sensible del estado nutricional que refleja lo que ocurre en grupos musculares nobles, incluso en fases precoces de desnutrición, y posiblemente no está directamente influido por la hepatopatía<sup>8,9</sup>.

Sólo la dinamometría, frente al Índice Pronóstico Nutricional y la Valoración Subjetiva Global, predijo un peor pronóstico clínico en enfermos con cirrosis compensada por una prevalencia superior de complicaciones mayores, como ascitis refractaria, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorrenal, desarrolladas en el 65,5% de los diagnosticados de desnutrición mediante dinamometría frente al 5,88% de los bien nutridos ( $p < 0,05$ ). Entre los desnutridos, el 20,7% muere al año, mientras que no se produjo ninguna muerte en el resto. Este hecho es extremadamente importante porque enfermos con desnutrición, incluso con índice de Child A, pueden tener mayor riesgo de desarrollar complicaciones que comprometen la vida<sup>10</sup>.

La dinamometría preoperatoria menor en candidatos a trasplante hepático se relaciona con mayor estancia en la unidad de cuidados intensivos y un aumento de la probabilidad de infecciones tras el trasplante<sup>8</sup>.

## CAUSAS GENERALES DE DESNUTRICIÓN

La patogenia de la desnutrición en los enfermos candidatos a trasplante de órganos incluye diferentes mecanismos, no bien conocidos, de los que los más importantes son la ingesta dietética insuficiente y la anorexia. En la tabla 1 se relacionan los principales factores implicados.

## CONSECUENCIAS DE LA DESNUTRICIÓN EN EL PERÍODO POSTRASPLANTE

En general, la desnutrición pretrasplante aumenta la morbimortalidad posterior. La mortalidad no relacionada con la recidiva de la enfermedad de base es superior en los desnutridos candidatos a trasplante de células precursoras hematopoyéticas, hígado, pulmón, corazón y riñón, así como en los obesos<sup>1,2</sup>.

La masa muscular más baja se ha asociado en:

1. Candidatos a trasplante de células precursoras hematopoyéticas con peor pronóstico y aumento de la estancia hospitalaria y/o en la unidad de cuidados intensivos.

2. Candidatos pulmonares<sup>3</sup> con menor resistencia y fuerza de la musculatura respiratoria, menor capacidad para el ejercicio y alteración de los mecanismos inmunitarios pulmonares. Esto se traduce en mayores mortalidad, hipoxia, estancia en la unidad de cuidados intensivos y tiempo de ventilación mecánica. Los enfermos con mayor pérdida de peso, especialmente los que pierden más masa muscular, tienen un mayor grado de descompensación pulmonar, ya que el índice de masa corporal está bien correlacionado con el índice de Tiffeneau<sup>3</sup>. Los candidatos a trasplante pulmonar con un índice de masa corporal igual o superior a 27 o 30 presentan mayor mortalidad y estancia en la unidad de cuidados intensivos, posiblemente por el aumento del trabajo respiratorio, el descenso de la fuerza inspiratoria y la eficacia ventilatoria y por modificaciones de la relación anatómica entre los pulmones, la pared torácica y el diafragma. Estas alteraciones empeoran cuando se producen infecciones respiratorias intercurrentes, puesto que son incapaces de compensar la situación, con los consiguientes hipercapnia, hipovenitilación alveolar y aumento de la morbimortalidad car-

**TABLA 1. Factores implicados en la desnutrición en candidatos a trasplante de órganos**

Disminución de la ingesta oral	Impalatabilidad de dietas restrictivas (sin sal; bajas en grasas...) Sensación de plenitud precoz (ascitis, oxigenoterapia) Exacerbaciones de la enfermedad Terapias acondicionadoras (quimioterapia y radioterapia) Alteración capacidad gustativa (déficit de magnesio, cinc, carotenos, vitamina A) Insuficiencia pancreática (fibrosis quística) Mala digestión, absorción inadecuada Mucositis oral y gastrointestinal tóxica Altos débitos (ostomías)
Aumento de la pérdida de nutrientes	Disminución de la oxidación de glucosa Aumento de la oxidación de grasa y proteínas Síntesis proteína ineficaz Ascitis a tensión, encefalopatía
Cambios del gasto energético y alteración de la oxidación de sustratos	
Complicaciones de la enfermedad	

diopulmonar. Aunque la prevalencia de infecciones estadísticamente no es diferente entre obesos y no obesos, hay una tendencia a más desenlaces fatales tras infecciones en el grupo de obesos.

3. Candidatos hepáticos. La masa muscular disminuida se relaciona con el aumento de la morbilidad perioperatoria<sup>11-14</sup> y el coste (en un 40%)<sup>15</sup>. La circunferencia muscular del brazo es un predictor independiente de mortalidad en la cirrosis hepática avanzada<sup>16</sup>. Sin embargo, no todos los estudios demuestran una correlación de la mortalidad postoperatoria con parámetros indicativos de desnutrición preoperatorios<sup>8,17</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento nutricional debe individualizarse porque cada enfermo y cada situación son únicas y están cambiando constantemente. El tipo de tratamiento puede ir desde suplementos nutricionales orales hasta uno más especializado en forma de nutrición enteral total (NET) o parenteral total (NPT), cuando el enfermo es incapaz de mantener sus necesidades nutricionales por sí mismo. Durante el período de pretrasplante, se debe seguir las guías clínicas para la enfermedad específica por la que se ha establecido la indicación del trasplante. Inmediatamente después, el objetivo del tratamiento nutricional es favorecer la cicatrización, prevenir o luchar contra la infección y garantizar la rehabilitación. Una vez superados esos períodos, el objetivo nutricional es la prevención de enfermedades crónicas endocrinometabólicas como obesidad, diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión arterial y osteoporosis.

### Aspectos nutricionales del trasplante de células precursoras hematopoyéticas

El trasplante de células precursoras hematopoyéticas comprende una variedad de tratamientos cuyo pronóstico a corto y largo plazo dependen del diagnóstico y el estadio de la enfermedad de base, el tipo de trasplante (autólogo, alogénico, singénico), el grado de histocompatibilidad del donante, el régimen de acondicionamiento (mieloablativo frente a no mieloablativo), la fuente de precursores hematopoyéticos (médula ósea, sangre periférica, sangre de cordón), la edad, los tratamientos previos y el estado nutricional. Hay 2 fases del trasplante de células precursoras hematopoyéticas en las que la intervención nutricional puede ser decisiva:

1. Fase de acondicionamiento (días -10 o -6 hasta el día -1). Previamente a la infusión de los precursores hematopoyéticos, es necesario administrar un tratamiento de acondicionamiento que consiste, generalmente, en dosis elevadas de quimioterapia, combinada en ocasiones con irradiación corporal total, cuyo objetivo consiste en inmunodeprimir profundamente al receptor para facilitar el injerto y/o ejecutar una citorre-

ducción que elimine las poblaciones celulares neoplásicas o defectuosas. Este tratamiento depende de la enfermedad de base y el tipo de donante. Se precisa un tratamiento mieloablativo más intenso en el caso de enfermedades más agresivas o si el donante no está emparentado. Hoy en día también se usan regímenes no mieloablativos que emplean tratamientos de intensidad reducida en casos seleccionados, de forma que los precursores hematopoyéticos del huésped sobreviven para crear un estado de tolerancia mutua donde coexisten 2 sistemas inmunitarios (quimerismo mixto). Se pretende establecer una tolerancia inmunitaria para que las células del donante destruyan las remanentes malignas del receptor mediante el llamado "efecto injerto frente a tumor".

2. Fase de neutropenia. El tratamiento acondicionador es causa de una neutropenia profunda (más intensa entre los días 0 y +1), con alto riesgo de complicaciones infecciosas y mucositis oral y gastrointestinal. Este período se extiende hasta que se produce el prendimiento del nuevo sistema inmunitario (enfermo con más de 500 polimorfonucleares/ $\mu$ l durante 2 días o más). La interrupción de la barrera mucosa contribuye a la etiopatogenia de la infección y la fiebre de origen desconocido en el período de neutropenia. Los enfermos sufren un largo período de ingesta oral mínima, a menudo más allá del injerto, debido a los efectos del tratamiento citorreductor en el apetito, el gusto, la secreción salivar, el vaciamiento gástrico y la función intestinal.

El tratamiento nutricional a menudo es necesario durante la mayor parte de esta fase para mantener a los enfermos en sus requerimientos nutricionales.

Sin embargo, el nuevo trasplante de células precursoras hematopoyéticas se caracteriza por una utilización de regímenes mieloablativos con menor intensidad, una fase de injerto más rápida inducida por los precursores de sangre periférica frente a la fuente tradicional (que ha sido hasta hace muy poco exclusivamente la médula ósea) y por una detección precoz de estas neoplasias<sup>18</sup>. Todos estos factores contribuyen a un ambiente en el que la neutropenia, el riesgo de infección y la toxicidad global del trasplante de células precursoras hematopoyéticas están disminuyendo. Actualmente la indicación para la NPT ha diminuido y no se prescribe uniformemente. Por ejemplo, mientras que sólo el 37% de los autotrasplantes de médula ósea acondicionados sin irradiación corporal total requieren NPT, el 92% de los receptores de un aloinjerto no compatible lo precisan<sup>19</sup>.

### Nutrición parenteral frente a enteral total

Independientemente del estado nutricional previo al trasplante de células precursoras hematopoyéticas, la mayoría de los enfermos requieren tratamiento nutricional durante el período peritransplante.

La NPT es una alternativa atractiva a la NET en el contexto de una función intestinal disminuida por la

gravedad de la toxicidad digestiva del tratamiento acondicionador y por la disponibilidad de un acceso venoso central establecido en todos los enfermos.

En una revisión de estudios prospectivos, aleatorizados y no aleatorizados, y controlados de NPT frente a fluidoterapia intravenosa, NET, nutrición parenteral periférica y dieta oral desde 1980 a 2004, se concluye que todos los estudios tienen errores metodológicos. En su mayoría tienen un tamaño muestral pequeño y son heterogéneos (incluyen población infantil y adulta, tumores sólidos y neoplasias hematológicas, alotrasplante y autotrasplante de médula ósea, regímenes acondicionantes variados). Los estudios más pequeños y más homogéneos son demasiado pequeños para detectar diferencias importantes con relación al pronóstico. Tampoco han utilizado criterios clínicos uniformemente aceptados para medir la necesidad y la eficacia de la NPT en esta población<sup>20</sup>.

El uso de la NPT en la mayoría de los hospitalizados está limitado por el mayor riesgo de complicaciones infecciosas y su falta de beneficio en los enfermos con insuficiencia intestinal transitoria. El aumento de complicaciones infecciosas se ha relacionado con el hipotético fracaso de la función barrera intestinal, hipótesis demostrada en animales, pero más controvertida en humanos. Pero sí que es más razonable sospechar que la hiperglucemia asociada con la NPT sea importante en el aumento de la tasa de infecciones, tal y como demuestran Sheean et al<sup>21</sup> en una cohorte retrospectiva, en la que estudian a 48 enfermos sometidos a alotrasplante y autotrasplante de médula ósea y describen una fuerte relación entre NPT con hiperglucemia (definida a partir de 110 mg/dl) e infección. Los nutridos mediante NPT presentaron más hiperglucemia tras iniciar este tratamiento y desarrollaron el 69% de todas las infecciones y el 100% de los hemocultivos positivos repetidos.

#### *Nutrición enteral total frente a parenteral total*

Muchos investigadores han intentado utilizar la NET en estos enfermos por la posibilidad de disminuir los riesgos asociados con la NPT, sobre todo las infecciones, y aumentar la función barrera intestinal. La nutrición enteral precoz, al mantener la integridad de la mucosa, podría reducir la tasa de infección y atenuar la respuesta inflamatoria que genera la toxicidad en la mucosa y predispone al enfermo a la enfermedad del injerto contra el huésped<sup>22</sup>.

No hay en el momento actual datos suficientes que demuestren un beneficio claro de la NET sobre la NPT en el trasplante de células precursoras hematopoyéticas. Disponemos de 11 estudios ( $n = 185$ ), muchos de ellos son series de casos o estudios piloto, y sólo 3 se han realizado en población adulta exclusivamente. Generalmente concluyen que la utilización exclusiva de la NET tiene algunos inconvenientes, sobre todo por la dificultad para mantener el acceso enteral y su-

ministrar una nutrición adecuada en términos de aportes calóricos y de macronutrientes, por lo que se produce una NPT de rescate en un 14-100% de los casos<sup>23-25</sup>. Roberts et al<sup>26</sup> demuestran que los enfermos que han recibido NPT de rescate tras haber fracasado el tratamiento con NET tienen menor fuerza evaluada por dinamometría que los asignados a dieta oral, lo que indica mayor pérdida de masa muscular.

#### *Tratamiento para reducir la toxicidad de los regímenes acondicionadores*

**Glutamina.** La glutamina es importante en el mantenimiento de la función y la proliferación de los enterocitos y las células inmunocompetentes del tubo digestivo y circulantes. Éstas disminuyen en enfermos críticos<sup>27</sup>. Además es un aminoácido esencial durante el estrés y se requiere como un componente del antioxidante plasmático glutatión<sup>20</sup>. Estudios en enfermos no neoplásicos han demostrado una mejoría de la integridad mucosa intestinal, del balance nitrogenado y de la función inmunitaria; así, las hospitalizaciones, las complicaciones infecciosas y los costes se reducen<sup>20</sup>.

El efecto de la glutamina en la recuperación de la neutropenia es biológicamente plausible. Es lógico pensar que las cantidades de glutamina están disminuidas en los enfermos tras la quimioterapia intensiva mieloablativa tratados con NPT estándar, con retraso en la recuperación celular. La suplementación podría aumentar la disponibilidad de glutamina para los precursores hematopoyéticos y así acelerar la recuperación medular. Esto se respalda por el hecho de que el efecto de la glutamina es más intenso en los ciclos con una quimioterapia más mielosupresora.

El uso de una NPT enriquecida con dipéptidos que contienen glutamina, como alanilglutamina o glicilglutamina, más estables y solubles que la glutamina libre, es controvertido. No todos los grupos confirman los resultados beneficiosos publicados.

La revisión sistemática de la base de datos Cochrane<sup>28</sup> incluye 24 estudios: 16 comparan glutamina con placebo; NPT enriquecida con glutamina frente a NPT estándar; NPT con fluidoterapia intravenosa, y NPT con NET; 8 estudios analizan otras intervenciones. Los resultados principales son:

- Dos estudios ( $n = 82$ ) encuentran que los lavados orales con glutamina frente a placebo reducen los días de neutropenia (6,82 días; IC del 95%, 1,67-11,98;  $p = 0,009$ ).

- Tres estudios ( $n = 103$ ) muestran que los enfermos que reciben NPT enriquecida con glutamina frente a NPT estándar reducen su estancia hospitalaria (6,62 días; IC del 95%, 3,47-9,77;  $p = 0,00004$ ).

- Dos estudios ( $n = 73$ ) indican que los enfermos que reciben NPT enriquecida con glutamina frente a NPT estándar tienen menor incidencia de hemocultivos positivos (*odds ratio [OR]* = 0,23; IC del 95%, 0,08-0,65;  $p = 0,006$ ).

– Un estudio ( $n = 25$ ) muestra que los enfermos con NPT frente a fluidoterapia intravenosa tienen mayor incidencia de infección por catéter (OR = 21,23; IC del 95%, 4,15-108,73;  $p = 0,0002$ ).

– No hay datos disponibles para comparar NET frente a NPT.

En la tabla 2 se resumen los estudios principales de suplementación con glutamina en el trasplante de células precursoras hematopoyéticas<sup>29-39</sup>.

Como síntesis de las 2 revisiones citadas en este artículo<sup>20,28</sup> y, aunque los resultados son difíciles de interpretar, podemos concluir que: el uso de glutamina oral no es beneficioso respecto a la incidencia y la gravedad de la mucositis y la diarrea ni a la supervivencia del enfermo; su uso parenteral en el alotrasplante de médula ósea disminuye la estancia y la tasa de complicaciones infecciosas en algunos estudios, pero sin efecto en la mucositis o la supervivencia; paradójicamente, y por razones no aclaradas, la glutamina parenteral parece empeorar la supervivencia en el autotrasplante y el alotrasplante de médula ósea que han recibido profilaxis con metotrexato, con aumento de la incidencia, la gravedad y la duración de la mucositis.

No se debe recomendar la glutamina parenteral como tratamiento habitual en los trasplantes de células precursoras hematopoyéticas. Los futuros estudios deben analizar el momento más conveniente para administrarla (pretrasplante o peritrásplante), la vía (oral, intravenosa), la duración de la suplementación, los efectos a largo plazo en el pronóstico, la recidiva, la incidencia de la enfermedad del injerto contra el huésped, etcétera.

#### *Palifermina*

En un estudio de fase III multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado, se ha demostrado la eficacia de la palifermina, un factor humano de crecimiento de queratinocitos recombinante, ya que reduce la incidencia, la duración y la gravedad de la mucositis oral en el autotrasplante de médula ósea. Los aleatorizados a palifermina tuvieron menor

incidencia de neutropenia febril y precisaron menos opiáceos y días de NPT que el grupo placebo<sup>40</sup>.

Se está investigando y ensayando con otras moléculas para tratar de reducir la toxicidad del tratamiento acondicionador: amifostina, antioxidantes, análogos del péptido similar al glucagón tipo 2; anabolizantes, factores de crecimiento y enterohormonas con propiedades proliferativas.

#### *Complicaciones del trasplante de células precursoras hematopoyéticas con repercusión nutricional*

*Síndrome obstructivo sinusoidal.* Anteriormente denominado enfermedad venooclusiva, es un síndrome de ictericia (colemia  $\geq 2$  mg/dl), ganancia de peso inexplicada (más del 2% del basal), ascitis y hepatomegalia dolorosa desarrollado a los 10 o 20 días tras el trasplante de células precursoras hematopoyéticas. Se produce como consecuencia de la agresión tóxica al epitelio venular y sinusoidal hepático<sup>25,41</sup>.

*Enfermedad del injerto contra el huésped.* Es una enfermedad con mortalidad elevada como resultado de la inmunidad celular T del donante. Hay una forma aguda, que ocurre en los primeros 100 días después del trasplante y suele afectar a la piel, el hígado y el tubo digestivo, y una forma crónica que semeja enfermedades autoinmunitarias del colágeno, que puede desarrollarse meses y años tras el trasplante. A pesar de los avances terapéuticos, la enfermedad del injerto contra el huésped continúa siendo un problema importante debido al uso de donantes no emparentados y parcialmente histocompatibles. Estos enfermos tienen unos requerimientos nutricionales altos, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y proteínico, con dificultad para ingerir por distintos motivos según sea la afección que se produzca, y precisan dietas modificadas, suplementos orales o nutrición artificial más compleja para prevenir la desnutrición<sup>25,41</sup>. La incidencia de pérdida de peso en la enfermedad del injerto contra el huésped crónica al año del alotrasplante de médula ósea es del 33% en la forma extensa y del 19% en la limitada<sup>42</sup>. Jacobsohn et al<sup>43</sup> detectan un

**TABLA 2. Suplementación con glutamina en el trasplante de precursores hematopoyéticos**

<i>Estudios a favor o que demuestran beneficios</i>		
Zeigler et al, 1992 <sup>29</sup>	Reduce estancia, infección en alotrasplante	0,57 g/kg/día; i.v.
Schloerb et al, 1993 <sup>30</sup>	Reduce estancia, infección en alotrasplante y autotrasplante	0,57 g/kg/día; i.v.
Anderson et al, 1998 <sup>31</sup>	Aumenta supervivencia 28 días en alotrasplante y autotrasplante	4 g/m <sup>2</sup> ; oral
Piccirillo et al, 2003 <sup>32</sup>	Acelera reconstitución linfocitaria en autotrasplante	13,46 y 20 g/día; i.v.
Aquino et al, 2005 <sup>33</sup>	Reduce días de opiáceos y de nutrición parenteral total	4 g/m <sup>2</sup> ; oral
Cockerham et al, 2000 <sup>34</sup>	Reduce gravedad y duración de mucositis por taxanos y melfalán	24 g/día; oral
Vanegas et al, 2004 <sup>35</sup>	Reduce mucositis por metotrexato y doxorubicina	0,5 g/kg/día; oral
<i>Estudios que aumentan el riesgo o no demuestran beneficios</i>		
Pytlak et al, 2000 <sup>36</sup>	Empeora supervivencia, estancia, mucositis; aumenta uso de opiáceos y recidiva en autotrasplante	20 g; i.v.
Cánovas et al, 2000 <sup>37</sup>	En autotrasplante	20 g; oral
Coghlin Dickson et al, 2000 <sup>38</sup>	En alotrasplante y autotrasplante	30 g; oral
Schloerb et al, 1999 <sup>39</sup>	En alotrasplante y autotrasplante	39 g; oral

43% de desnutrición (índice de masa corporal < 21,9) y un 14% de desnutrición grave (índice de masa corporal < 18,5) en estos enfermos.

En la tabla 3 se detallan los requerimientos nutricionales de estas 2 complicaciones.

*Indicaciones de la nutrición artificial en la enfermedad del injerto contra el huésped*

Nutrición enteral total<sup>41</sup>:

- Tubo digestivo funcionante con incapacidad para mantener el estado nutricional con la ingesta oral.
- Enfermedad del injerto contra el huésped oral o esofágica o incapacidad para aumentar de peso.
- Enfermedad del injerto contra el huésped crónica estable con incapacidad para mantener el estado nutricional a pesar de intentos repetidos de conseguir las necesidades nutricionales por vía oral.
- NPT contraindicada por retención hídrica o por fallo multiorgánico y función digestiva adecuada para iniciar la nutrición enteral.
- Acceso central intravenoso imposible, con acceso enteral temporal posible y función digestiva aceptable.

Nutrición parenteral total<sup>41</sup>:

- Mucositis y/o esofagitis con disponibilidad de un acceso enteral antes del postrasplante inmediato.
- Vómitos intratables o diarrea por enfermedad del injerto contra el huésped aguda que requieran reposo intestinal prolongado.
- Trombocitopenia grave que impida el acceso enteral. Considérese la transfusión de plaquetas antes de colocar la sonda cuando estén por debajo de 50.000/ $\mu$ l.
- Heridas que no cicatrizan o enfermedad del injerto contra el huésped crónica y extensa de piel que impida un acceso enteral permanente.

**Aspectos nutricionales del trasplante pulmonar**

La mayoría de los programas incluyen restricciones ponderales para seleccionar sólo a los enfermos cuyo peso es del 70-130% del peso ideal o tienen un índice de masa corporal de 17-27<sup>44</sup>. Las intervenciones nutricionales antes del trasplante van dirigidas a ayudar a

los enfermos a ganar, mantener o perder peso. Las modificaciones dietéticas apropiadas en la frecuencia de las comidas y el tamaño de las raciones junto con la farmacoterapia podrían ayudar a disminuir los síntomas que dificultan la alimentación, como la disnea y la desaturación relacionadas con la comida y la distensión abdominal. Si la ingesta oral está comprometida, pueden ser necesarios suplementos hipercalóricos y nutrición enteral complementaria, posiblemente vía gastrostomía, para mejorar el estado nutricional y mientras el enfermo continúa en lista de espera<sup>3</sup>.

Tras el trasplante, una vez que el enfermo está estabilizado, la extubación puede ocurrir en 24 h en los casos no complicados, y la mayoría de los enfermos pueden comer precozmente. Típicamente, una dieta líquida es la de inicio, que debe ser rápidamente avanzada hacia otra que proporcione alimentos densos en nutrientes que cubran mejor las demandas nutricionales del enfermo. Dados el apetito escaso y la recuperación funcional lenta, muchos enfermos precisan suplementos nutricionales para alcanzar sus necesidades diarias.

La NET está indicada si el enfermo tiene un intestino funcionante pero es incapaz de mantener una ingesta oral suficiente que consiga objetivos de recuperación y rehabilitación. La colocación de sondas durante la cirugía para iniciar una nutrición postoperatoria precoz podría ser beneficiosa en los enfermos con desnutrición grave previa, en los que se prevea una ventilación mecánica prolongada (como ocurre en la hipertensión pulmonar primaria, en la que es más difícil alcanzar la estabilidad hemodinámica y respiratoria) y en los enfermos con alto riesgo de complicaciones digestivas (como los diagnosticados de fibrosis quística).

La NPT está indicada en enfermos con obstrucción intestinal, vómitos o diarrea incoercibles, ileo postoperatorio prolongado (frecuente en enfermos a los que se hace una omentopexia alrededor de la anastomosis bronquial para favorecer la cicatrización) o en cualquier otra indicación donde el intestino no sea funcionante o sí lo sea, pero no lo suficiente como

**TABLA 3. Requerimientos nutricionales en el síndrome de obstrucción sinusoidal y en la enfermedad del injerto contra el huésped**

Síndrome de obstrucción sinusoidal	Evitar sobrepasar capacidad oxidación hepática, 1-1,5 g proteínas/kg/día Aminoácidos ramificados (si encefalopatía hepática), 3-5 mg glucosa/kg/min Grasa 15-40% del total Disminuir aporte de líquidos y sodio 2-2,5 g proteínas/kg/día 30-50 kcal/kg/día ( $\geq$ 35 kcal/kg/día, habitualmente) Omega 3: 2 g/día (resultados limitados) Aumentar aporte líquido (si afección gastrointestinal y cutánea) Controlar aporte líquido (si afección hepática) Excluir o modificar aporte oral, controlando grasa, residuos y lactulosa Aportar micronutrientes (vitamina C, 500 mg/12 h; cinc, 220 mg durante 14 días; folato, 1 mg/día) Multivitaminas con minerales (sin hierro en el primer año tras el trasplante de médula ósea)
Enfermedad del injerto contra el huésped	

Modificada de Lipkin et al<sup>25</sup> y Roberts et al<sup>41</sup>.

para conseguir objetivos nutricionales sólo por vía enteral.

Disponemos de pocos estudios sobre las necesidades proteínicas y energéticas tras el trasplante pulmonar. En la práctica, estos requerimientos nutricionales están basados en los de otros enfermos quirúrgicos y transplantados y varían en función del grado de desnutrición y la dosis de esteroides empleada (30 a 35 kcal/kg/día; 1,3 a 1,5 g de proteínas/kg/día y hasta 2,5 g/kg/día si hubiera necesidades adicionales).

Las complicaciones digestivas que limitan la tolerancia oral producen una gran morbilidad. Aparecen en el 51% de los enfermos y de forma muy precoz (el 73% en el primer mes)<sup>45</sup>. La mayoría se debe a efectos secundarios de los inmunosupresores.

Un gran número de transplantados pulmonares muestra una recuperación nutricional a los 6-12 meses de la cirugía y dos tercios son capaces de alcanzar una masa muscular normal o incluso superior en los 2 años siguientes al trasplante<sup>46</sup>, a pesar de los efectos catabólicos de los inmunosupresores y de las complicaciones posteriores.

## Aspectos nutricionales del trasplante hepático

### Intervenciones dietéticas

La dieta es la principal opción terapéutica del tratamiento nutricional a largo plazo en la cirrosis hepática, aunque la mayoría de los enfermos no cubren sus necesidades calóricas y proteínicas mediante alimentación oral, especialmente aquellos que tienen un fallo hepático más grave<sup>6,12</sup>. El descenso de la ingesta durante el ingreso junto con otras variables predice de manera significativa e independiente la mortalidad en el hospital.

Se ha demostrado que una ingesta oral adecuada (en torno a 40 kcal/kg/día durante 1 mes) reduce la necesidad de nutrición artificial en desnutridos graves con cirrosis hepática, con aumento de la masa grasa independientemente del grado de insuficiencia hepática. También el aumento de la ingesta de proteínas es muy eficiente debido al aumento de la síntesis proteínica, con mejoría significativa de la circunferencia muscular del brazo, el índice de creatinina/altura y la albúmina, independientemente del índice de Child, aunque esta mejoría no se acompañe de acumulación grasa<sup>13</sup>.

Hay relación entre el tipo de desnutrición y las complicaciones hepáticas. Así, la ascitis a tensión es el único factor clínico independientemente relacionado con la reducción de la ingesta calórica y proteínica; la encefalopatía con la ingesta calórica y la reducción del tiempo de protrombina con la proteínica<sup>12</sup>.

### Suplementos nutricionales

El uso de suplementos nutricionales cuando el consejo dietético no es suficiente redujo significativamente la necesidad de ingreso (por infecciones sobre todo), con marcada tendencia a mejorar la supervivencia en la

cirrosis hepática de causa etílica, y mejora los parámetros nutricionales y biológicos en enfermos con cirrosis avanzada y desnutrición moderada o grave.

Más controvertido es el uso de suplementos enriquecidos con aminoácidos ramificados. Hay cierto consenso en su utilización en la encefalopatía crónica o en la intolerancia a proteínas convencionales, pero no está demostrado si su uso se podría generalizar a todo cirrótico potencialmente candidato a suplementación nutricional. Se ha demostrado que<sup>47</sup>: reducen significativamente la tasa combinada de muerte o progresión a fallo hepático, acortan la duración media del ingreso, mejoran o mantienen estables los parámetros nutricionales y la función hepática, disminuyen significativamente la puntuación de Child, mejoran la anorexia y la calidad de vida, aunque el cumplimiento a largo plazo es escaso, debido a su impalatabilidad. También producen menor morbilidad (ascitis y edema periférico) en cirrosis con hepatocarcinoma sometidos a quimioembolización, aunque sin diferencias significativas en supervivencia<sup>48</sup>, mejoran significativamente la actividad fagocitaria del neutrófilo y de manera no significativa la actividad linfocitaria<sup>49</sup>, y pueden prevenir y reducir el riesgo de infecciones graves.

Aunque el aminograma patológico tienda a mejorar en el período inmediatamente posterior al trasplante, tarda en normalizarse completamente más de 6 meses<sup>50</sup>.

Owen et al<sup>51</sup> demostraron que, tras un ayuno nocturno, la naturaleza de la oxidación de nutrientes en los cirróticos era parecida a la que se producía en controles sanos después de 2 o 3 días de ayuno absoluto, es decir, una contribución relativamente elevada de la grasa al metabolismo energético. Un suplemento energético al finalizar la tarde o nocturno mejora el balance nitrogenado y el metabolismo alterado de los nutrientes en la cirrosis hepática, lo que evita pérdidas catabólicas favorecidas por un ayuno acelerado. Una colación, a la hora de dormir, rica en hidratos de carbono disminuye la tasa de oxidación lipídica y proteínica, aumenta la de glucosa y disminuye el área bajo la curva para la glucemia posprandial<sup>52</sup>. La administración nocturna de aminoácidos ramificados produce un efecto anabolizante y ahorrador de proteínas.

La suplementación oral con un simbiótico en cirróticos disminuye significativamente el amonio venoso y los valores séricos de endotoxina y previene el sobrecrecimiento cecal de *Escherichia coli* y *Staphylococcus* spp. La administración del simbiótico revirtió la encefalopatía y mejoró la función hepática en casi el 50% de los enfermos<sup>53</sup>.

Intervenciones dietéticas mínimas pueden reducir drásticamente el riesgo de desnutrición y mejorar trastornos metabólicos en la cirrosis hepática.

### Nutrición artificial

No disponemos de ningún estudio controlado que compare la eficacia de la NET con la de la NPT en la

cirrosis hepática. La NET parece la modalidad de elección, ya que el riesgo de complicaciones sépticas y de sobrecarga de volumen puede limitar el uso de la NPT en cirrosis con ascitis o síndrome hepatorenal.

*Nutrición parenteral.* Cuando se necesita una nutrición artificial en enfermos con shunt portosistémico en los que el metabolismo proteínico por enterocitos cause la hiperamoniemia, más que depender ésta de la colonización bacteriana, una NPT sería superior<sup>54</sup>. Si parte de la grasa dietética absorbida por vía portal alcanzara la circulación sistémica por los shunts portosistémicos espontáneos, sería lógico pensar que el flujo de grasa al hígado, junto con la alteración en la liberación hepática de lipoproteínas de muy baja densidad, podría facilitar el almacenamiento hepático de grasa en cirróticos y agravar la inflamación y la fibrogénesis. Desde esta perspectiva, aportar grasa intravenosa sería mejor que por vía enteral<sup>55</sup>.

*Nutrición enteral.* Se han publicado 4 estudios controlados, prospectivos y aleatorizados sobre la utilidad de la NET frente a dieta oral en la cirrosis<sup>56-59</sup>. Los 3 primeros confirman que la NET es nutricionalmente más eficaz; en alguno de ellos se asoció con mejoría de la función hepática y en uno, con menor estancia hospitalaria. La NET no mostró ningún beneficio en términos de recuperación nutricional o morbimortalidad en enfermos con cirrosis hepática bien nutridos sometidos a tratamiento urgente por sangrado activo por varices. En los enfermos con ingesta inadecuada, la NET debe comenzar lo antes posible. En 20 de 24 enfermos que recibieron una NET por ingesta oral < 25 kcal/kg/día, se comenzó a los 12,4 ± 8,3 días de hospitalización. A pesar de ello, esos enfermos tuvieron una mortalidad más alta (el 50 frente al 13%; p < 0,001) y más complicaciones sépticas graves en el mismo intervalo (el 25 frente al 16,4%)<sup>12</sup>.

#### Nuevas aproximaciones nutricionales

Plank et al<sup>60</sup> evaluaron los efectos de una dieta enteral immunomoduladora en candidatos a trasplante hepático e indicaron que puede tener un efecto en la mejoría del estado nutricional preoperatorio, pues acelera la recuperación tras el trasplante y disminuye las infecciones postoperatorias.

Los receptores de trasplante hepático son especialmente susceptibles a la infección, con tasas del 30 al 86%, y la infección de la herida quirúrgica postrasplante supone aproximadamente 24 días más de ingreso, 136.735,6 euros en coste y un 10% más de mortalidad<sup>61</sup>.

En un estudio reciente se comparan los efectos postoperatorios de una mezcla de prebióticos y probióticos con la utilización exclusiva de prebióticos en transplantados hepáticos. La incidencia de infecciones bacterianas se redujo significativamente en los que recibieron la combinación simbiótica respecto a los que recibieron sólo prebióticos (el 3 frente al 48%). La duración de la antibioterapia también resultó menor en el primer grupo<sup>62</sup>.

## CONCLUSIONES

La nutrición es una poderosa herramienta para recuperar la salud. La desnutrición es muy frecuente en el candidato a trasplante en cualquier momento de su evolución. Un peso adecuado y saludable puede mejorar la capacidad funcional y reduce la mortalidad mientras se espera el trasplante. El tratamiento nutricional se debe iniciar precozmente. Intervenciones dietéticas mínimas pueden mejorar el riesgo de desnutrición. Tras la recuperación postrasplante, el objetivo es prevenir la aparición de enfermedades crónicas, ya que el desarrollo de estas enfermedades endocrinometabólicas podría condicionar la supervivencia a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kyle UG, Chalandron Y, Miralbell R, et al. Longitudinal follow-up of body composition in hematopoietic stem cell transplant patients. Bone Marrow Transplant. 2005;35:1171-7.
- Horsley P, Bauer J, Gallagher B. Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. Bone Marrow Transplant. 2005;35:1113-6.
- Tynan C, Hasse JM. Current nutrition practices in adult lung transplantation. Nutr Clin Pract. 2004;19:587-96.
- Calañas-Continente AJ, Cerveró Pluvins C, Muñoz Gomáriz E, et al. Prevalencia de desnutrición en candidatos a trasplante pulmonar. Nutr Hosp. 2002;17:197-203.
- Levine SM, Sako EY. Waiting to make the weight for lung transplantation. Chest. 2002;121:317-20.
- Cabré E, Gassull MA. Nutrition in liver disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2005;8:545-51.
- Figueiredo FA, De Mello Perez R, Kondo M. Effect of liver cirrhosis on body composition: evidence of significant depletion even in mild disease. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20: 209-16.
- Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. Transplantation. 2000;70:1347-52.
- Vaz M, Thangam S, Prabhu A, et al. Maximal voluntary contraction as a functional indicator of adult chronic undernutrition. Br J Nutr. 1996;76:9-15.
- Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. Nutrition. 2005;21:113-7.
- Weimann A, Kuse ER, Bechstein WO, et al. Perioperative parenteral and enteral nutrition for patients undergoing orthotopic liver transplantation. Results of a questionnaire from 16 European transplant units. Transpl Int. 1998;11:S289-91.
- Campillo B, Richardet JP, Scherman E, et al. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. Nutrition. 2003;19:515-21.
- Manguso F, D'Ambra G, Menchise A, et al. Effects of an appropriate oral diet on the nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis: a prospective study. Clin Nutr. 2005;24:751-9.
- Bilbao I, Armadans L, Lazaro JL, et al. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. Clin Transplant. 2003;17:401-11.

15. O'Grady JG. Clinical economics review: liver transplantation. *Alim Pharmacol Ther.* 1997;11: S445-51.
16. Abad-Lacruz A, Cabré E, González-Huix F, et al. Routine tests of renal function, alcoholism, and nutrition improve the prognostic accuracy of Child-Pugh score in nonbleeding advanced cirrhotics. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:382-7.
17. Shahid M, Johnson J, Nightingale P, et al. Nutritional markers in liver allograft recipients. *Transplantation.* 2005; 79:359-62.
18. Bensinger WI, Storb R. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Rev Clin Exp Hematol.* 2001;5:67-86.
19. Iestra JA, Fibbe WE, Zwinderman AH, et al. Parenteral nutrition following intensive cytotoxic therapy: an exploratory study on the need for parenteral nutrition after various treatment approaches for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:933-9.
20. Arfons LM, Lazarus HM. Total parenteral nutrition and hematopoietic stem cell transplantation: an expensive placebo? *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:281-8.
21. Sheean PM, Braunschweig C, Rich E. The incidence of hyperglycemia in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving total parenteral nutrition: a pilot study. *J Am Diet Assoc.* 2004;104:1352-60.
22. Johansson JE, Ekman T. Gastro-intestinal toxicity related to bone marrow transplantation: disruption of the intestinal barrier precedes clinical findings. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19: 921-5 [fe de errores: *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:462].
23. Lenssen P. Hematopoietic stem cell transplantation. En: Rolandelli R, Bankhead R, Boullata J, et al, editores. *Clinical Nutrition: Enteral and Tube Feeding.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 544-58.
24. Lenssen P. Total parenteral nutrition-induced hyperglycemia in hematopoietic stem cell transplantation. *J Am Diet Assoc.* 2004;104:1349-51.
25. Lipkin AC, Lenssen P, Dickson BJ. Nutrition issues in hematopoietic stem cell transplantation: state of the art. *Nutr Clin Pract.* 2005;20:423-39.
26. Roberts S, Miller J, Pineiro L, et al. Total parenteral nutrition vs oral diet in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:715-21.
27. Scheid C, Hermann K, Kremer G, et al. Randomized, double-blind, controlled study of glycyl-glutamine-dipeptide in the parenteral nutrition of patients with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Nutrition.* 2004;20:249-54.
28. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database System Rev.* 2002, Issue 2:CD002920. doi: 10.1002/14651858.CD002920
29. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med.* 1992;116:821-8.
30. Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications. *J Parent Ent Nutr.* 1993;17:407-13.
31. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:339-44.
32. Piccirillo N, De Matteis S, Laurenti L, et al. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica.* 2003;88:192-200.
33. Aquino VM, Harvey AR, Garvin JH, et al. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36: 611-6.
34. Cockerham MB, Weinberger BB, Lerchie SB. Oral glutamine for the prevention of oral mucositis associated with high-dose paclitaxel and melphalan for autologous bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother.* 2000;34:300-3.
35. Vanegas T, Aguilar Y, Valero A, et al. Glutamina oral en pacientes pediátricos oncológicos con altas dosis de metotrexato y doxorubicina. Años 2002-2004. *Rev Venez Oncol.* 2004; 16:207-12.
36. Pytlak R, Benes P, Patorkova M, et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30:953-61.
37. Cánovas G, León-Sanz M, Gómez P, et al. Oral glutamine supplements in autologous hematopoietic transplant: impact on gastrointestinal toxicity and plasma protein levels. *Haematologica.* 2000;85:1229-30.
38. Coghlun Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *J Parent Ent Nutr.* 2000;24:61-6.
39. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *J Parent Ent Nutr.* 1999;23:117-22.
40. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2004;16;351:2590-8.
41. Roberts S, Thompson J. Graft-vs-host disease: nutrition therapy in a challenging condition. *Nutr Clin Pract.* 2005;20:440-50.
42. Lenssen P, Sherry ME, Cheney CL, et al. Prevalence of nutrition-related problems among long-term survivors of allogeneic marrow transplantation. *J Am Diet Assoc.* 1990;90:835-42.
43. Jacobsohn DA, Margolis J, Doherty J, et al. Weight loss and malnutrition in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:231-6.
44. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society(ATS)/European Respiratory Society (ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:335-9.
45. Lubetkin EI, Lipson DA, Palevsky HI, et al. GI complications after orthotopic lung transplantation. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:2382-90.
46. Kyle UG, Nicod L, Raguso C, et al. Fat-free mass change to weight change ratio during refeeding following lung transplantation. *Acta Diabetol.* 2003;40:S165-7.
47. Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, et al. Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *J Nutr.* 2005;135:S1596-601.
48. Poon RT, Yu WC, Fan ST, et al. Long-term oral branched chain amino acids in patients undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:779-88.
49. Nakamura I, Ochiai K, Imawari M. Phagocytic function of neutrophils of patients with decompensated liver cirrhosis is restored by oral supplementation of branched-chain amino acids. *Hepatol Res.* 2004;29:207-11.
50. Tietge UJ, Bahr MJ, Manns MP, et al. Hepatic amino-acid metabolism in liver cirrhosis and in the long-term course after liver transplantation. *Transpl Int.* 2003;16:1-8.
51. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA Jr, et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest.* 1983;72:1821-32.
52. Tsuchiya M, Sakaida I, Okamoto M, et al. The effect of a late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2005;31:95-103.
53. Liu Q, Duan ZP, Ha da K, et al. Symbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2004;39:1441-9.

54. Plauth M, Roske AE, Romaniuk P, et al. Post-feeding hyperammonaemia in patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and liver cirrhosis: role of small intestinal ammonia release and route of nutrient administration. *Gut*. 2000; 46:849-55.
55. Cabré E, Hernández-Pérez JM, Fluvia L, et al. Absorption and transport of dietary long-chain fatty acids in cirrhosis: a stable-isotope-tracing study. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81:692-701.
56. Mendenhall C, Bongiovanni G, Goldberg S, et al. VA Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis. III: Changes in protein-calorie malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutritional therapy. *J Par Enter Nutr*. 1985;9:590-6.
57. Cabré E, González-Huix F, Abad-Lacruz A, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 1990;98:715-20.
58. Kearns PJ, Young H, Garcia G, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology*. 1992;102:200-5.
59. De Ledinghen V, Beau P, Mannant PR, et al. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci*. 1997;42:536-41.
60. Plank LD, McCall JL, Gane EJ, et al. Pre- and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. *Clin Nutr*. 2005;24:288-96.
61. Hollenbeck CS, Alfrey EJ, Souba WW. The effect of surgical site infections on outcomes and resource utilization after liver transplantation. *Surgery*. 2001;130:388-95.
62. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant*. 2005;5:125-30.