



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

**“ESTADO NUTRICIO Y METABÓLICO EN INDIVIDUOS CON CIRROSIS CON Y
SIN DIABETES”**

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**PRESENTA
María José López Rocha**

**DIRECTORA DE TESIS
Dra. Paloma Almeda Valdés**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Ciudad Universitaria, Ciudad de México a Noviembre de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**“Dios es amor, y el que permanece en amor
permanece en Dios y Dios permanece en él”.**

1 Juan 4:16

“Todo lo puedo en Cristo que me fortalece”.

Filipenses 4:13

Agradecimientos

Gracias a Dios por cada día que me permite abrir mis ojos y percatarme de que tengo vida y salud, por darme paciencia, entendimiento, conocimiento y empeño, por permitirme soñar y darme las herramientas para convertir mis sueños en mi realidad, por estar conmigo en cada faceta de mi vida y fortalecerme en esperanza cuando se presentan adversidades, por permitirme sonreír ante mis logros y por ponerme a prueba aprendiendo siempre de mis errores.

Gracias infinitas a mis padres José Antonio y Ludivina por todo el amor y apoyo que me han brindado a lo largo de mi vida, por mostrarme con su ejemplo lo que debo ser, por todo lo que han trabajado y sacrificado para conseguir que yo esté cumpliendo mis propósitos, por confiar y creer en mí y en mis expectativas, por enseñarme a nunca rendirme y siempre ir en busca de alcanzar mis metas, por ser mi motor y regalarme los cimientos de amor y fortaleza más grandes, por cada consejo, valor y principio que me han inculcado, todo lo que soy se los debo a ustedes.

Gracias a mis hermanos Wascar, Luis, Milagros y Aleyda por ayudarme a crecer, por apoyarme siempre que lo necesito, por hacer por mí cosas bonitas que me motivan a seguir siempre hacia delante, por ser los pilares que me sostienen cuando estoy a punto de caer y darme su mano para levantarme y seguir avanzando.

Gracias a mi madrina Elma por estar siempre para mí y brindarme su apoyo. Gracias a todos mis familiares que han estado conmigo y me han apoyado en las diferentes etapas de mi crecimiento.

Gracias a mis amigos por creer en mí y alentarme a seguir con la mirada al frente viendo alto, por demostrarme su lealtad y confianza, por estar conmigo en las buenas y en las malas.

Gracias en abundancia a mi tutora la Dra Paloma Almeda Valdés quien con su paciencia, conocimiento, preparación, colaboración y enseñanza me guio y me dirigió en el desarrollo de este proyecto. Principalmente le agradezco la oportunidad que me brindo al haberme aceptado y al creer en mí, gracias por orientarme y motivarme con cada uno de sus consejos, por compartirme su experiencia, su trayectoria y sabiduría.

Gracias a posgrados de la UNAM por la oportunidad que me dieron de formarme en su institución. Gracias al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por permitirme realizar mi proyecto y ayudarme a crecer profesionalmente. Agradezco a todas las personas que de forma directa e indirecta fueron participes de mi formación y crecimiento, llámense directivos, docentes o administrativos gracias por su aporte y por todo el apoyo.

ÍNDICE:

Resumen	6
1. Marco Teórico	7
1.1. Cirrosis hepática	7
1.1.1. Epidemiología y etiología de la cirrosis.....	7
1.1.2. Historia natural de la cirrosis.....	8
1.1.3. Cirrosis compensada y descompensada.....	9
1.1.3.1. Clasificación de cirrosis en compensada o descompensada.....	9
1.1.3.1.1. Child-Pugh.....	10
1.1.3.1.2. Model for End-stage Liver Disease.....	11
1.2. Estado metabólico	12
1.2.1 Diabetes y cirrosis hepática.....	14
1.3. Evaluación del estado nutricional	16
1.3.1. Malnutrición y cirrosis hepática.....	17
1.3.1.1. Desnutrición y cirrosis hepática.....	17
1.3.1.2. Obesidad y cirrosis hepática.....	19
1.3.2. Herramientas para valorar el estado nutricional en cirrosis hepática.....	20
1.3.2.1. Absorciometría de rayos X de doble frecuencia.....	21
1.3.2.2. Análisis de impedancia bioeléctrica.....	21
1.3.2.2.1. Análisis vectorial de impedancia bioeléctrica.....	22
1.3.2.2.2. Ángulo de fase obtenido del análisis de bioimpedancia.....	22
1.3.2.3. Antropometría.....	23
1.3.2.4. Royal Free Hospital Global Assessment.....	24
1.3.2.5. Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool.....	24
1.3.2.6. Historia dietética.....	25
1.3.2.7 Indicadores bioquímicos.....	25
1.3.2.7.1. Adiponectina y leptina.....	25
1.3.2.7.2. Citocinas.....	26
1.3.2.7.3. Otros marcadores.....	26
1.4. Antecedentes	28
2. Planteamiento del problema	33

3. Justificación	34
4. Pregunta de Investigación	35
5. Hipótesis	36
6. Objetivo general	37
6.1. Objetivos específicos.....	37
6.2. Objetivos Secundarios.....	37
7. Metodología: Diseño general	38
7.1. Centro de investigación.....	38
7.2. Tamaño de muestra.....	38
7.3. Población de estudio.....	38
7.3.1. Método de muestreo.....	39
7.4. Criterios de inclusión.....	39
7.4.1. Grupo sin diabetes.....	39
7.4.2. Grupo con diabetes.....	39
7.5. Criterios de exclusión.....	39
7.6. Descripción de los procedimientos a realizar.....	40
7.6.1. Visita 1.....	40
7.6.2. Visita 2.....	40
7.6.3. Personal que realizará los procedimientos.....	41
8. Operacionalización de variables	42
9. Análisis estadístico	44
10. Aspectos éticos	45
11. Financiamiento	46
12. Resultados	47
13. Discusión	53
14. Conclusión	57
15. Cronograma de Actividades	58
16. Bibliografía	59

Resumen

Es frecuente la coexistencia de cirrosis con desnutrición. La desnutrición del paciente con cirrosis se reconoce por la disminución de la grasa subcutánea y por una marcada pérdida de masa muscular en los estadios más avanzados. La prevalencia de desnutrición en pacientes con cirrosis varía debido a la heterogeneidad de los grupos incluidos en los estudios, la gravedad clínica de la enfermedad y los diferentes métodos utilizados para su valoración. **Objetivo:** comparar el estado nutricional y metabólico de individuos con cirrosis de diversas etiologías con y sin diabetes. **Metodología:** estudio transversal comparativo en individuos mayores a 18 años con cirrosis hepática con y sin diabetes que consistió en 2 visitas, en la visita 1 se les evaluó a los participantes mediante antropometría, composición corporal con impedancia bioeléctrica, determinación de parámetros bioquímicos en muestra de sangre, aplicación de herramientas de tamizaje para valoración del estado nutricional y un interrogatorio para registro de alimentos, en la visita 2 se les realizó una elastografía transitoria y composición corporal con absorciometría de rayos X de doble frecuencia. **Resultados:** se incluyeron 102 individuos, 42 (41.2%) tuvieron diabetes, predominó el sexo femenino en ambos grupos (54.8% con diabetes vs 73.3% sin diabetes), la etiología de cirrosis más prevalente fue la criptogénica (38.1%) en el grupo con diabetes, en el grupo sin diabetes fue la colangitis biliar primaria (28.3). Se encontró desnutrición en 37 (88.1%) de los pacientes con diabetes y 43 (71.7%) de los pacientes sin diabetes considerando un ángulo de fase ≤ 4.9 con una diferencia significativa entre grupos ($p=0.047$). Se detectaron alteraciones metabólicas en más pacientes del grupo con diabetes y cirrosis en forma significativa (23 (54.8%) vs 14 (23.3%), $p = 0.001$). La mayoría se encontraba en cirrosis compensada según las escalas de Child-Pugh (71.4% vs 70%) y MELD (95.2% vs 81.7%) en los grupos con y sin diabetes respectivamente. **Conclusión:** La desnutrición y las alteraciones metabólicas en los pacientes con cirrosis son una complicación frecuente. Una detección precoz de la desnutrición a través de una evaluación nutricional completa, así como de un descontrol metabólico, es de suma importancia desde la primera consulta para mejorar el pronóstico en cuanto a la calidad y expectativa de vida de los pacientes con cirrosis.

1. Marco Teórico

1.1. Cirrosis hepática (CH)

La CH es una enfermedad crónica y difusa del hígado que altera su estructura y función; representa el estadio final de muchas enfermedades crónicas del hígado: hepatitis vírica, alcohol, medicamentos, obesidad mórbida, tóxicos, metales pesados, enfermedades autoinmunes, vasculares o hereditarias. Las manifestaciones clínicas son independientes de su etiología, relacionándose más con el grado de disfunción hepática^{1, 2}.

1.1.1. Epidemiología y etiología de la cirrosis

La epidemiología de la CH se caracteriza por marcadas diferencias entre sexos, grupos étnicos y regiones geográficas. La naturaleza, frecuencia y tiempo de adquisición de los principales factores de riesgo de CH pueden explicar estas variaciones³. La CH es un problema de salud pública mundial importante y subestimado, es una causa creciente de morbilidad y mortalidad en los países más desarrollados. A nivel mundial, representa la 14^a causa principal de mortalidad, es la 12^a causa en los Estados Unidos y la 4^a causa en Europa Central; resultando en 1.03 millones de muertes por año en todo el mundo, 170 000 por año en Europa, y entre 33 539 y 60000 por año en los Estados Unidos^{4, 5, 6}. En México, la CH es considerada un problema de salud pública ya que constituye la cuarta causa de muerte en su población⁷. La prevalencia de la CH es difícil de evaluar y probablemente es más alta que la informada, porque las etapas iniciales son asintomáticas por lo que el trastorno no se diagnostica^{5, 6}.

La etiología de la CH varía geográficamente; en general, las principales etiologías de CH en los países occidentales más desarrollados son el abuso crónico de alcohol, seguido de infecciones virales (virus de hepatitis C o VHC y virus de la hepatitis B o VHB) y la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) principalmente esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), mientras que la hepatitis B crónica es la principal causa de CH en la región de Asia y el Pacífico^{4, 5, 8}. Sin embargo, en muchos países, la proporción de CH causada por hepatitis viral está

disminuyendo notablemente y la proporción causada por EHNA está aumentando⁴. La EHGNA, es la condición predecesora de EHNA, que en las últimas décadas se ha convertido en la principal causa de enfermedad hepática crónica (EHC), tiene una prevalencia actual del 25% al 30% en todo el mundo y las tasas de prevalencia más altas se encuentran en los países occidentales como Estados Unidos con una prevalencia del 30% en la población general^{4, 8}. La CH tiene muchas otras causas, que incluyen enfermedades hereditarias como la hemocromatosis y la enfermedad de Wilson, colangitis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria, deficiencia de alfa-1-antitripsina y hepatitis autoinmune. Algunos casos son idiopáticos o criptogénicos⁸. En México, la enfermedad alcohólica del hígado (EAH) y la infección por el VHC han sido las causas más frecuentes de CH en la última década. Sin embargo, la creciente prevalencia de obesidad, síndrome metabólico y enfermedades autoinmunes, probablemente han modificado la epidemiología de la CH en nuestro país⁴.

En 2010, la CH fue responsable de aproximadamente el 2% de todas las muertes en todo el mundo, fue la octava causa de muerte en los Estados Unidos y, junto con sus complicaciones, causó aproximadamente 49500 muertes^{4, 9}. Es más frecuente en hombres y representa 9.5 muertes por cada 100 000 personas. En México, ha habido una incidencia incrementada de EHC. Para el año 2000, la EHC era la quinta causa relacionada con la mortalidad, y la segunda para la población entre las edades de 35 y 55 años^{3, 10}. En 2008, la EHC se convirtió en la cuarta causa relacionada con la mortalidad para todos los grupos de edad. Se ha estimado que para el año 2020 habrá más de 1 millón de personas afectadas, y para 2050 casi 2 millones¹⁰.

1.1.2. Historia natural de la cirrosis

El desarrollo de fibrosis hepática marca el comienzo de la vulnerabilidad del paciente en riesgo de una hepatitis crónica¹¹. La fibrosis hepática se desarrolla como resultado de una lesión crónica en el hígado junto con la acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular, que ocurre en la mayoría de las EHC. La acumulación de proteínas de la matriz extracelular distorsiona la arquitectura

hepática al formar tejido cicatricial fibroso, y el desarrollo posterior de nódulos regenerativos dentro de los hepatocitos define la cirrosis⁴. Desde el punto de vista histopatológico la CH se caracteriza por fibrosis, que resulta en la destrucción de la arquitectura normal de hígado. El tejido funcional hepático es destruido y reemplazado por nódulos regenerativos, que no restauran las funciones hepáticas. Además, también puede presentarse inflamación o lesión hepatocelular y necrosis, que contribuyen a la disfunción hepática. La historia natural de la CH está definida por una fase inicial denominada “compensada” (sin complicaciones) y es seguida por una fase de “descompensación” que está caracterizada por una serie de manifestaciones clínicas (ya sea por hipertensión portal, ascitis, encefalopatía hepática y carcinoma hepatocelular)^{1, 2}.

1.1.3. Cirrosis compensada y descompensada

La CH puede permanecer compensada durante años antes del desarrollo de complicaciones⁹, es decir, complicaciones que pueden causar manifestaciones clínicas como la ictericia, ascitis, hipoalbuminemia, trombocitopenia, alteración del tiempo de protrombina, peritonitis bacteriana espontánea, hipertensión portal y sangrado de várices esofágicas. En los estadios avanzados destacan los cambios en el estado mental, en concreto, la encefalopatía hepática. La aparición de cualquiera de estas manifestaciones nos indica la transición de la compensación a la descompensación^{1, 2}. La mediana de supervivencia de los pacientes con CH compensada es mucho más larga que en los pacientes con evidencia de descompensación y es de aproximadamente 9 años. Los principales objetivos del tratamiento de la CH compensada son el tratamiento de la etiología subyacente, el reconocimiento temprano y tratamiento de complicaciones⁹.

1.1.3.1. Clasificación de cirrosis en compensada o descompensada

La clasificación de la CH en compensada o descompensada se puede realizar por métodos simples y reproducibles y puede dar indicio de la progresión de la enfermedad y la posible supervivencia de los pacientes. Actualmente los métodos de puntuación más utilizados en los medios hospitalarios de América y Europa son: a) la escala de Child-Pugh y b) Model for End-Stage Liver Disease (MELD)¹.

1.1.3.1.1. Child-Pugh

En 1964 fue propuesto por primera vez el modelo Child o Child-Turcotte, como versión inicial de un modelo pronóstico de pacientes con CH que incluía dos variables cuantitativas (bilirrubina y albúmina) y tres variables cualitativas (ascitis, encefalopatía y estado nutricional), como se observa en la imagen 1. La selección de estas cinco variables fue empírica así como los puntos de corte para bilirrubina y albúmina. Las cinco variables y sus respectivos puntos de corte fueron asignados para definir tres grupos distintos con incremento de la severidad (A, B y C). Por tanto, a las variables se les asignan 1, 2 y 3 puntos según caigan dentro de los valores límites de cada grupo A, B y C, respectivamente; el grupo es la suma de todos los puntos desde un rango de 5 a 15, asignando a pacientes con puntuación entre 5 y 8 al grupo A, pacientes con puntuación entre 9 y 11 al grupo B y pacientes con puntuación entre 12 y 15, al grupo C¹².

Imagen 1. Modelo Child-Turcotte

Puntos	1	2	3
Bilirrubina (mmol/L)	< 34	34-51	>51
Albúmina (g/L)	>35	30-35	<30
Ascitis	Ausente	Controlada	Refractaria
Encefalopatía	Ausente	Minima	Avanzada (coma)
Estado nutricional	Bueno	Aceptable	Pobre

Casi 10 años después fue propuesta una versión modificada (imagen 2), denominada Child-Pugh (CP). En esta versión modificada, el estado nutricional fue reemplazado por el tiempo de protrombina. El punto de corte más bajo de la albúmina fue cambiado de 30 a 28 g/L. El modelo correspondiente a la suma de todos los puntos individuales permite categorizar a los pacientes en diferentes grados de Child-Pugh, A (5-6 puntos), B (7-9 puntos) y C (10-15 puntos). De forma importante, el rango total de puntos (5-15) no es igualmente distribuido entre los

grados A, B y C, probablemente tratando de reflejar más eficientemente el impacto clínico de cada grado en términos de pronóstico¹².

Imagen 2. Modelo Child-Pugh

Puntos	1	2	3
Bilirrubina (mmol/L)	< 34	34-51	>51
Albúmina (g/L)	>35	28-35	<28
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	Ausente	Mínima	Avanzada (coma)
Tiempo protrombina (en segundos)	1-4	4-6	>6

Child-Pugh (CTP o simplemente “Child”) sirve para evaluar el nivel de descompensación del paciente, así como la función sintética y eliminadora del hígado. A pesar de que este modelo ya no usa el estado nutricional, muchos autores consideran que el estado nutricional es un factor que puede influenciar en la evolución de los pacientes con CH de forma muy importante¹. Su clasificación en los diferentes grados significan: grado A (5-6 puntos): enfermedad bien compensada; grado B (7-9 puntos): indica que el compromiso de la función del hígado empieza a ser significativo y grado C (10-15): enfermedad gravemente descompensada¹³.

1.1.3.1.2. Model for End-stage Liver Disease

Desde febrero del 2002, la red nacional para la distribución de órganos de Estados Unidos, United Network for Organ Sharing (UNOS), adoptó un nuevo sistema (MELD), modelo para la enfermedad hepática terminal. El MELD es creado través de un análisis de regresión de Cox, con el fin de determinar el pronóstico de pacientes sometidos a shunt intrahepático porto-sistémico, TIPS por sus siglas en inglés, después fue validado en pacientes con CH en estadio terminal y utilizado como sistema para la distribución de órganos en el trasplante hepático. Este modelo utiliza tres variables objetivas de uso clínico diario: bilirrubina, razón normalizada internacional del tiempo de protrombina (INR) y creatinina sérica, anteriormente

usaba la etiología de la cirrosis que fue removida posteriormente del modelo por no afectar de forma significativa el pronóstico de la supervivencia. A partir de estas variables se obtiene un puntaje que predice la supervivencia en un paciente dado. Puntaje MELD= $R = 0,957 \times \log e (\text{creatinina mg/dL}) + 0,38 \times \log e (\text{bilirrubina mg/dL}) + 1,120 \times \log e (\text{INR}) + 0,643 \times 10$. Con esta fórmula, un mayor puntaje indica mayor severidad de la enfermedad y por tanto, mayor riesgo de fallecer¹².

Utilizado para evaluar las indicaciones óptimas para el trasplante y establecimiento de prioridades para la asignación de los tejidos hepáticos donados, el MELD original, se ha simplificado y en la actualidad es ampliamente utilizado para predecir la mortalidad a corto plazo en diferentes poblaciones de pacientes con CH. Aunque la puntuación MELD tiene la ventaja sobre la puntuación de Child-Pugh, de estar basada en variables objetivas (bilirrubina sérica, INR y la creatinina sérica) en lugar de la evaluación subjetiva de la gravedad de los hallazgos clínicos (ascitis y encefalopatía), la puntuación MELD también tiene limitaciones, entre las más importantes son la variabilidad de los parámetros bioquímicos, la falta de evaluación de la nutrición y el estado funcional de los pacientes con CH¹⁴.

Se han realizado modificaciones al MELD con el objetivo de incrementar su poder predictivo como son la adición del sodio al modelo (MELD Na), el cual ha sido útil en pacientes con ascitis refractaria al tratamiento y en la lista de espera para el trasplante hepático. A pesar de esto se debe tener en cuenta que el tratamiento diurético y la administración de fluidos hipotónicos a pacientes con CH puede disminuir las concentraciones de sodio en al menos 4 mEq/L y alterar la puntuación del modelo¹⁴.

1.2. Estado metabólico

El hígado es uno de los órganos más importantes de cuerpo humano debido a las funciones bioquímicas, fisiológicas, y el rol tan importante que juega el estado nutricional y metabólico de cada persona. Entre estas se encuentra la síntesis de proteínas de la sangre, incluyendo albúmina, prealbúmina, transferrina y protombrina, así como la secreción y excreción de bilis requerida para la digestión

y absorción de lípidos, la conjugación, degradación y excreción de productos metabólicos o productos altamente tóxicos (como amonio, bilirrubina, medicamentos, contaminantes ambientales, entre otros)¹. Las funciones metabólicas del hígado son vitales para mantener un equilibrio nutricional en el organismo, de ahí que cualquier alteración que dañe su integridad como órgano es capaz de provocar un desequilibrio de macronutrientes y micronutrientes en el individuo¹⁵. Entre las alteraciones en las vías metabólicas, en los pacientes con CH se aumenta la proteólisis temprana y la síntesis de proteínas alterada al final del curso de la enfermedad. También hay una capacidad reducida de las funciones sintéticas y de almacenamiento del hígado. El reservorio de glucógeno disminuido conduce a una gluconeogénesis acelerada, y los aminoácidos se dirigen a esta vía metabólica para producir glucosa, lo que provoca un hipercatabolismo proteico que conduce a la destrucción muscular y la hiperamoniemia. Además, es bien sabido que aproximadamente el 34% de los pacientes con CH descompensada se encuentran en un estado hipercatabólico. El gasto de energía en reposo puede ser hasta un 120% mayor que el esperado¹⁰. Existen también diversos déficits de vitaminas y minerales, así como trastornos metabólicos de carbohidratos, lípidos y proteínas ocasionados por la enfermedad¹⁵. Algunos disturbios ocasionados por la propia disfunción hepática son el aumento de energía expedita, resistencia a la insulina, y un bajo cociente respiratorio (que propicia a una baja oxidación de glucosa y lípidos)¹. Probablemente la alteración metabólica más importante en pacientes con enfermedad hepática avanzada es el cambio en el metabolismo de los aminoácidos. Los valores plasmáticos de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) (leucina, valina e isoleucina) están disminuidos y los de los aminoácidos aromáticos (AAA) están elevados; este desequilibrio probablemente está mediado por una alteración en el balance entre la insulina y otras hormonas reguladoras. Así mismo, en los pacientes con CH se han observado alteraciones en el metabolismo de los lípidos, como aumento de la lipólisis, disminución de la concentración de triglicéridos, fosfolípidos, colesterol, ácidos grasos poliinsaturados, así como los niveles de apoproteínas. El déficit plasmático de ácidos grasos poliinsaturados incluso se ha llegado a asociar con una disminución de la supervivencia en este

grupo de pacientes¹⁶. Estos factores también pueden contribuir a un estado de malnutrición en etapas tardías de la CH¹.

1.2.1. Diabetes y cirrosis hepática

Estudios del metabolismo de los hidratos de carbono en la CH han demostrado que la prevalencia de intolerancia a la glucosa (IG) es elevada¹⁶. En algunos pacientes con CH ha sido descrita la coexistencia de diabetes mellitus (DM). La DM es un desorden metabólico que se caracteriza por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas como consecuencia de defectos en la secreción y/o acción de la insulina o de ambos¹⁷. La prevalencia de DM2 clínica en pacientes con CH de cualquier etiología es de alrededor del 30%. Sin embargo, por curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) en pacientes con glucemia en ayunas normal existe IG o DM hasta en el 96%. Existen dos vertientes con respecto a la relación entre DM y CH: a) la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como parte del síndrome metabólico (SM) junto con obesidad, hipertrigliceridemia, puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad hepática. En una época en que la obesidad y la DM se han incrementado al grado de ser problemas de salud pública, las enfermedades hepáticas que resultan de estas alteraciones metabólicas adquieren mayor relevancia, y b) por otro lado, la DM puede ser una complicación de la CH. Esta DM se conoce con el nombre de “diabetes hepatógena (DH)”. Ambos tipos de DM se asocian a un aumento de las complicaciones y de muerte¹⁸.

El SM cada vez tiene una mayor importancia como factor de riesgo para desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV). El SM se caracteriza por la aparición en forma simultánea o secuencial de diversas alteraciones metabólicas e inflamatorias a nivel molecular, celular o hemodinámico asociadas a la presencia de resistencia a la insulina y de adiposidad de predominio visceral. Actualmente las definiciones más utilizadas para el diagnóstico del SM son las de la IDF y del ATP III en su versión modificada. La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) recomienda entonces utilizar en la práctica clínica la definición de la IDF con los nuevos criterios latinoamericanos para establecer el punto de corte del perímetro de cintura abdominal de 94cm en hombres y 88cm en mujeres. Sin embargo, para

estudios epidemiológicos es recomendable identificar también el SM con el criterio de ATP III con el fin de poder comparar los resultados (imagen 3)¹⁹.

Imagen 3. Criterios para el diagnóstico clínico del Síndrome Metabólico

Parámetro	IDF	ATP III-AHA-NHLBI	ALAD
Obesidad abdominal	Perímetro de cintura ≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres (para Asia y Latinoamérica)	Perímetro de cintura >102 cm en hombres (para hispanos >94 cm) y > 88 cm en mujeres	Perímetro de cintura ≥ 94cm en hombres y ≥ 88cm en mujeres
Triglicéridos altos	> 150 mg/dl (o en tratamiento hipolipemiante específico)	≥ 150 mg/dl (o en tratamiento hipolipemiante específico)	> 150 mg/dl (o en tratamiento hipolipemiante específico)
cHDL bajo	< 40mg/dl en hombres ó < 50 mg/dl en mujeres (ó en tratamiento con efecto sobre cHDL)		
PA elevada	PAS ≥ 130 S.S. Hg y/o PAD ≥ 85 mm Hg o en tratamiento antihipertensivo	$\geq 130/85$ mm/Hg	PAS ≥ 130 mm Hg y/o PAD ≥ 85 mm Hg o en tratamiento antihipertensivo
Alteración en la regulación de la glucosa	Glucemia ayunas ≥ 100 mg/dL o DM2 diagnosticada previamente	Glucemia ayunas ≥ 100 mg/dL o en tratamiento para glucemia elevada	Glucemia Anormal Ayunas, Intolerancia a la glucosa o Diabetes
Diagnóstico	Obesidad abdominal + 2 de los 4 restantes	3 de los 5	Obesidad abdominal + 2 de los 4 restantes

A pesar que existen evidencias sólidas de que la DH es una complicación de la CH, este tipo de DH no es reconocida por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su nueva clasificación. Además, es frecuentemente subestimada por los médicos gastroenterólogos a pesar de que se asocia a un aumento de las complicaciones hepáticas, resistencia a los antivirales y muerte en los pacientes con CH. Si bien es cierto que no existen pruebas de laboratorio que permitan distinguir entre una DH y una DMT2 cuando ya está establecida la CH, existen algunas diferencias clínicas entre ellas. La DH se asocia con menor frecuencia a antecedentes familiares de DMT2, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial y microangiopatía. Por estudios recientes se sabe que desde las etapas tempranas de la enfermedad hepática existe resistencia a la insulina e IG en la mayoría de los pacientes. A medida que se deteriora más la función hepática la DM se manifiesta clínicamente por lo que la DH puede considerarse como un indicador de enfermedad hepática avanzada. La etiología de la enfermedad hepática crónica es crucial ya que alcohol, el virus de la hepatitis C y la hemocromatosis son agentes que con más frecuencia producen DH.

El papel de la DMT2 como un factor pronóstico de la morbi-mortalidad de los pacientes con CH ha sido escasamente estudiado así como tampoco se ha prestado mucha atención al impacto del temprano diagnóstico y tratamiento de la DH en el curso clínico de la CH. El tratamiento de la DM en el paciente con CH es complejo debido al daño hepático y a la hepatotoxicidad de las drogas hipoglucemiantes, por lo tanto, la terapia farmacológica debe ser monitoreada de cerca por el riesgo de hipoglucemia. Su tratamiento tiene particularidades que lo diferencian del de la DMT2 sin daño hepático: 1) cerca de la mitad de los pacientes presenta desnutrición, 2) cuando la diabetes es diagnosticada generalmente el paciente se encuentra en un estadio avanzado de la enfermedad hepática, 3) los pacientes presentan frecuentes episodios de hipoglucemia²⁰.

1.3. Evaluación del estado nutricional

En líneas generales, la valoración del estado nutricional en la práctica clínica incluye los siguientes elementos: 1) Historia clínica y exploración física (incluida historia dietética), 2) Antropometría y estudio de la composición corporal, y 3) Parámetros de laboratorio que estiman el estado del compartimento proteico somático y visceral. Sin embargo, las características de las enfermedades hepáticas hacen que muchos de los parámetros utilizados habitualmente en la evaluación nutricional no sean aplicables, lo que dificulta la valoración objetiva del estado nutricional de estos pacientes²¹. No existe un estándar de oro para evaluar el estado nutricional de pacientes con enfermedad hepática crónica. Los más comúnmente utilizados y los métodos recomendados incluyen antropometría, impedancia bioeléctrica (BIA), parámetros bioquímicos, evaluación global subjetiva (EGS), fuerza de agarre manual, índice de músculo esquelético L3¹⁰. Por lo anterior, la evaluación nutricional en individuos con CH debe incluir una anamnesis dirigida, datos de exploración física (medidas antropométricas) y determinaciones analíticas. En los datos de exploración física es importante un análisis detallado de la composición corporal, ya sea por métodos relativamente sencillos, como la antropometría o por métodos más sofisticados, como BIA, o absorciometría de rayos X de doble frecuencia (DXA)²¹. A lo largo de las etapas de la vida, la evaluación de la composición corporal se reconoce como una herramienta importante en la evaluación nutricional, el estado

de salud y la enfermedad, tanto en la clínica como en la investigación²². Es conveniente recordar que en los pacientes con CH la gran mayoría de los indicadores antropométricos y bioquímicos del estado de nutrición se encuentran alterados por condiciones inherentes a la enfermedad y no reflejan el estado nutricional del paciente. El peso se ve afectado por fluctuaciones de ascitis y edema, así como ajustes en la dosis de diuréticos. Por otra parte, las proteínas plasmáticas, como la albúmina, reflejan en mayor medida la disminución en la capacidad de síntesis hepática que las reservas asociadas al estado nutricional. Alguna de estas situaciones podría enmascarar una malnutrición y alterar el registro del peso, por lo tanto, si el paciente presenta edema o ascitis, se debe considerar el peso seco o calcular el peso ideal para llevar a cabo los cálculos dietéticos^{1, 23}.

1.3.1. Malnutrición y cirrosis hepática

Las alteraciones del estado nutricional constituyen un fenómeno frecuente en los pacientes con hepatopatía tanto aguda como crónica²¹. Dadas las múltiples funciones sintéticas, reguladoras y detoxificadoras del hígado, cuando la disfunción hepatocelular es importante una de las características que la acompaña es la presencia de alteraciones en el estado nutricional como la malnutrición. La malnutrición se define como una condición fisiológica anormal causada por un consumo insuficiente, desequilibrado o excesivo de los macronutrientes que aportan energía alimentaria. Abarca dos grupos amplios de afecciones: 1) desnutrición (DN) y 2) sobrepeso, obesidad y enfermedades no transmisibles relacionadas con el régimen alimentario¹⁶. La afección más frecuente en los pacientes con CH es la DN, en la que tanto el tejido magro y graso pueden estar agotados²⁴.

1.3.1.1. Desnutrición y cirrosis hepática

La DN es una complicación bien conocida en pacientes con CH, y su presencia tiene importantes implicaciones pronósticas porque es un predictor independiente de mortalidad y se asocia con descompensación, complicaciones y una mala calidad de la vida¹⁰. Debido a su elevada prevalencia, para algunos autores la DN constituye la complicación más frecuente de la CH. En términos generales, la DN se define como un estado patológico resultante de una dieta deficiente en uno o varios

nutrientes esenciales o de una mala asimilación de los alimentos. Clínicamente la DN del paciente con CH se reconoce por la disminución de la grasa subcutánea y sobre todo por una marcada pérdida de masa muscular en los estadios más avanzados, en general asociados al desarrollo de ascitis²¹. La prevalencia de DN en pacientes con CH reportada en la literatura varía ampliamente desde 25% hasta 80%, debido a la heterogeneidad de los grupos incluidos en los estudios, la gravedad clínica de la enfermedad, los diferentes métodos utilizados para su valoración, así como también de la etiología, ya que los pacientes con CH alcohólica presentan mayor prevalencia y grado de DN respecto a otras etiologías como las virales^{16, 23}. Cabe destacar que la prevalencia de DN aumenta en relación con la severidad de la enfermedad hepática, siendo ésta mucho más frecuente en fases avanzadas de la enfermedad, es decir, estadio B o C de Child-Pugh. Aunque la DN está presente en las hepatopatías descompensadas, probablemente se inicia en fases relativamente tempranas de la enfermedad. En pacientes compensados y con buena reserva hepática (Child-Pugh estadio A), se ha llegado a informar que hasta una cuarta parte están desnutridos. De estos datos podemos intuir que la DN es un fenómeno frecuente y es uno de los factores pronósticos más importantes en la CH y debería ser considerada como una complicación más y, por tanto, ser tratada como tal¹⁶. La DN es de gran relevancia incluso en fases tempranas de la enfermedad, sin embargo, establecer el método de valoración nutricional apropiado es una tarea difícil debido a que los indicadores empleados frecuentemente tienen menor fiabilidad por diversas condiciones asociadas a la enfermedad^{16, 23}.

La DN proteico-energética en el paciente con CH se desarrolla como resultado de múltiples factores, la mayoría de los cuales tienen que ver con una ingesta reducida de calorías o con alteraciones en el metabolismo en sí. La hiporexia es uno de los factores más importantes relacionados con una ingesta calórica baja, se ha atribuido a la supresión de las señales de estimulación del apetito del hipotálamo como resultado de una eliminación reducida de hormonas como la colecistoquinina y un aumento de las citoquinas inflamatorias, principalmente factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); el consumo de alcohol puede potenciar la hiporexia en pacientes con CH alcohólica. Además, la saciedad temprana puede desarrollarse como

consecuencia de la compresión gástrica por ascitis y malabsorción de grasa como resultado del edema intestinal y la reducción de la excreción de sales biliares, que a su vez causa el agotamiento de las reservas de tejido adiposo¹⁰.

1.3.1.2. Obesidad y cirrosis hepática

La obesidad se ha convertido en una epidemia a nivel mundial, la Organización mundial de la salud (OMS) refiere que aproximadamente 150 millones de adultos tienen sobrepeso, de los cuales 15 millones morirán prematuramente debido a enfermedades causadas por la obesidad. En México, en uno de los últimos estudios realizados se demostró un promedio global de sobrepeso de 38% y de obesidad de 21%, la prevalencia de sobrepeso fue mayor en hombres (41.1%) que en mujeres (35.6%), mientras que la prevalencia de obesidad fue inversa, mayor en mujeres (21.5%) que en hombres (14.9%)²⁵. La obesidad es una enfermedad que se define por un exceso de la grasa corporal. Sin embargo, en la práctica clínica diaria la obesidad se define por “exceso de peso corporal”. Es una enfermedad crónica multifactorial que constituye una auténtica epidemia y un problema de salud de primer orden en los países desarrollados. El índice de masa corporal (IMC) y el perímetro abdominal son los parámetros utilizados para definir la obesidad y el sobrepeso en la práctica clínica diaria²⁶.

Desde hace muchos años se sabe que la obesidad se asocia con manifestaciones hepáticas. En los últimos 30 años se han publicado múltiples estudios que han analizado las alteraciones histológicas hepáticas en la obesidad. Se trata de series retrospectivas que incluyen a pacientes obesos no alcohólicos en quienes se obtuvo una biopsia hepática previa a la cirugía bariátrica, de obesos con alteración de las transaminasas o hepatomegalia, o de necropsias de sujetos con obesidad. Según la mayoría de ellas, sólo un 2-10% de los individuos con obesidad presentan un hígado morfológicamente normal, mientras que el 4-24% tiene una CH en el momento del diagnóstico. Como consecuencia de todos estos estudios, hoy se considera un hecho probado que la obesidad es un factor de riesgo para desarrollar lesiones hepáticas. Entre ellas, la más frecuente es la EHGNA, la cual puede progresar a formas avanzadas de hepatopatía, como la CH y el hepatocarcinoma.

Además, hay publicaciones que relacionan también la obesidad con el desarrollo y la progresión de enfermedades hepáticas de etiología bien definida, como las hepatitis virales, la hemocromatosis o la hepatopatía alcohólica²⁶.

La obesidad se describe en 40-100% de los pacientes con EHNA, según la definición de obesidad que se use. En la Encuesta Nacional de Salud de México del año 2000 (Ministerio de Salud - ENSA 2000), se observó una alta prevalencia de obesidad (IMC \geq 30,0) tanto en hombres (14,9%) como en mujeres (25,1%). Por lo que surge la duda de si el aumento en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en México pueden estar relacionado con las altas tasas de mortalidad de la CH²⁷. Debido a la mayor frecuencia de CH por enfermedad de hígado graso, la obesidad sarcopénica, en la que el paciente pierde masa muscular pero no tejido adiposo, se está volviendo más común¹⁰.

1.3.2. Herramientas para valorar el estado nutricional en cirrosis hepática

Es recomendable emplear herramientas que valoren indicadores de composición corporal, principalmente la pérdida de masa muscular, debido a que los pacientes suelen presentar depleción de la misma sin aún reflejar cambios en apetito o en peso corporal. Así mismo, es importante evaluar indicadores dietéticos que permitan realizar una intervención acertada en materia de alimentación evitando restricciones innecesarias que pueden afectar el aporte energético y de nutrientes de la dieta del paciente. No existe un estándar de oro para la evaluación y asesoría nutricional clínica para esta patología, pero existen diferentes herramientas para la evaluación nutricional del paciente con CH, que han sido valoradas por distintos grupos de investigación, ninguna se presenta libre de limitantes, pero son útiles para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes²³. Por lo tanto, hay una necesidad de un método compuesto de evaluación que incluya variables apropiadas, y proporcione datos reproducibles, válidos y predictivos requeridos para optimizar la dirección nutricional en esta población de pacientes. Lo ideal sería, un esquema global que incorpore variables subjetivas y objetivas²⁸.

1.3.2.1. Absorciometría de rayos X de doble frecuencia (DXA)

DXA es un método recomendable para medir la composición corporal, principalmente porque está ampliamente disponible, es relativamente barato, implica un corto tiempo de escaneo y baja exposición a la radiación y es muy preciso. DXA es una técnica de escaneo que mide la atenuación diferencial de dos energías discretas a medida que pasan a través del cuerpo. Este método distingue la densidad mineral ósea total (DMO) de los tejidos blandos y divide estos últimos sucesivamente en masa grasa (MG) y masa libre de grasa (MLG), utilizando umbrales calibrados con densidad²¹. Datos precisos de composición corporal se pueden obtener mediante el uso de modelos de múltiples componentes que integran las mediciones de una serie de técnicas, tales como DXA. La prevalencia de la DN es siempre más alta cuando se evalúa el uso de estas técnicas compuestas²⁸.

1.3.2.2. Análisis de impedancia bioeléctrica (BIA)

Las herramientas como la BIA proporcionan estimaciones fiables del estado nutricional²⁸. La BIA es una técnica simple, rápida y no invasiva que permite la estimación del agua corporal total (ACT) y por asunciones basadas en las constantes de hidratación de los tejidos, se obtiene la masa libre de grasa (MLG) y por derivación la masa grasa (MG), mediante la simple ecuación basada en dos componentes ($MLG \text{ kg} = \text{peso total kg} - MG \text{ kg}$)²⁹.

En los últimos años, la BIA ha llamado la atención de los nutricionistas y médicos, por ser un método confiable, no invasivo y de bajo costo que evalúa indirectamente la composición corporal de acuerdo con su resistencia (R) y su reactancia (Xc) a una pequeña corriente eléctrica. R se define como la oposición de los conductores biológicos al flujo de una corriente eléctrica, y es proporcional al contenido de líquido y electrolito en el cuerpo humano, y Xc mide la conductividad de las membranas celulares. La BIA no solo es útil para determinar el estado nutricional de un individuo, sino también para cuantificar el estado de hidratación. Por lo tanto, es muy útil para controlar el diagnóstico y el tratamiento del exceso de líquidos (edema y ascitis), incluso en una fase preclínica de los individuos con CH. Además, puede detectar

cambios en la masa magra, adiposa y sin grasa, por lo que es una herramienta conveniente para evaluar los cambios en la composición corporal¹⁰.

1.3.2.2.1. Análisis vectorial de impedancia bioeléctrica

El método de análisis vectorial, también conocido como gráfico de resistencia/reactancia (gráfico R/Xc), muestra el estado de hidratación de un individuo a través de una escala de percentiles, un vector de impedancia y su ángulo de fase (AF), y lo compara con un intervalo de referencia de una población normal. Se representa mediante elipses de tolerancia, que se ajustan por sexo y raza. El valor de AF permite la clasificación de un paciente de acuerdo con su estado nutricional en comparación con los valores de referencia¹⁰.

1.3.2.2.2. Ángulo de fase obtenido del análisis de bioimpedancia

Se ha propuesto como un marcador del estado nutricional, que con valores bajos se asocia a DN y riesgo nutricional en el momento del ingreso hospitalario. El AF refleja la relación entre el componente de resistencia (R), es decir, la oposición del tejido al paso de la corriente eléctrica y la reactancia (Xc), es decir, el efecto de resistencia producido por la interfaz de los tejidos y las membranas celulares³⁰. El AF mide la integridad de la célula (permeabilidad de la membrana celular) y también mide el tamaño celular (hidratación celular), pudiendo ser aún mejor que otros indicadores nutricionales bioquímicos y antropométricos. Está directamente relacionado con la DN y el pronóstico clínico del paciente, siendo independiente de las ecuaciones de regresión, del peso corporal total y de la hidratación³¹. Una ventaja principal de su uso es que puede aplicarse incluso en condiciones de hidratación inestable del tejido, como edema y ascitis. Al reflejar potencialmente la desnutrición, el AF puede ser un marcador pronóstico útil en varios contextos clínicos. Al igual que con cualquier marcador biológico, el AF está influenciado por las características específicas de cada población clínica y puede variar según el sexo y la edad³⁰. Diferentes autores han utilizado al AF como un indicador del estado nutricional para el diagnóstico de DN en gran variedad de ensayos clínicos, el cual puede medir la progresión de la enfermedad y el resultado clínico. Cada autor ha

propuesto diferentes puntos de corte para cada patología y así medir el pronóstico clínico-nutricional, no obstante la falta de puntos de corte establecidos ha limitado el uso del AF en situaciones clínicas y epidemiológicas³². Los pacientes con CH cursan con un desgaste proteico, que está asociado a deshidratación intracelular, al mismo tiempo que incrementa el agua extracelular, siendo esto un indicador del catabolismo proteico, por lo que se ha demostrado que la pérdida de volumen celular en estos pacientes va de un 15 a 20%, siendo sugerida la utilización del AF que refleja la cantidad de membranas celulares intactas en dicha entidad clínica. La relación que se da entre AF y albúmina, se toma como un parámetro importante de función hepática, confirmando los descubrimientos con otros estudios en pacientes con CH³³. Recientemente, el valor AF menor o igual 4.9 se identificó como el mejor punto de corte para la DN asociada a la gravedad de la enfermedad en pacientes con CH y demostró tener un importante valor pronóstico para la mortalidad asociada a la DN en esta población de pacientes³⁰.

1.3.2.3. Antropometría

La evaluación antropométrica es esencial en cualquier evaluación nutricional. Las principales medidas son peso, altura, circunferencia de la cintura y la cadera y el espesor del pliegue cutáneo¹⁰. La antropometría es razonablemente útil para valorar el estado nutricional en pacientes con CH¹⁶, aunque en pacientes con CH, algunos de estos indicadores se vuelven menos confiables debido a la presencia de edema o ascitis, lo que puede llevar a una subestimación de la malnutrición¹⁰. Las medidas del grosor del pliegue cutáneo tricipital y bicipital se han propuesto como dos de los parámetros más fiables y se consideran el mejor método indirecto para estimar la masa grasa en estos pacientes. En este grupo de pacientes, la circunferencia muscular media del brazo (CMB) es un buen predictor de la masa celular corporal^{10, 15}. Otro parámetro útil y práctico en este grupo de pacientes es el IMC. Aunque a veces está limitado por la sobrecarga de agua (ascitis y edema), es un método simple y fácil de realizar¹⁰.

1.3.2.4. Royal Free Hospital Global Assessment (RFH-GA)

El RFH-GA es una de las herramientas desarrolladas para evaluar el estado nutricional de individuos con CH, es una construcción algorítmica semiestructurada que evalúa el IMC, la CMB y la ingestión dietética, la cual se califica como adecuada si cubre los requerimientos estimados, inadecuada si no los cubre pero es mayor a 500 kcal/día e insignificante si es menor a 500 kcal/día; así mismo, admite una modificación subjetiva de la clasificación del estado nutricional sobre la base de factores dietéticos^{16, 18}. Las evaluaciones que se han realizado con RFH-GA muestran un buen acuerdo interobservador en la categorización nutricional de pacientes con CH ($\kappa = 0,79$) y asociaciones significativas con las variables objetivas contribuyentes, como IMC (correlación de Spearman $r = -0,78$; $P < .001$) y CMB ($r = -0.69$; $P < .001$), confirmando su validez interna. Así mismo, muestran una asociación significativa entre la categorización nutricional de pacientes con CH y las estimaciones de la proteína corporal total obtenida utilizando un modelo de cuatro componentes de composición corporal ($r = -0.45$; $P = .046$), confirmando la validez externa del esquema³⁴. Sin embargo, se necesitan personal cualificado para llevar a cabo las evaluaciones, que pueden tardar hasta 1 hora para completar. Por lo tanto, se necesitan técnicas más sencillas y menos tiempo para el cribado nutricional de rutina, pero éstos deben ser validados y aptos para el propósito^{23, 28}.

1.3.2.5. Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-TNP)

Herramienta recientemente desarrollada como un esquema para determinar el riesgo nutricional en pacientes con CH. Este esquema toma menos de 3 minutos en completarlo y puede ser aplicado por personal no especializado. Tiene una excelente reproducibilidad intra e inter observador y validez externa significativa comparada con el RFH-GA²⁸ (sensibilidad diagnóstica del 100% con un IC del 95%: 89 a 100 y una especificidad del 73% con un IC del 95%: 63 a 81 y un valor de $k = 0,41$, IC del 95% 29 a 53)³⁵, sin embargo, es necesario hacer su validación más extensa. Evalúa el riesgo nutricional en sumas de puntuaciones asignadas a las variables evaluadas, y proporciona directrices de gestión en función del riesgo nutricional valorado (puntuación 0: bajo riesgo, puntuación 1: riesgo moderado y puntuación 2-7: alto riesgo)²⁷.

1.3.2.6. Historia dietética

Es la mejor herramienta de la que disponemos para recoger todos los datos relacionados con la ingesta alimentaria, con la presencia de síntomas digestivos y con la historia de pérdida de peso¹⁶. El Recordatorio de 24 horas, cuestionario de frecuencia de consumo, conteo calórico, o diario de alimentación, son herramientas usadas para calcular la ingesta calórica, son métodos de bajo costo, fáciles de llevar a cabo, algunos son rápidos, y no requieren equipos especiales. Pero se debe tener en cuenta que estas encuestas podrían llegar a sub o sobre estimar la ingesta de estos pacientes, tanto en cantidades como en tamaño de porciones. Pero, aun así, su uso es recomendado para poder conocer los hábitos alimentarios de los pacientes¹.

1.3.2.7 Indicadores bioquímicos

Con respecto a la evaluación bioquímica de la nutrición, algunos de los indicadores más comunes y útiles son la albúmina y la transtiretina, sin embargo, se sintetizan en el hígado y, por lo tanto, su valor como indicadores del estado nutricional en el paciente con CH es deficiente, de hecho, en suero el nivel de albúmina no se correlaciona con las medidas antropométricas en estos pacientes. La concentración de AACR y AAA, así como los niveles séricos de ciertas citoquinas, como el TNF- α , la adiponectina y la leptina, están relacionados con el grado de descompensación hepática, y su particular aplicación en la evaluación nutricional debe investigarse más a fondo¹⁰.

1.3.2.7.1. Adiponectina y leptina

La adiponectina es una proteína polipeptídica de alto peso molecular expresada casi exclusivamente en el tejido adiposo, sus niveles séricos se correlacionan inversamente con la grasa corporal total y el IMC. A pesar de que la adiponectina tiene un efecto sensibilizante a la insulina, su función fisiológica aún no está clara. Los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas generalmente tienen niveles elevados de adiponectina en relación directa con la gravedad de la enfermedad, es por eso que su concentración puede predecir la descompensación. En pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica y hepatitis C crónica, los niveles elevados de

adiponectina han demostrado ser protectores. Además de esto, la adiponectina parece ser un biomarcador prometedor para la malnutrición, ya que se correlaciona con el grado de deficiencias nutricionales, pero se necesita más investigación¹⁰.

La leptina, una hormona peptídica producida directamente por el tejido adiposo, ejerce sus principales efectos a través del sistema nervioso simpático originado en el hipotálamo mediante la modulación del hambre, la ingesta de alimentos y el metabolismo energético. Además, esta hormona parece desempeñar un papel importante en la patogénesis de la fibrosis hepática, pero se necesita más investigación¹⁰.

1.3.2.7.2. Citocinas

La adiponectina, que es elevada en pacientes con CH, es capaz de inducir una respuesta inflamatoria sistémica, con la consecuente elevación de citocinas proinflamatorias (es decir, interleucina [IL] -1, IL-6, IL-10 y TNF- α). Estas citocinas son responsables del estado catabólico observado en estos pacientes y, en cierto grado, también de la anorexia y la depresión. Algunos estudios sugieren que los pacientes con CBP o secundaria tienen concentraciones más altas de varias citocinas debido a que su excreción a través de las vías biliares está alterada¹⁰.

1.3.2.7.3. Otros marcadores

El índice entre los AACR y los AAA parece ser útil para predecir la descompensación hepática, pero aún no se ha validado. Es bien sabido que los AAA son capaces de precipitar la encefalopatía hepática. Un estudio de pacientes con infección crónica por el VHC descubrió que el grado de fibrosis hepática en esta población se correlacionaba directamente con la concentración de AAA, como la tirosina, e inversamente con los AACR como resultado de un catabolismo muscular aumentado¹⁰.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda que forma parte del sistema inmunitario innato en el que actúa como una molécula de reconocimiento de patrones para activar la respuesta inmune adaptativa. Es sintetizada

principalmente por los hepatocitos en respuesta a la estimulación de la interleucina 6 (IL-6); refleja el total de carga de la inflamación sistémica del individuo. La PCR plasmática tiene una larga vida media, presenta niveles estables con insignificante variación circadiana a diferencia de otros marcadores de inflamación como el fibrinógeno. Su determinación es fácil y barata, siendo un buen marcador de inflamación para uso clínico. Al nivel de la PCR se le atribuye un importante valor predictivo en el desarrollo y evolución de la enfermedad cardiovascular. En el paciente con CH es común que se presenten infecciones las cuales se acompañan con frecuencia de disfunción orgánica (en muchos casos por descompensación propia de la cirrosis) que le hace más proclive a presentar un desenlace fatal. Por tanto es muy importante el diagnóstico precoz y certero de la infección bacteriana en el paciente con CH. Sin embargo, los signos y síntomas propios de la infección con frecuencia pueden estar ausentes o ser difíciles de identificar en estos pacientes. Por ello resulta de especial interés la aplicación de biomarcadores en el algoritmo diagnóstico de la infección en el paciente con CH. La PCR se sintetiza en el hígado y por tanto su utilidad en este tipo de pacientes resulta incierta. La procalcitonina (PCT) se produce en múltiples parénquimas y además parece gozar de una mayor capacidad diagnóstica que la PCR. Sin embargo, dado que la PCT requiere de la existencia de una respuesta inflamatoria sistémica, podría resultar ineficaz en el diagnóstico de infecciones localizadas tales como la peritonitis bacteriana espontánea³⁶.

1.4. Antecedentes

Por estudios recientes se sabe que desde las etapas tempranas de la enfermedad hepática en la mayoría de los pacientes existe resistencia a la insulina e IG y a medida que se deteriora más la función hepática la DM se hace manifiesta^{15, 37}.

Kobashi-Margáin y cols. Realizaron un estudio retrospectivo en México en pacientes que presentaron alguna enfermedad hepática entre enero del 2006 y abril del 2010 en un hospital universitario, donde demostraron que la enfermedad hepática más prevalente es la CH (47.2%). En este estudio también llamó la atención que la CH estuvo relacionada significativamente con la DMT2 (34.4% $p < 0.004$)³⁸.

Arab y cols. realizaron un estudio prospectivo en 145 pacientes con DMT2 donde encontraron una alta frecuencia de fibrosis avanzada no diagnosticada y CH; el 63.9% presentó anomalías hepáticas, 6% evidencia de CH y 12.8% del grupo tuvo altos puntajes en la escala usada para valorar fibrosis, sugiriendo la presencia de fibrosis hepática avanzada³⁹.

La DN es un signo muy común en los pacientes con CH. Varios estudios documentan que alrededor del 25% de los pacientes con CH compensada y más del 80% descompensada llegan a presentar DN. Comúnmente se manifiesta en forma de DN calórico-proteica, esto significa, que es una progresiva pérdida corporal de masa magra y tejido adiposo. Menderhall y cols. reportaron al menos un signo de alteración en el estado nutricional en el 100% de la población con CH estudiada, aunque un patrón compatible con la DN de tipo Kwashiorkor (escasa ingesta proteica con un aporte energético relativamente adecuado) y Marásmica (deficiencia global de energía y proteínas) sólo se encontró en 55% de los pacientes. Inclusive en pacientes clasificados como clase A Child-Pugh (el grado de mejor pronóstico en estos pacientes) la prevalencia de DN fue de hasta un 25%²². Existen estudios que muestran que la morbimortalidad es mayor en pacientes con CH malnutridos¹.

Tanto ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) como ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) en sus guías, recomiendan el uso de la EGS para calcular el riesgo nutricional. Este es un método de asesoría nutricional validado, basado en alguno de los datos de la historia clínica del paciente (cambio de peso, cambios en ingesta de alimentos habitual, síntomas gastrointestinales que persistan por más de dos semanas, cambios en la capacidad funcional) así como una evaluación física (pérdida de grasa, músculo, edema en tobillo y ascitis) y signos clínicos de malnutrición. En esta evaluación, es de gran ayuda considerar datos del paciente como: restricciones alimentarias, apetito, niveles de saciedad, cambios en el gusto, estatus socioeconómico, uso de suplementos, referencias étnicas o religión, intolerancias o alergias alimentarias¹.

Morgan y cols. desarrollaron el RFH-GA, un esquema para determinar el estado nutricional global de los pacientes cirróticos. Este fue valorado más tarde por Gusnar y cols. donde comprobaron que era útil, que proporciona información adicional a los datos que son considerados en los métodos ya existentes (ChildPugh, MELD, EGS), y resaltan a la nutrición como un factor pronóstico independiente en la CH (sobre todo en la etapa descompensada). También este estudio mostró que la RFH-GA tiene importancia para pronosticar la supervivencia después del trasplante, así como mortalidad en estos pacientes. A pesar de tener algunas limitaciones esta podría ser una buena herramienta en la evaluación nutricional y médica del paciente con CH¹.

El análisis de BIA es un método seguro, no invasivo, relativamente barato y fácil de aplicar a la mayoría de los pacientes hospitalizados o ambulatorios y, si bien en pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas y/o ascitis, algunos autores sugieren que tiene limitaciones, la Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN) lo recomienda en sus guías con un nivel de evidencia B en CH⁴⁰. Cabré y cols. realizaron un análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) en 55 pacientes con CH (32 con y 23 sin ascitis) y 20 controles sanos con el objetivo de evaluar su utilidad en la CH. En 13 de los pacientes con ascitis se realizó un BIA inmediatamente antes y 24 horas después de la paracentesis. No se observaron diferencias entre los tres

grupos ni en la resistencia, los valores de ACT, la MLG y la MG, estimadas por BIA. Por otro lado, la reactividad y el AF fueron menores en pacientes con CH⁴¹.

Tabla de Evidencias					
Autor	Año	País	Estudio	Tipo de estudio y Población	Resultados
Alves S, et al.	2012	Brasil	Valoración nutricional en pacientes con CH	Estudio transversal prospectivo de 129 pacientes con CH, 70 (54.3%) hombres y 59 (45.7%) mujeres, con una edad promedio de 55 años \pm 11.4 años.	A través del AF de BIA, se observó una asociación significativa con Child-Pugh (P=0.008). Los pacientes clasificados en Child-Pugh C presentaron un AF significativamente menor que los Child-Pugh A y B. Identificaron un AF de 5,44 y lo sugirieron como nuevo parámetro para la clasificación del estado nutricional del paciente con CH, sin embargo, mencionan que se necesitan más estudios para confirmar estos datos, particularmente ampliando el número de casos de pacientes clasificados como Child-Pugh C.
Ruiz-Margáin A, et al.	2015	México	La DN evaluada a través del AF y su relación con el pronóstico en pacientes con CH compensada: un estudio de	Cohorte prospectiva de 249 pacientes con CH, tiempo de seguimiento medio de 33.5 meses (8 mínimo, 48 máximo).	Clasificaron como DN a aquellos pacientes con un AF \leq 4.9 encontrando una frecuencia de DN en la población total de 54%. En pacientes compensados

			cohorte prospectivo		según Child-Pugh, la DN se presentó en el 37% de los pacientes, y según la puntuación MELD en 50%.
Belarmino G, et al.	2017	Brasil	El AF obtenido por BIA predice independientemente la mortalidad en pacientes con CH	Estudio de cohorte de 134 pacientes hombres con una edad media de 54.30 ± 10.10 años con CH de diferentes etiologías, con seguimiento de 25 meses.	Clasificaron AF≤4.9 como DN. De los 134 pacientes, 73 (54.48%) fueron asignados al grupo AF>4.9 y 61 (45.52%) fueron asignados al grupo AF≤4.9. De los pacientes incluidos, 48 (35,80%) fallecieron debido a CH, 31 (64.60%) pacientes que murieron eran del grupo AF≤4.9. Concluyen que el punto corte de un AF≤4.9 se asoció independientemente con la mortalidad en pacientes masculinos con CH, potencialmente asociada a la DN.
Espirito Santo Silva D do, et al.	2019	Brasil	AF como marcador de sarcopenia en CH.	Ensayo clínico de 119 pacientes hombres con CH, con una edad de 22 a 76 años.	Del total de pacientes 15 fueron diagnosticados con sarcopenia y 50 presentaron valores de AF≤4,9. Los valores de AF en los pacientes con sarcopenia y sin sarcopenia fueron 4.18 vs. 5.39, p = 0.005. El área de la curva ROC

					identificó un AF \leq 5.05 como un valor de corte con 73.3% de sensibilidad y 61.5% de especificidad para diagnosticar sarcopenia ($p < 0.001$, IC 95% 0.598-0.872).
Roman E, et al.	2019	España	El AF determinado por la BIA es un factor predictivo de hospitalización, caídas y mortalidad en pacientes con CH.	Cohorte de 100 pacientes ambulatorios con CH. Media de edad de 63.8 \pm 9.3 años, hombres 68%.	Durante un seguimiento medio de 21,1 \pm 5,9 meses, 30% de los pacientes requirieron hospitalización, el 23% presentó caídas y el 15% falleció. Un AF \leq 4.6 y el grado de comorbilidad fueron factores predictivos independientes de hospitalización. El AF \leq 4.6 fue el único factor predictivo para caídas, y el sodio sérico y AF \leq 4.6 fueron factores predictivos de mortalidad. Pacientes con AF \leq 4.6 (n=31) mostraron una mayor probabilidad de hospitalización, caídas y mortalidad a los 2 años de seguimiento que los pacientes con AF > 4.6 (n = 69).

2. Planteamiento del problema

En una proporción importante de pacientes con CH coexisten alteraciones metabólicas tales como dislipidemia y anormalidades en el metabolismo de la glucosa incluyendo DM. Se conoce que los individuos con presencia de estas alteraciones tienen cambios en marcadores de inflamación, sin embargo, el perfil inflamatorio en pacientes con CH y DM no ha sido completamente estudiado. Se ha demostrado que la DM se asocia con un incremento de complicaciones hepáticas y mortalidad. Independientemente de la etiología de la CH, un pobre estado nutricional se asocia a un mal pronóstico en cuanto a tasa de complicaciones, calidad de vida y supervivencia. La evaluación del estado nutricional en los individuos con CH es importante debido a que impacta el pronóstico y puede ser influenciada por la etiología de la CH y por la presencia de otras comorbilidades como la DM.

3. Justificación

Actualmente es discutida y poco tenida en cuenta la asociación entre CH y DM, por lo que aún se carece de estudios que permitan tener una visión general del impacto que tiene la DM en el paciente con CH su asociación con el estado de nutrición. La identificación adecuada tanto del deterioro en el estado nutricional y metabólico como la presencia de DM permitirá llevar a cabo futuros estudios de intervención en este grupo de individuos, para lograr un manejo integral adecuado que se traduzca en disminución de morbilidad y mortalidad. Una evaluación nutricional en los pacientes con CH con y sin DM, en fase compensada y descompensada de la CH, podría ser esencial para poder prolongar la expectativa de vida y mejorar la calidad de vida.

4. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la diferencia en proporción del estado nutricional y metabólico alterado entre individuos mayores a 18 años con CH y DM en comparación con individuos con CH y sin DM que acuden a consulta externa en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

5. Hipótesis

Los individuos mayores a 18 años con CH y DM presentarán un estado nutricional y metabólico 10% más alterado en comparación con individuos con CH y sin DM independientemente de la etiología de la CH.

6. Objetivo general

Comparar el estado nutricional y metabólico de individuos con CH de diversas etiologías con y sin DM.

6.1. Objetivos específicos

1. Describir las características antropométricas y bioquímicas de la población con CH con y sin diabetes.
2. Comparar el estado nutricional en individuos con CH de diversas etiologías con y sin DM mediante el uso del RFH-GA y RFH-NPT.
3. Comparar la composición corporal mediante bioimpedancia y DXA en individuos con CH de diversas etiologías con y sin DM.
4. Comparar el perfil de lípidos, glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada en individuos con CH de diversas etiologías con y sin DM.

6.2. Objetivos Secundarios

1. Describir la frecuencia de complicaciones en individuos con CH de diversas etiologías con y sin DM.

7. Metodología: Diseño general.

Estudio transversal y comparativo.

7.1. Centro de investigación

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas (UIEM), Departamento de Gastroenterología.

7.2. Tamaño de Muestra

Se calculó el tamaño de muestra utilizando la fórmula de diferencia de proporciones considerando una diferencia de 10% en la proporción de individuos en cuanto al AF obtenido por BIA entre los grupos de CH con y sin DM, con base en el estudio de Giliane Belarmino, et al. con un error alfa de 0.05 y un poder del 80% (error beta del 20%) se requieren 64 individuos por grupo (128 en total), agregando un 20% de pérdidas se requieren 77 individuos por grupo (154 en total).

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2\pi_1(1-\pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

n = Tamaño de la muestra

Z_{α} = Valor de z que corresponde al error alfa = 1.96

Z_{β} = Valor de z que corresponde al error beta = 0.84

π_1 = Proporción esperada en el grupo 1 = 50%

π_2 = Proporción esperada en el grupo 2 = 40%

$\pi_1 - \pi_2$ = diferencia entre proporción del grupo 1 – proporción del grupo 2, que sea clínicamente significativa = 10%

7.3. Población de estudio

Individuos con CH, con y sin DM mayores a 18 años que acuden a consulta externa al INCMNSZ o que hayan obtenido conocimiento de la investigación a través de

diversos medios de difusión (página de internet del INCMNSZ, carteles y/o redes sociales).

7.3.1. Método de muestreo

No probabilístico, por conveniencia.

7.4. Criterios de Inclusión

7.4.1. Grupo sin diabetes

- Cualquier género
- Edad mayor a 18 años
- Cirrosis de cualquier etiología
- Consentimiento para participar en el estudio

7.4.2. Grupo con diabetes

- Cualquier género
- Edad mayor a 18 años
- Cirrosis de cualquier etiología
- Diabetes tipo 2
- Consentimiento para participar en el estudio

7.5. Criterios de Exclusión

- Individuos con diabetes diferente a la tipo 2
- Individuos con intolerancia a la glucosa (glucosa a las 2 horas después de una carga de 75g mayor o igual a 140 mg y menor a 200 mg/dl)
- Embarazo
- Lactancia
- Hospitalización en el último mes
- Depuración de creatinina (estimada por la fórmula CKD-EPI) menor a 30 ml/min
- Historia de amputación
- Cáncer

7.6. Descripción de los procedimientos realizados

Se invitó a participar a los individuos que cumplieron con los criterios de selección del estudio explicándoles de qué se trataba. El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y consistió en dos visitas de 3 horas de duración aproximadamente.

7.6.1. Visita 1

Se citó a los participantes en ayuno de 10 a 12 horas. Se obtuvo la firma del consentimiento informado explicando detenidamente el documento. Se evaluó a los participantes mediante interrogatorio y exploración para documentar la presencia de diabetes y complicaciones de cirrosis. Para evaluar el estado nutricional de los pacientes se utilizaron las herramientas RFH-GA y RFH-TNP. Se aplicó un cuestionario para evaluar la cantidad y el tipo de proteínas ingeridas.

Se realizó toma de muestra para medición de: pruebas de funcionamiento hepático (ALT, AST, GGT, albúmina, bilirrubinas), ferritina, tiempo de protrombina e INR, biometría hemática, sodio, perfil de lípidos, glucosa, creatinina, hemoglobina glucosilada, amoníaco y PCR. En el caso de individuos sin diagnóstico previo de diabetes y con glucosa capilar en ayuno ≥ 94 mg/dl se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) de 2 horas con una carga de 75 g de glucosa.

Se realizaron los siguientes procedimientos para evaluar la antropometría y la composición corporal: 1) circunferencia de cintura, 2) estatura, 3) peso, 4) bioimpedancia eléctrica y 5) CMB.

Para evaluar la ingestión dietética se solicitó un registro prospectivo de consumo de alimentos de 3 días (dos días entre semana y un día de fin de semana).

7.6.2. Visita 2

Se citó a los participantes en ayuno de 10 a 12 horas máximo 1 mes después de la visita 1. Se realizó DXA para analizar la composición corporal, elastografía transitoria (FibroScan) para evaluar la presencia de esteatosis y fibrosis hepática.

7.6.3. Personal que realizó los procedimientos.

Una licenciada en nutrición se encargó de identificar e invitar a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, así mismo, fue la encargada de citar a los que aceptaron participar, evaluó a los participantes mediante interrogación, aplicó herramientas para la evaluación del estado nutricional y un cuestionario de frecuencia de consumo de proteínas y tomó medidas antropométricas.

La toma de muestra fue realizada por personal de enfermería capacitado. La medición de la muestra la realizó personal de química capacitado. Los estudios como BIA, DXA y FibroScan los realizaron personal médico capacitado para el uso de los instrumentos.

8. Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Unidad de Medición	Categorías	Tipo de variable
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres ⁴⁶ .	Obtenido del expediente clínico	Hombre o Mujer	a) Masculino b) Femenino	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Tiempo que ha vivido una persona ⁴⁷ .	Por interrogatorio directo con los años cumplidos al momento del interrogatorio.	Años	De 18 a 70 años	Cuantitativa discreta
Índice de Masa Corporal (IMC)	Indicador simple entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para evaluar el estado nutricional ⁴⁸ .	Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²) ⁶ .	kg/m ²	NA	Cuantitativa continua de razón
Dieta Habitual	Consumo de alimentos y bebidas que tiene una persona en un día y que acostumbra de manera normal ⁴⁹ .	Recordatorio de 24 horas.	a. Kcal b. Gramos de carbohidratos, proteínas, lípidos y fibra	NA	Cuantitativa continua de razón
Composición corporal	Índice para evaluar el estado nutricional que permite cuantificar los grandes componentes estructurales del cuerpo: tejido óseo, muscular y grasa, estableciendo una relación entre masa magra y masa grasa ⁵⁰ .	Datos obtenidos a partir de la realización de BIA y DXA.	Grasa corporal, masa libre de grasa, tejido adiposo visceral, AF.	NA	Cuantitativa continua
Etiología de la cirrosis	Agentes, enfermedades o desórdenes capaces de dar lugar a una lesión del hígado que finalmente culmine en una CH ⁵¹ .	Diagnóstico médico referido en el expediente clínico y por interrogatorio directo.	Causa desconocida, colangitis biliar primaria y secundaria, obesidad mórbida, hepatitis vírica, alcohol.	a) Criptogénica b) CBP y CBS c) Cirrosis por NASH d) Cirrosis por VHC e) Cirrosis alcohólica f) Otras	Cualitativa nominal

Diabetes	Desorden metabólico que se caracteriza por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas como consecuencia de defectos en la secreción y/o acción de la insulina o de ambos ¹⁷ .	Diagnóstico médico referido en el expediente clínico y por interrogatorio directo al paciente.	Sí / No	0= Ausente 1= Presente	Cualitativa nominal dicotómica
Estado nutricional	Condición resultante de la ingestión de alimentos y la utilización biológica de los mismos por el organismo que refleja el grado en que las necesidades fisiológicas del organismo han sido cubiertas ⁵² .	Se definirá como estado de nutrición óptimo a los pacientes que tengan un AF igual o mayor a 5 y como DN a los que presenten AF igual o menor a 4.9.	BIA	a) Estado de nutrición óptimo b) Desnutrición	Cualitativa nominal dicotómica
Estado Metabólico	Es la determinación de elementos relacionados con el normal funcionamiento del metabolismo ¹ .	Evaluado con perfil de lípidos: triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, y circunferencia de cintura	Triglicéridos (mg/dl), colesterol total (mg/dl), HDL (mg/dl), Circunferencia de Cintura (cm)	a) Alterado b) No alterado	Cualitativa nominal dicotómica

9. Análisis estadístico

Los datos fueron capturados y analizados en el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows, versión 25.

Las variables dimensionales fueron evaluadas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para su descripción con promedio y desviación estándar si su distribución era normal o mediana e intervalo intercuartil si su distribución era no normal. Las variables categóricas fueron descritas como número y porcentaje.

Se estimaron diferencias entre grupos utilizando prueba T de Student para variables con distribución normal y U-Mann Whitney para variables con distribución no normal, en el caso de variables categóricas fueron comparadas con prueba chi-cuadrada. Se consideró un valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo.

10. Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue sometido a evaluación por el comité de investigación y el comité de ética en investigación del INCMNSZ, obteniendo su aprobación con N° de referencia: 2248.

Se solicitó la firma del consentimiento informado a todos los individuos que decidieron participar en el estudio y se les explicaron los diferentes procedimientos a realizar durante las visitas.

11. Financiamiento

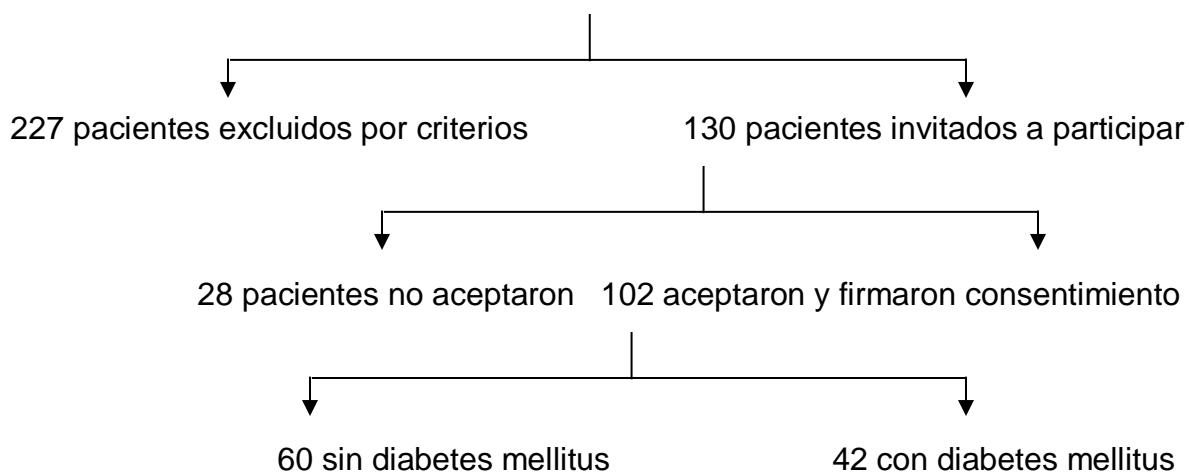
El estudio generó costos directos relacionados con los procedimientos a realizar (procesamiento de muestras de sangre, realización de estudio de elastografía transitoria, DXA y BIA). Así mismo el estudio generó costos indirectos por el traslado y tiempo de participación. Por ello se obtuvieron fondos de Sociedades u Organizaciones que brindan apoyo a la investigación.

12. Resultados

Se revisaron un total de 357 registros de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de los cuales 227 fueron excluidos por criterios de exclusión, 108 no cumplían con la edad, 69 tenían diagnóstico de cáncer, 32 habían estado hospitalizados en el último mes, 11 tenían depuración de creatinina <30 ml/min y 7 tenían otro tipo de Diabetes. Se incluyó en el análisis a 102 pacientes que fueron los que aceptaron participar (diagrama 1).

Diagrama 1. Flujograma de pacientes

357 expedientes electrónicos y físicos de pacientes con cirrosis hepática revisados



Las características generales de los participantes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 1. De un total de 102 pacientes estudiados 42 (41.2%) tienen diabetes, de los cuales 19 (45.2%) tienen un tiempo de evolución mayor a 10 años. Predominaron en ambos grupos las mujeres 23 (54.8%) vs 44 (73.3%). Se observó diferencias significativas en la edad, peso, AST, PCR y etiología de la cirrosis estando presente en mayor proporción la CBP en el grupo sin diabetes. El tiempo de evolución de la cirrosis fue menor a 5 años en 41 individuos del grupo sin diabetes.

Tabla 1. Características generales de la población

	Con DM n= 42	Sin DM n= 60	P
Edad (años)	60 (52, 65)	51 (42, 57.75)	0.001
Sexo n (%)			
Mujeres	23 (54.8)	44 (73.3)	0.052
Peso (kg)	70.65 (62.10, 84.07)	62.85 (56.21, 77.46)	0.012
Talla (cm) *	1.59 ± 0.09	1.56 ± 0.08	0.100
Bilirrubina Total	1.30 (0.92, 1.83)	1.20 (0.87, 2.02)	0.930
Bilirrubina Directa	0.34 (0.22, 0.54)	0.37 (0.21, 0.60)	0.538
Bilirrubina Indirecta	0.91 (0.64, 1.30)	0.73 (0.57, 1.42)	0.788
ALT	37 (26, 42)	38 (27.25, 49.75)	0.545
AST	40.50 (30, 55.75)	53 (38, 76.25)	0.019
GGT	78.50 (54.50, 166.50)	68 (37.25, 103.75)	0.088
TP	12.40 (11.97, 13.50)	12.80 (11.85, 13.97)	0.458
INR	1.1 (1.1, 1.2)	1.2 (1.1, 1.3)	0.301
Hb (g/dL)	14 (12.45, 15.52)	13.65 (11.60, 14.95)	0.223
Plaquetas (K/uL)	85 (48.75, 137.25)	99.5 (63.50, 148.75)	0.141
Hierro (µcg/dL)	87 (61, 104)	93 (60.75, 134.75)	0.277
Ferritina (ng/mL)	42.85 (16.40, 104.12)	46.10 (20.35, 111.57)	0.622
Albúmina (g/dL) *	3.71 ± 0.50	3.67 ± 0.66	0.738
Amonio (µmol/L)	33 (21, 49)	34.50 (21, 49.50)	0.924
Sodio (mmol/L)	136 (134.75, 139)	138 (136, 140)	0.103
Creatinina (mg/dL)	0.72 (0.61, 0.88)	0.69 (0.57, 0.80)	0.252
PCR	0.56 (0.34, 1.27)	0.34 (0.16, 0.68)	0.005
Etiología de la cirrosis n (%)			0.026
Criptogénica	16 (38.1)	12 (20.0)	
CBP	2 (4.8)	17 (28.3)	
VHC	1 (2.4)	13 (21.7)	
NASH	10 (23.8)	3 (5.0)	
Alcohólica	3 (7.1)	2 (3.3)	
Hepatitis Autoinmune	3 (7.1)	2 (3.3)	
Otras	7 (16.7)	11 (18.4)	
Tiempo de Evolución DM n (%)			
< 5 años	13 (31.0)	NA	
5 – 10 años	10 (23.8)	NA	
> 10 años	19 (45.2)	NA	

Tiempo de Evolución CH n (%)			0.116
< 5 años	23 (54.8)	41 (68.3)	
5 – 10 años	13 (31.0)	15 (25.0)	
> 10 años	6 (14.2)	4 (6.7)	
Child- Pugh n (%)			0.938
A=Enfermedad bien compensada	30 (71.4)	42 (70.0)	
B=Compromiso funcional significativo	9 (21.5)	14 (23.3)	
C=Enfermedad Descompensada	3 (7.1)	4 (6.7)	
MELD n (%)			0.068
Buena respuesta a TIPS	40 (95.2)	49 (81.7)	
Valorar Beneficio/Riesgo de Descompensación	2 (4.8)	11 (18.3)	
Mala Respuesta a TIPS	0 (0)	0 (0)	
MELD Na	12 (9.75, 15)	11.50 (9, 13.75)	0.514

*Expresado en \bar{x} = promedio y \pm DE= desviación estándar. Frecuencia (n) y porcentaje (%). Expresado en mediana (rango intercuartil). DM= diabetes mellitus, ALT= alanina transaminasa, AST= aspartato transaminasa, GGT= gamma glutamil transferasa, TP= tiempo de protrombina, INR= índice internacional normalizado, Hb= hemoglobina, PCR= proteína C reactiva, CBP= colangitis biliar primaria, VHC= virus de hepatitis C, NASH= esteatohepatitis no alcohólica, CH= cirrosis hepática, MELD= model for end stage liver disease TIPS= transjugular intrahepatic portosystemic shunt (comunicación portosistémica intrahepática transyugular).

La evaluación del estado nutricional en ambos grupos nos muestra una diferencia significativa en variables de composición corporal como IMC, MLG y tejido adiposo visceral (TAV). Los individuos con CH y DM tuvieron un IMC mayor así como TAV mayor (tabla 2).

Tabla 2. Evaluación del Estado Nutricio			
	Con DM n= 42	Sin DM n= 60	P
IMC (kg/m ²)	28.34 (24.94, 30.90)	25.80 (23.93, 29.49)	0.049
CMB (cm) *	30.40 ± 4.64	29.87 ± 4.41	0.558
DXA			
Grasa (g)	24739 (20754, 29928.25)	21821 (17941.75, 27718.50)	0.084
Grasa (%) *	35.75 ± 7.12	35.96 ± 8.61	0.896
MLG (g) *	46135 ± 10656	41113 ± 8163	0.008
TAV (g)	1218 (888.25, 1585.25)	862 (461, 1122.50)	0.001
TAV (cm)	1291 (941.75, 1680.25)	913 (488.50, 1190.25)	0.001
BIA			
Grasa (kg) *	27.83 ± 7.95	24.61 ± 9.66	0.079
Grasa (%)	38.50 (33.50, 42.12)	36.40 (30.60, 42.05)	0.256
MLG (kg)	44.67 (38.13, 55.23)	40.35 (36.17, 47.46)	0.052
MLG (%)	62.15 (58.47, 66.50)	63.80 (57.95, 69.40)	0.422
Masa Muscular (kg)	17.13 (13.36, 24.19)	16.73 (13.70, 19.58)	0.167
TAV (Lt)	3.10 (2.30, 4.32)	2.20 (1.70, 3.10)	0.001
Agua Corporal Total (%)	46.0 (43.65, 49.90)	46.70 (42.25, 50.22)	0.807
Ángulo de Fase *	4.31 ± 0.55	4.54 ± 0.68	0.075
RFH-GA n (%)			0.082
Bien Nutrido	6 (14.3)	19 (31.7)	
Desnutrición Moderada	36 (85.7)	40 (66.7)	
Desnutrición severa	0 (0)	1 (1.6)	
RFH-NPT n (%)			0.290
Bajo Riesgo	31 (73.8)	48 (80.0)	
Riesgo Moderado	4 (9.5)	7 (11.7)	
Alto Riesgo	7 (16.7)	5 (8.3)	
Ingesta Calórica n (%)			0.129
Inadecuada	31 (73.8)	36 (60.0)	
Adecuada	7 (16.7)	13 (21.7)	
Excesiva	4 (9.5)	11 (18.3)	

*Expresado en \bar{x} = promedio y \pm DE = desviación estándar. Expresado en mediana (rango intercuartil). Frecuencia (n) y porcentaje (%). IMC = índice de masa corporal, CMB = circunferencia media de brazo, DXA = absorciometría de rayos X de doble frecuencia, MLG = masa libre de grasa, TAV = tejido adiposo visceral, BIA = análisis de impedancia bioeléctrica, RFH-GA = royal free hospital global assessment, RFH-NPT = royal free hospital-nutritional prioritizing tool.

En la evaluación del estado metabólico hubo una mayor concentración de glucosa, HbA1c y triglicéridos en individuos con CH y DM. Adicionalmente la circunferencia de cintura fue mayor en las mujeres con CH y DM (tabla 3).

	Con DM n= 42	Sin DM n= 60	P
HbA1c (%)*	8.57 ± 2.60	5.12 ± 0.72	<0.001
Glucosa (mg/dL)	138.5 (107, 195)	85.50 (80, 100.75)	<0.001
TGL (mg/dL)	118.50 (91.75, 157.50)	93.50 (73.25, 152.75)	0.043
CLT (mg/dL)	158 (132.25, 181)	153 (132.25, 190.25)	1.000
C-HDL (mg/dL)	40.50 (32, 52)	45 (31.25, 52)	0.520
C-LDL (mg/dL)	85.50 (67.45, 110.40)	85.40 (69.55, 117.55)	0.596
Cintura (cm) *			
Mujeres	97.54 ± 9.81	89.85 ± 12.33	0.012
Hombres	104.22 ± 12.92	96.39 ± 12.98	0.084

*Expresado en \bar{x} = promedio y \pm DE= desviación estándar. Expresado en mediana (rango intercuartil). HbA1c= hemoglobina glucosilada, TGL= triglicéridos, CLT= colesterol total, C-HDL= colesterol HDL, C-LDL= colesterol LDL.

En los resultados del estudio de hígado por elastografía transitoria que nos arroja el grado de fibrosis y esteatosis, se encontraron diferencias significativas entre grupos sólo en el grado de esteatosis con una mayor proporción de pacientes con mayor grado de esteatosis en el grupo con DM (tabla 4).

	Con DM n= 42	Sin DM n= 60	P
Kpal (g)	18.30 (11.92, 27.87)	20.60 (8.85, 28.37)	0.828
Grado de Fibrosis n (%)			0.206
Sin Fibrosis	0 (0)	5 (8.2)	
Leve	3 (7.1)	4 (6.7)	
Moderada	6 (14.3)	7 (11.7)	
Avanzada	1 (2.4)	4 (6.7)	
Máxima	32 (76.2)	40 (66.7)	
Grado de esteatosis n (%)			0.050
0-11%	23 (54.8)	41 (68.3)	
12-33%	4 (9.5)	8 (13.3)	
34-66%	10 (23.8)	9 (15.0)	
67-100%	5 (11.9)	2 (3.4)	

Expresado en mediana (rango intercuartil). Frecuencia (n) y porcentaje (%). Kpal= Kilopascales.

En la comparación del estado nutricional y metabólico los individuos con DM y CH tuvieron DN en un mayor porcentaje (88.1% vs 71.7%). En cuanto al estado metabólico se observó que una mayor proporción de pacientes con DM y CH contaban con un estado metabólico alterado de acuerdo a los criterios de la ALAD (tabla 5).

Tabla 5. Comparación del Estado Nutricional y Metabólico			
	Con DM n= 42	Sin DM n= 60	P
Estado nutricional n (%)			0.047
Estado de nutrición óptimo	5 (11.9)	17 (28.3)	
Desnutrición	37 (88.1)	43 (71.7)	
Estado metabólico n (%)			0.001
Alterado	23 (54.8)	14 (23.3)	
No alterado	19 (45.2)	46 (75.7)	

Expresado en frecuencia (n) y porcentaje (%).

En cuanto a la frecuencia de complicaciones de la CH no hubo diferencias significativas en los grupos (tabla 6).

Tabla 6. Complicaciones de la Cirrosis Hepática			
	Con DM n= 42	Sin DM n= 60	P
Hipertensión portal	35 (83.3)	44 (73.3)	0.234
Sangrado variceal	23 (54.8)	27 (45.0)	0.332
Ascitis	21 (50.0)	23 (38.3)	0.242
Encefalopatía hepática	12 (28.6)	10 (16.7)	0.150
Trombosis	4 (9.5)	12 (20.0)	0.178
Edema	4 (9.5)	9 (15.0)	0.551
Ictericia	3 (7.1)	9 (15.0)	0.350

Expresado en frecuencia (n) y porcentaje (%).

13. Discusión

La CH es la cuarta causa de muerte en México, siendo la segunda causa principal de muerte en personas de 35 a 55 años. Estudios anteriores realizados por Méndez-Sánchez y cols. muestran que la infección por alcohol y VHC son las causas más frecuentes de CH en México, mientras que la tercera causa de CH fue la criptogénica. Señalando que la creciente prevalencia de obesidad, síndrome metabólico y enfermedades autoinmunes probablemente podrían modificar la epidemiología de la CH en nuestro país⁵³. Recientemente el mismo autor encontró en un estudio observacional, retrospectivo, transversal y multicéntrico, donde incluyeron a 1210 individuos con CH, que las causas más frecuentes de CH fueron VHC (36.2%), EAH (31.2%) y EHNA (23.2%)⁴. De los pacientes incluidos en este estudio la etiología más prevalente fue la criptogénica (38.1%) en el grupo con DM2, siguiendo NASH (23.8%), mientras que en el grupo sin DM2 fue la CBP (28.3%) seguido de la infección por VHC (21.7%). Estos resultados no concuerdan con los datos obtenidos recientemente por otros autores, probablemente debido al número de pacientes incluidos, así como al tipo de estudio y criterios de inclusión y exclusión de cada estudio.

El predominio del sexo femenino encontrado en este estudio en ambos grupos (54.8% con DMT2 vs 73.3% sin DMT2) coincide en el grupo con DMT2 encontrado por Garcia-Compean y cols. donde predominó el sexo femenino también en ambos grupos (56% con DMT2 y 56.19% sin DMT2)⁵⁴.

Actualmente la DN es considerada una de las complicaciones más frecuente en los pacientes con CH. El porcentaje de DN en pacientes con CH varía del 25% al 80%. Estos porcentajes varían según la definición elegida de DN, la causa y el estadio de la enfermedad hepática y los métodos utilizados para cuantificarla⁴⁰. Aún no existe o no se ha logrado establecer un estándar de oro para una evaluación nutricional completa en estos pacientes. Landa-Galvan y cols. realizaron un estudio descriptivo, observacional, transversal donde evaluaron el estado nutricional de pacientes con CH alcohólica atendidos en la Clínica de Hígado del Hospital General de México. Incluyeron un total de 62 pacientes, el 51,6% (n = 32) fueron hombres.

Como método de estimación del consumo de alimentos aplicaron un recordatorio de 24 horas, clasificando con DN a 15 (24,2%) por su ingestión energética. En cuanto al IMC detectaron 2 (3.2%) pacientes con DN y con la herramienta RFH-GA para diagnóstico nutricional de los pacientes con CH se detectó 28 (45.2%) con DN, la CMB contribuyó con la detección de DN 13 (21%) pacientes²³. En el presente estudio con la herramienta RFH-GA se encontró DN moderada en 36 (85.7%) de los pacientes con DM y 40 (66.7%) de los pacientes sin DM, y solo 1 (1.7%) paciente con DN severa en el grupo sin DM. Con la ingestión calórica se detectó con una ingestión inadecuada a 31 (73.8%) vs 36 (60.0%) en los grupos con y sin DM, respectivamente, lo cual es considerado un factor de riesgo de DN en estos pacientes. El IMC y la CMB no contribuyeron en la detección de DN de los pacientes. No hubo diferencias significativas entre los grupos.

Ruiz-Margain y cols. evaluaron la DN a través del AF derivado de la BIA y su relación con el pronóstico en pacientes con CH compensada en un estudio de cohorte prospectivo de 249 pacientes con 48 meses de seguimiento, clasificaron como desnutridos a aquellos pacientes con un $AF \leq 4.9$. El seguimiento medio fue de 33.5 meses y su análisis de supervivencia mostró una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con DN en comparación con el grupo bien alimentado ($p=0.076$), estratificaron aún más según el Child-Pugh mostrando una mayor mortalidad en pacientes compensados ($p=0.002$) y por puntaje de MELD ($p=0.008$) cuando la DN estaba presente. El análisis multivariado mostró que la DN se asociaba independientemente con la mortalidad ($HR = 2,15, 1,18-3,92$)⁴³. En un estudio de transversal donde utilizaron el AF como una herramienta para evaluar el estado nutricional en todas las etapas de la enfermedad hepática crónica Peres WAF y cols. incluyeron 66 pacientes con enfermedad hepática crónica encontrando que el AF está fuertemente asociado con la supervivencia y un $AF \leq 5.18$ con el aumento del riesgo relativo de 2,5 para la muerte. No se encontró correlación entre los valores del AF y la puntuación de Child-Pugh³³. En cuanto al objetivo de este estudio se encontró DN en 37 (88.1%) de los pacientes con DM y 43 (71.7%) de los pacientes sin DM considerando un $AF \leq 4.9$ con una diferencia significativa entre grupos $p=0.047$. Señalando que la mayoría de los pacientes se encontraba en CH

compensada según las escalas de Child-Pugh (71.4% vs 70%) y MELD (95.2% vs 81.7%) en los grupos con y sin DMT2 respectivamente.

Es reconocido desde hace tiempo que un problema frecuente en los pacientes con CH son las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. Garcia-Compean y cols. en algunos de sus artículos de revisión mencionan que la prevalencia de DMT2 en pacientes con CH es alrededor del 30%, en un estudio prospectivo realizado por el mismo García-Compean donde evaluó la prevalencia y las características clínicas de los trastornos del metabolismo de la glucosa en pacientes con CH, encontró que de 130 pacientes estudiados 25 (19.2%) tenían DMT2⁵⁴. Estos datos no coinciden con los resultados que he encontrado en este estudio donde de 102 pacientes incluidos 42 (41.2%) tiene DMT2.

Miranda Manrique G. realizó un estudio retrospectivo de casos y controles para evaluar los parámetros metabólicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y DMT2 controlados versus no controlados. El estudio incluyó 231 pacientes: 147 pacientes con DMT2 de diagnóstico reciente con mal control glucémico y EHNA y 84 pacientes con DMT2 de diagnóstico reciente con adecuado control y EHNA. Los parámetros que presentaron diferencias significativas en ambos grupos fueron la concentración de triglicéridos, HbA1c, dosis de metformina y edad, así como el género de los pacientes. Teniendo en cuenta que el mal control de la DMT2 empeora la EHNA y que la hipertrigliceridemia es un factor clave en la patogenia de la misma y además de un factor de riesgo de gravedad de la EHGNA así como del desarrollo de complicaciones de la misma DMT2, uno de los hallazgos más importante del trabajo que realizaron es que en los pacientes con DMT2 mal controlados y EHNA se encontró una alta frecuencia de hipertrigliceridemia por encima de 200 mg/dl lo que refuerza el concepto que el control no solo de niveles adecuado de glucemia o HbA1c es importante en este grupo de pacientes sino que también se debe incidir en el control estricto de los niveles de triglicéridos⁵⁵. Con la realización de este estudio se detectaron alteraciones metabólicas en más pacientes del grupo con DM y CH en forma significativa (23 (54.8%) vs 14 (23.3%), $p = 0.001$).

El objetivo de este estudio fue comparar el estado nutricional y metabólico de individuos con CH de diversas etiologías con y sin DM, los resultados muestran que los pacientes con CH y DM tienen más DN que los pacientes con CH sin DM según lo evaluado a través del AF por BIA. Así mismo presentan mayor alteración en el estado metabólico, considerando como alterados a todos aquellos que presentaran 3 o más criterios de la ALAD para síndrome metabólico (circunferencia de cintura \geq 88 en mujeres y 94 en hombres, TGL \geq 150, HDL $<$ 40 en hombres y $<$ 50 en mujeres, PA \geq 130/85, glucosa alterada en ayuno, intolerancia a la glucosa y diabetes).

14.- Conclusión

La DN y las alteraciones metabólicas en los pacientes con CH son una complicación frecuente. Una detección precoz de la DN a través de una evaluación nutricional completa, así como de un descontrol metabólico, es de suma importancia desde la primera consulta. Es indispensable se logre establecer un constructo de evaluación nutricional de referencia en los pacientes con CH logrando identificar puntos de cohorte validados en esta población, con el objetivo de evitar que la DN vaya en aumento y esto comprometa aún más la calidad de vida y supervivencia en estos pacientes. De la misma manera es importante detectar alteraciones metabólicas, no sólo de la glucosa sino de otros parámetros metabólicos como los triglicéridos y el colesterol HDL ya que se conoce que las alteraciones en el hígado afectan la homeostasis de la glucosa. Identificar precozmente la DN y alteraciones metabólicas nos permitirá implementar tratamientos nutricionales oportunos que puedan ayudarnos a revertir la DN y retrasar la progresión a DM en pacientes con CH. Es importante señalar la necesidad de que un equipo multidisciplinario sea el que intervenga en el manejo y evaluación de los pacientes con CH, de manera que la integración de elementos de juicio clínico sea más completa y útil para mejorar el pronóstico en cuanto a la calidad y expectativa de vida de los pacientes con CH.

15. Cronograma de Actividades

Actividades	Calendario para ejecutar las actividades											
	2017			2018						2019		
	Ago	Sep Oct	Nov Dic	Ene Feb	Mar Abr	May Jun	Jul Ago	Sep Oct	Nov Dic	Ene Feb	Mar Abr	May Jun
Revisión de la literatura												
Redacción de los antecedentes												
Estructura preliminar del Proyecto (planteamiento del problema, justificación, pregunta de investigación, hipótesis y objetivos)												
Especificación de la metodología del proyecto												
Revisión y aceptación del comité de ética												
Reclutamiento y seguimiento de participantes												
Elaboración y captura de la base de datos												
Observación, análisis e interpretación de los resultados												
Redacción, discusión y conclusión de los resultados												
Tesis												

16. Bibliografía

- 1.- Aceves M. Cuidado nutricional de pacientes con cirrosis hepática. *Nutr Hosp.* 2014;29(2):246-258.
- 2.- Mesejo A, Juan M, Serrano A. Cirrosis y encefalopatía hepáticas: consecuencias clínico-metabólicas y soporte nutricional. *Nutr Hosp.* 2008;23(Supl. 2):8-18.
- 3.- Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, Ponciano-Rodríguez G, Almeda-Valdés P, González D, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol.* 2005;4(1):52-5.
- 4.- Méndez-Sánchez N, Zamarripa-Dorsey F, Panduro A, Purón-González E, Coronado-Alejandro EU, Cortez-Hernández CA, et al. Current trends of liver cirrhosis in México: Similitudes and differences with other world regions. *World J Clin Cases.* 2018;6(15):922-930.
- 5.- Ramos-Lopez O, Martinez-Lopez E, Roman S, Fierro NA, Panduro A. Genetic, metabolic and environmental factors involved in the development of liver cirrhosis in Mexico. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11552–66.
- 6.- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet [Internet].* 2014;383(9930):1749–61.
- 7.- Torre A. Complicaciones de la cirrosis hepática: ascitis, encefalopatía, síndrome hepatorenal y estado nutricional. *Revista de Gastroenterología de México.* 2014;79(1):5-7.
- 8.- Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7312–24.
- 9.- Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: Evidence based treatment. *World J Gastroenterol.* May 14, 2014;20(18):5442–5460.
- 10.- Moctezuma-Velázquez C, García-Juárez I, Soto-Solís R, Hernández-Cortés J, Torre A. Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2013;29(11–12):1279–85.
- 11.- Águila M, Rodríguez JL, Hernández MO, Pérez D, Domínguez AT. Rol de la ecografía Doppler-modo B en las hepatopatías crónicas y la cirrosis hepática. *Acta Médica del Centro.* 2010;4(3):28-36.

- 12.- Calzadilla L, Vilar E, Lincheta L. Modelos pronósticos para la cirrosis hepática. *Revista Cubana de Medicina*. 2011;50(2):190-201.
- 13.- Del Valle S, León A, Piñera M, Romero LI. Evaluación nutricional de pacientes con cirrosis hepática. *MEDISAN*. 2014;18(8): 1134-1141.
- 14.- Montano AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25): 8061-8071.
- 15.- Castellanos MI. Nutrición y cirrosis hepática. *Acta Médica*. 2003;11(1):26-37.
- 16.- Rivera R, Abilés J. Soporte nutricional en el paciente con cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(8): 594-601.
- 17.- Hernández A, Sánchez JC, Pereira MM, Umpierrez I. Diabetes mellitus como complicación de la cirrosis hepática. Hospital Territorial Docente Mario Muñoz Monroy. 2003-2013. *Revista Médica Electrónica*. 2014;36(3): 265-272.
- 18.- García D, Jáquez JO, González JA, Lavallo FJ, Villarreal JZ, Maldonado HJ. La diabetes en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(7), 473-482.
- 19.- Rosas Guzmán J, Torres Tamayo M, Calzada León R, Sinay I, Costa Gil J, de Loredó L, et al. Guía ALAD Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en pediatría. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2009;XVII:16-31.
- 20.- Moreno T. La diabetes Mellitus en la Cirrosis Hepática. *An. Fac. Cienc. Méd*. 2015;48(2):33-40.
- 21.- Berenguer LJ. La nutrición en el enfermo hepático. En: Gómez N, Herrero J, Quiroga J, editores. *Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares*. España: ELBA. 2001;499-516.
- 22.- Clark P, Denova-Gutiérrez E, Ambrosi R, Szulc P, Rivas-Ruiz R, Salmerón J. Reference Values of Total Lean Mass, Appendicular Lean Mass, and Fat Mass Measured with Dual-Energy X-ray Absorptiometry in a Healthy Mexican Population. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(5):462-471.
- 23.- Landa HV, Milke MP, León C, Gutiérrez G, Higuera F, Pérez JL, et al. Evaluación del estado nutricional de pacientes con cirrosis hepática alcohólica atendidos en la Clínica de Hígado del Hospital General de México. *Nutr Hosp*. 2012;27(6):2006-2014.

- 24.- Gomes F, Augusti L. Nutritional assessment in cirrhotic patients with hepatic Encephalopathy. *World J Hepatol.* 2015 December 28; 7(30): 2940-2954.
- 25.- Lizardi-Cervera J, Motola-Kuba D, Guevara-González L. La obesidad y su asociación con el desarrollo de cirrosis criptogénica y hepatocarcinoma. *Gac Méd Méx.* 2004;140(2):S77-S83.
- 26.- Pérez Carreras M, Castellano Tortajad G. Obesidad y Enfermedad Hepática. *GH continuada.* 2011;10(5):201-207.
- 27.- Méndez-Sánchez N, Sánchez-Castillo CP, Villa AR, Madrigal H, Merino B, García E, et al. The Relationship of Overweight and Obesity to High Mortality Rates from Liver Cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol.* 2004;3(2):66-71.
- 28.- Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, 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.
- 29.- Alvero JR, Correas L, Ronconi M, Fernández R, Porta J. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal: normas prácticas de utilización. *Rev Andal Med Deporte.* 2011;4(4):167-174.
- 30.- Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, Carneiro LA, et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World Journal of Hepatology.* 2017;9(7):401-408.
- 31.- Bosy A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30(4):309-16.
- 32.- de Lima RR, Porto C, Galvão I, de Moura JG. Ángulo de fase como indicador del estado nutricional y pronóstico en pacientes críticos. *Nutr. Hosp.* 2015;31(3).
- 33.- Peres WAF, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Ángulo de fase como herramienta de evaluación nutricional en todas las etapas de la enfermedad hepática crónica. *Nutricion Hospitalaria.* 2012;27(6):2072-8.
- 34.- Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2006;44:823-835.

- 35.- Arora S, Mattina C, McAnenny C, O'Sullivan N, McGeeney L, Calder N, et al. The development and validation of a nutritional prioritizing tool for use in patients with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2012;56(2):S241.
- 36.- Villarreal E, Vacacela K, Gordon M, Calabuig C, Alonso R, Ruiz J, et al. Utilidad de la procalcitonina para el diagnóstico de infección en el paciente crítico con cirrosis hepática. *Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.* 2016;40(2):84-89.
- 37.- Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen J, Hey B, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(6):1735-43.
- 38.- Kobashi-Margáin RA, Gutiérrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and chronic liver disease: a retrospective study of the association of two increasingly common diseases in Mexico. *Ann Hepatol.* 2010;9(3):282-8.
- 39.- Arab JP, Barrera F, Gallego C, Valderas JP, Uribe S, Tejos C, et al. High prevalence of undiagnosed liver cirrhosis and advanced fibrosis in type 2 diabetic patients. *Ann Hepatol.* 2016;15(5):721-8.
- 40.- Canicoba M, Domínguez N, Gutiérrez S. Nutrición en las enfermedades hepáticas crónicas. *Nutrición Clínica en Medicina.* 2014;8(3):121-135.
- 41.- Cabré E, de León R, Planas R, Bertrán X, Domènech E, Gassull MA. Reliability of bioelectric impedance analysis as a method of nutritional monitoring in cirrhosis with ascites. *Gastroenterol Hepatol.* 1995;18(7):359-65.
- 42.- Alves S, Bassani L, Feijó F, Deutrich ME, Vaesken A, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq. Gastroenterol. São Paulo.* 2012;49(1):19-27.
- 43.- Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas A, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Digestive and Liver Disease.* 2015;47(4):309-314.

- 44.- Espirito Santo Silva D, Waitzberg DL, Passos de Jesus R, Pereira Magalhaes de Oliveira L, Torrinhas RS, & Belarmino G. Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2019;32:56–60.
- 45.- Roman E, Poca M, Amorós G, Rosell J, Gely C, Cuyas B, et al. The phase angle determined by bioelectrical impedance is a predictive factor of hospitalization, falls and mortality in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2019;70(1):e442-e443.
- 46.- Real Academia Española. Definición de sexo [Internet]. *Diccionario de la Real Academia Española*. [cited 2017 Oct 14]. Available from: <http://dle.rae.es/?id=XIApmpe&o=h>.
- 47.- Real Academia Española. Definición de edad [Internet]. *Diccionario de la Real Academia Española*. [cited 2017 Oct 14]. Available from: <http://dle.rae.es/?id=EN8xffh&o=h>.
- 48.- World Health Organization. BMI Classification [Internet]. [cited 2017 Oct 14]. Available from: <https://www.indicedemasacorporal.net/indice-de-masa-corporal-oms>.
- 49.- Secretaría de Salud de México. Norma Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2012, Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. *Diario Oficial de la Federación* 2013 Ene 22.
- 50.- Schüler CA, Sola MA. Composición corporal y capacidad cardiorrespiratoria en estudiantes de kinesiología de la universidad de chile [Tesis de Licenciatura]. Chile: Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Escuela de Kinesiología; 2011.
- 51.- Rodríguez A, Valencia HS, Altamirano JT. Etiología y complicaciones de la cirrosis hepática en el Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Jua Mex*. 2008;75(4): 257-263.
- 52.- Suverza A, Haua K. Introducción a la Evaluación del Estado de Nutrición. En: Suverza A, editor. *El ABCD de la Evaluación del Estado de nutrición*. México: Mc Graw Hill. 2010;1-14.
- 53.- Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castañeda B, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol*. 2004;3(1):30-3.

54.- Garcia-Compean D, Jaquez Quintana JO, Lavallo Gonzalez FJ, Reyes Cabello E, Gonzalez JA, Munoz Espinosa LE, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis- A prospective study. Ann Hepatol. 2012;11(2):240-248.

55.- Miranda Manrique G. Parámetros metabólicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y diabetes tipo 2 controlados versus no controlados. Rev Gastroenterol Peru. 2016;36(4):336-9.