



## **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

FACULTAD DE MEDICINA

CAMPO: EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

### **RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA SEGMENTARIA COMO MÉTODO DE EVALUACIÓN NUTRICIONAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA**

**T E S I S**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD  
CAMPO EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

**P R E S E N T A:**

**LN. BERENICE MONSERRAT ROMÁN CALLEJA**

#### **TUTOR PRINCIPAL:**

**DRA. ASTRID RUIZ MARGÁIN**

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

#### **COMITÉ TUTOR:**

**DRA. ÁNGELES ESPINOSA CUEVAS**

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**DR. GUILLERMO MELÉNDEZ MIER**

Dirección de Investigación

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., septiembre 2020



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.



# ÍNDICE

RESUMEN.....	6
1. MARCO TEÓRICO.....	8
1.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	8
1.2 ETIOLOGÍA.....	8
1.3 HISTORIA NATURAL.....	9
1.4 SEVERIDAD DE LA CH.....	9
1.5 COMPLICACIONES DE LA CH.....	10
1.6 DESNUTRICIÓN EN CH.....	11
1.7 EVALUACIÓN NUTRICIONAL EN CH.....	12
1.7.1 Antropometría y Dinamometría.....	12
1.7.2 Marcadores bioquímicos.....	13
1.7.3 Métodos de imagen.....	13
1.7.4 Impedancia bioeléctrica: análisis convencional y análisis vectorial.....	14
1.7.5 Impedancia bioeléctrica segmentaria.....	15
2. ANTECEDENTES.....	16
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
4. JUSTIFICACIÓN.....	21
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
6. HIPÓTESIS.....	22
7. OBJETIVOS.....	22
7.1 OBJETIVO GENERAL.....	22
7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
8. METODOLOGÍA.....	23
8.1 TIPO DE ESTUDIO.....	23
8.2 LUGAR DE REALIZACIÓN.....	23
8.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	23
8.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	23
8.5 TAMAÑO DE MUESTRA Y TIPO DE MUESTREO.....	23
8.6 DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS.....	24
8.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	27
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
10. RESULTADOS.....	30
11. DISCUSIÓN.....	38
12. CONCLUSIÓN.....	40
13. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	40
14. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.....	41

<b>15. AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>41</b>
<b>16. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>42</b>
<b>17. ANEXOS .....</b>	<b>45</b>
<b>17.1 TABLAS SUPLEMENTARIAS _____</b>	<b>45</b>
<b>17.2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS _____</b>	<b>47</b>
<b>17.3 CARTA DE APROBACIÓN DE COMITÉ DE ÉTICA DEL INCMNSZ _____</b>	<b>49</b>
<b>17.4 CONSENTIMIENTO INFORMADO _____</b>	<b>50</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

<b>TABLA 1.</b> CLASIFICACIÓN DE COMPLICACIONES DE CH.....	<b>10</b>
<b>TABLA 2.</b> VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS MÉTODOS DE EVALUACIÓN .....	<b>14</b>
<b>TABLA 3.</b> MÉTODOS DE EVALUACIÓN NUTRICIONAL EN CH.....	<b>17</b>
<b>TABLA 4.</b> OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	<b>26</b>
<b>TABLA 5.</b> CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN .....	<b>29</b>
<b>TABLA 6.</b> COMPOSICIÓN CORPORAL BIA5-DXA .....	<b>30</b>
<b>TABLA 7.</b> RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DESNUTRICIÓN POR IAME.....	<b>34</b>
<b>TABLA 8.</b> CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	<b>36</b>
<b>FIGURA 1.</b> ESQUEMA DE PROCEDIMIENTOS .....	<b>23</b>
<b>FIGURA 2.</b> DIAGRAMA DE INCLUSIÓN DE PACIENTES .....	<b>29</b>
<b>FIGURA 3.</b> BLAND-ALTMAN DIFERENCIAS MASA GRASA BIA5-DXA .....	<b>32</b>
<b>FIGURA 4.</b> BLAND-ALTMAN DIFERENCIAS MLG BIA5-DXA.....	<b>33</b>
<b>FIGURA 5.</b> NOMOGRAMA DE FAGAN.....	<b>36</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

*\*En orden de aparición*

<i>CH</i>	Cirrosis Hepática
<i>EHGNA</i>	Enfermedad por hígado graso no alcohólico
<i>VHC</i>	Virus de Hepatitis C
<i>CTP</i>	Escala Child-Pugh-Turcotte
<i>MELD</i>	Modelo para Enfermedad Hepática Terminal
<i>HTP</i>	Hipertensión Portal
<i>HVPG</i>	Gradiente de Presión en la Vena Hepática
<i>PBE</i>	Peritonitis Bacteriana Espontánea
<i>EH</i>	Encefalopatía Hepática
<i>PCT</i>	Pliegue Cutáneo Tricipital
<i>CMB</i>	Circunferencia Media de Brazo
<i>TAC</i>	Tomografía Axial Computarizada
<i>IME L3</i>	Índice músculo esquelético a nivel de vertebra lumbar L3
<i>DXA</i>	Densitometría Dual de Rayos X
<i>IAME</i>	Índice apendicular músculo esquelético
<i>BIA5</i>	Bioimpedancia Bioeléctrica Segmentaria
<i>BIVA</i>	Análisis Vectorial de Impedancia Bioeléctrica
<i>AF</i>	Ángulo de Fase

## RESUMEN

**Introducción:** La desnutrición es una complicación común en pacientes con cirrosis hepática y se asocia con desenlaces clínicos adversos, incluyendo mortalidad. La presencia de complicaciones como encefalopatía hepática y ascitis dificultan su diagnóstico y disminuyen la confiabilidad de las herramientas existentes para evaluar el estado nutricional. Así, los métodos de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC) y la densitometría dual de rayos X (DXA) se consideran los estándares de oro para evaluar el estado nutricional y diagnosticar desnutrición, pero su uso en la práctica clínica es limitado, por lo que es necesario encontrar otros métodos confiables para la evaluación del estado nutricional. La impedancia bioeléctrica segmentaria arroja resultados de composición corporal similares a DXA en población sana, y permite calcular índices que conducen al diagnóstico de desnutrición, sin embargo, nunca se ha evaluado su rendimiento diagnóstico en pacientes con cirrosis hepática.

**Objetivo:** Evaluar el rendimiento diagnóstico de la impedancia bioeléctrica segmentaria como método de evaluación nutricional en pacientes con cirrosis hepática.

**Metodología:** Estudio de prueba diagnóstica (noviembre-2018 a febrero-2020) que incluyó pacientes de 18-70 años, ambos sexos, en etapa compensada y descompensada de la enfermedad. Todos los pacientes fueron evaluados mediante tomografía axial computarizada, densitometría dual de rayos X e impedancia bioeléctrica segmentaria. Para evaluar la concordancia entre las pruebas de DXA e impedancia se utilizó el coeficiente de correlación intraclase; y para evaluar la capacidad diagnóstica de la impedancia para diagnosticar desnutrición se calculó el índice apendicular músculo esquelético (IAME), utilizando DXA como método de referencia. Los puntos de corte utilizados para diagnosticar desnutrición fueron  $\leq 7.0 \text{Kg/m}^2$  para hombre y  $\leq 5.4 \text{Kg/m}^2$  para mujer.

**Resultados:** Se incluyeron 100 pacientes con CH en las 3 etapas de la enfermedad de acuerdo a Child-Pugh (A=40, B=40, C=20). La etiología más común fue VHC en todos los grupos, seguida de EHGNA y enfermedades autoinmunes. Al evaluar la concordancia entre las pruebas se encontró un nivel de acuerdo aceptable mayor a 0.750 en todas las zonas corporales, sin embargo, la zona del torso y extremidades superiores exhiben diferencias de 0.500-3.000Kg estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). El rendimiento diagnóstico del IAME calculado a través de BIA5 en comparación con el IAME derivado de DXA arrojó una sensibilidad de 91.6% (73-99) y una especificidad de 84.2% (74-91.6). Sin embargo, al evaluar de manera aislada el rendimiento de IAME por BIA5 en pacientes con sobrecarga hídrica se encontró una sensibilidad de 75.0% (34.9-96) y especificidad de 84% (68.7-94).

**Conclusión:** BIA5 arroja resultados muy similares a DXA al evaluar distintas zonas corporales. Además, con los resultados de composición corporal obtenidos, permite el cálculo de IAME para evaluar la presencia de desnutrición. El rendimiento diagnóstico de IAME por BIA5 mostró una sensibilidad y especificad alta. En pacientes con ascitis, el rendimiento diagnóstico de BIA5 disminuye, por lo que debe usarse con precaución en este grupo de pacientes. Este resultado podría deberse a la sobreestimación de masa libre de grasa que existe en las extremidades superiores y particularmente en las extremidades inferiores. Se debe considerar que incluso la evaluación con DXA presenta un sesgo mínimo al evaluar la composición corporal en presencia de sobrecarga hídrica.



## **1. MARCO TEÓRICO**

La cirrosis hepática (CH) representa la etapa final de cualquier enfermedad hepática crónica, la cual, una vez establecida, es irreversible y sitúa a los pacientes en un alto riesgo de morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup> Histológicamente, se caracteriza por la sustitución de parénquima hepático secundario a la formación de tejido fibrótico y regeneración nodular, que culmina en la alteración de la arquitectura y función del hígado.<sup>2</sup>

### **1.1 EPIDEMIOLOGÍA**

La CH es una enfermedad frecuente en todo el mundo y representa una carga importante de recursos sanitarios convirtiéndose así, en un problema de salud pública. La prevalencia de la enfermedad varía según la ubicación geográfica y la etiología, siendo más común en hombres que se encuentran entre la tercera y quinta década de la vida, afectando las edades económicamente activas.<sup>1,2</sup>

A nivel mundial, la CH representa la 14<sup>a</sup> causa de muerte en población general, la 12<sup>a</sup> en Estados Unidos, y la 9<sup>a</sup> causa en países en vías de desarrollo.<sup>3</sup>

En América Latina las cifras varían de un país a otro, sin embargo, desde el 2013 México se considera el país con mayor mortalidad por CH en la región, ocupando la 4<sup>a</sup> causa de muerte en población general, y la quinta y sexta causa de muerte en hombres y mujeres respectivamente. Incluso, se ha reportado que la prevalencia más alta se concentra en el centro y sureste de México, siendo Puebla el estado que registra una mayor frecuencia de la enfermedad.<sup>4-6</sup>

### **1.2 ETIOLOGÍA**

Existen múltiples factores asociados a daño hepático crónico, los cuales varían de una región a otra. En países occidentales, hasta el 90% de los casos de CH son consecuencia de la hepatitis viral crónica, el consumo excesivo de alcohol y la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA).<sup>1</sup>

En México, el consumo excesivo de alcohol se considera una de las principales causas de CH.<sup>3</sup> Se estima que un consumo >40g/día de alcohol en hombres y >20g/día de alcohol en mujeres por un período mayor a 10 años se asocia al desarrollo de CH; sin embargo, esto no ocurre en todos los casos, por lo que la enfermedad hepática inducida por alcohol depende también de factores genéticos, inmunológicos y patrones de alimentación.<sup>3,7</sup>

Respecto a la hepatitis viral crónica, se sabe que en México de 200,000 a 700,000 personas presentan una forma activa de hepatitis C (VHC), y, de acuerdo a la historia natural de la enfermedad, el 20% de los sujetos portadores desarrollará CH entre los 10 y 20 años posteriores a la infección.<sup>1</sup> Otra forma común de viremia asociada a daño hepático crónico es el virus de hepatitis B (VHB), que hasta el 2016 reportó casi 300,000 casos de portadores activos; al igual que VHC, la progresión a CH depende de varios factores, entre ellos: genotipo viral, años al momento de la infección, factores genéticos,

entre otros.<sup>3-7</sup> En los últimos años se han desarrollado tratamientos enfocados a la erradicación de VHC, por lo que se estima que en el futuro, la morbilidad por esta causa disminuya drásticamente.<sup>8</sup>

Por otro lado, la EHGNA se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico; en este sentido, la acumulación de triglicéridos >5% en los hepatocitos ocasiona un daño en el hígado que puede progresar a CH, sin embargo a diferencia de otras etiologías, el proceso suele ser más lento.<sup>7</sup> Actualmente la EHGNA representa la causa principal de CH en algunos centros de referencia, y se estima que en algunos años podría convertirse en la principal etiología de hepatopatía crónica en México debido al estilo de vida actual (sedentarismo y patrón dietético poco saludable).<sup>7-9</sup>

Además de los ya descritos, existen otras etiologías de daño hepático crónico menos frecuentes; entre ellas se encuentran la hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, etc. En menos del 10% de los casos, no es posible identificar el origen de la hepatopatía, en cuyo caso se denomina CH criptogénica.<sup>3</sup>

### **1.3 HISTORIA NATURAL**

La historia natural de la CH comprende 2 períodos bien diferenciados; el primero es una fase compensada (asintomática), y el segundo una fase descompensada (sintomática) de rápida progresión, cuyo evento desencadenante es el aumento en la presión portal.<sup>1,4</sup>

En la fase compensada, la enfermedad usualmente permanece oculta y su duración es variable, pudiendo incluso durar varios años. En este período, el diagnóstico de CH ocurre de manera accidental al detectar anomalías en estudios de rutina.<sup>4</sup>

A medida que progresa la enfermedad, ocurre un aumento en la presión portal >5mm/Hg (hipertensión portal), considerado el fenómeno clave que marca la transición a la fase descompensada en donde se manifiestan las complicaciones propias de la CH. Una vez que se presenta la primera complicación, la tasa de supervivencia a 5 años disminuye a 20%, por lo que el tratamiento de CH se enfoca en prevenir y controlar complicaciones.<sup>3,10</sup>

### **1.4 SEVERIDAD DE LA CH**

Una vez diagnosticada la CH, la severidad de la enfermedad se clasifica con las escalas de pronóstico Child-Turcotte-Pugh (CTP) y el Modelo para Enfermedad Hepática Terminal (MELD, por sus siglas en inglés), las cuales han sido utilizadas para clasificar la gravedad de la CH y priorizar a los pacientes en lista de espera de trasplante.<sup>10</sup>

Originalmente, la escala de Child-Pugh fue creada en 1964, y a lo largo de los años ha sufrido modificaciones que han culminado en una versión actualizada, que incorpora los grados de encefalopatía hepática y ascitis a los resultados bioquímicos

de bilirrubina total, albúmina y tiempo de protombina (INR). A diferencia del MELD, la escala CTP permite categorizar a los pacientes en estadios A, B y C, en donde la letra corresponde a una fase compensada de la enfermedad, compromiso funcional y etapa descompensada, respectivamente.<sup>3,10</sup>

Respecto a MELD, fue creado para el pronóstico de supervivencia en pacientes sometidos a derivación portosistémica intrahepática transyugular. A diferencia de CTP, elimina las variables clínicas subjetivas y utiliza únicamente los parámetros bioquímicos de INR, bilirrubina total y creatinina sérica. Actualmente, se utiliza en la mayoría de los centros de atención para priorizar a los pacientes que esperan un trasplante de hígado, en donde a mayor puntaje de MELD, mayor es la severidad de la enfermedad; su uso, ha reducido de manera importante el tiempo en lista de espera de los pacientes.<sup>10,11</sup>

### **1.5 COMPLICACIONES DE LA CH**

Debido a la fibrosis hepática ocurre un aumento en la resistencia vascular hepática que aumenta el flujo sanguíneo portal, ocasionando hipertensión portal (HTP).<sup>1</sup> Por definición, la hipertensión portal ocurre por un incremento en la presión del hígado estimada mediante la determinación del gradiente de presión en la vena hepática (HVPG), medida por cateterismo a través de la vena yugular. En sujetos sanos, el HVPG se encuentra entre 3-5mmHg, por lo tanto en pacientes con CH se espera que el HVPG sea >5mmHg, y se considera hipertensión portal clínicamente significativa cuando los valores son >10mmHg. Esta complicación es el factor clave que marca la aparición de las otras consecuencias clínicas de la enfermedad; la aparición de varices esofágicas y ascitis son consecuencia directa de la HTP, mientras que la encefalopatía hepática es el resultado de alteraciones en la circulación debido a la derivación porto sistémica.<sup>10</sup>

La acumulación de líquido en la región abdominal se conoce como ascitis, y es una complicación muy frecuente en la CH. Se presenta en el 20-60% de los sujetos con daño hepático crónico, y se relaciona con un aumento en la mortalidad en un 50% en los primeros 5 años a partir de su aparición. Además, sitúa a los pacientes en un alto riesgo de infecciones; de hecho la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es la infección más común en pacientes que presentan sobrecarga hídrica, representando el 25% de todas las infecciones en CH.<sup>12</sup>

La encefalopatía hepática (EH) es también una complicación común de la CH. Se estima que la prevalencia oscila entre el 30-60%, e implica un amplio espectro de anormalidades neurológicas que van desde una alteración trivial en el estado de conciencia hasta el coma, por lo que es considerada un síndrome neuropsiquiátrico.<sup>11</sup> La EH se presenta en 2 formas; la primera implica un espectro clínicamente evidente por lo que se denomina EH manifiesta o abierta, y la segunda representa la forma oculta de la complicación, llamada EH mínima o encubierta, y se detecta únicamente mediante pruebas neuropsicométricas. A menudo la complicación se presenta como

un cuadro agudo, espontáneo y reversible, aunque en algunos casos es crónico y progresivo.<sup>3,11</sup>

Por otra parte, la HTP promueve la apertura de colaterales esofagogástricas y la consiguiente formación de várices esofágicas, presentes en el 30-40% de los pacientes compensados y hasta en el 85% de los pacientes descompensados.<sup>13</sup> Eventualmente, la aparición de várices esofágicas conduce a hemorragia variceal en el 12% de los pacientes dentro del primer año de aparición, sin embargo este evento depende de otros factores, como el tamaño y color de las várices, y la etapa de descompensación.<sup>13,14</sup> Aunque la mortalidad por sangrado variceal ha disminuido en los últimos años, aún se le atribuyen el 5-10% de muertes en CH.<sup>14</sup>

De acuerdo a la literatura, pueden existir distintas clasificaciones de las complicaciones de CH, en la Tabla 1 se describen las más aceptadas en el área de la Hepatología.<sup>10-13</sup>

<b>Tabla 1. Clasificación de las complicaciones de cirrosis hepática</b>						
<b>Encefalopatía hepática</b>			<b>Ascitis</b>		<b>Varices esofágicas</b>	
<b>Encubierta</b>		Sin manifestaciones clínicas. Diagnóstico a través de pruebas neuropsicométricas.	<b>Grado I</b>	Leve (Ultrasonido)	<b>Clasificación Baveno</b>	
<b>Abierta</b>	<b>Grado 1</b>	Alteración trivial del estado de conciencia.	<b>Grado II</b>	Moderada (Distensión simétrica abdominal)	<b>Pequeñas</b>	<b>&lt;5mm SDMP</b>
	<b>Grado II</b>	Letargia Conducta inapropiada Desorientación en tiempo.				
	<b>Grado III</b>	Estupor Confusión Desorientación evidente.	<b>Grado III</b>	Severa (Distensión abdominal marcada)	<b>Grandes</b>	<b>&gt;5mm CDMP</b>
	<b>Grado IV</b>	Coma				
SDMP: Sin datos de mal pronóstico; CDMP: Con datos de mal pronóstico.						
<i>Elaboración propia.</i>						

## 1.6 DESNUTRICIÓN EN CH

### 1.6.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA DESNUTRICIÓN EN CH

Aunque existen distintas definiciones de desnutrición, la más aceptada comprende dos subclasificaciones de la complicación; la primera, implica la pérdida de masa y fuerza muscular llamada sarcopenia, y la segunda, involucra pérdida de masa muscular y masa grasa, condición denominada como *caquexia*, cuya característica distintiva es que involucra factores de inflamación, y se da en presencia de una enfermedad crónica, como es el caso de la CH.<sup>10,15,16</sup>

Actualmente, la desnutrición se considera la complicación más frecuente de la CH, dado que su prevalencia oscila entre el 30-90% de los pacientes, variación que se debe principalmente a la definición de desnutrición utilizada, etiología y severidad de la CH y al método de evaluación nutricional de elección.<sup>17</sup>

Su presencia se relaciona con mortalidad e impacta negativamente en la calidad de vida del paciente, además se encuentra asociada con un aumento en el riesgo de desarrollo de complicaciones de la enfermedad, especialmente con EH.<sup>18,19</sup>

### **1.6.2 CAUSAS DE DESNUTRICIÓN EN CH**

La desnutrición en CH es multifactorial, y principalmente se le ha relacionado con un incremento del requerimiento energético y una disminución en la ingesta de nutrientes asociada a la presencia de complicaciones.<sup>17</sup>

Se ha documentado que hasta el 30% de los pacientes con CH tienen un estado de hipermetabolismo, y aunque los mecanismos no han sido del todo explorados, se cree que el estado de inflamación persistente aumenta el requerimiento de nutrientes y que la circulación hiperdinámica conlleva un mayor gasto de macro y micronutrientes.<sup>17,20</sup>

La disminución en la ingesta se asocia a múltiples factores; frecuentemente, los pacientes con ascitis pueden experimentar saciedad temprana debido a la presión que ejerce el líquido en el estómago; también es común que los pacientes con CH presenten esplenomegalia, en cuyo caso el agrandamiento del bazo también puede ejercer presión sobre el estómago. Además, las deficiencias de zinc y/o magnesio que han sido ampliamente estudiadas en esta población pueden ocasionar disgeusia. Conjuntamente, los pacientes pueden cursar con hiporexia debido a las concentraciones elevadas de leptina y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que poseen efectos anorexigénicos.<sup>21</sup> Por otro lado, la prescripción de dietas restrictivas: hiposódicas, hipoproteicas e incluso hipocalóricas, hace poco apetecibles los planes de alimentación y por lo tanto, difíciles de seguir.<sup>22</sup>

Asimismo, debido a la alteración en el metabolismo de la glucosa, muchos pacientes con CH presentan una importante gluconeogénesis a expensas del catabolismo proteico, así como menor glucogenólisis en comparación con sujetos sanos. Estas alteraciones metabólicas reflejan una depleción significativa de las reservas de proteínas y grasas hasta en el 50-70% de los pacientes.<sup>17</sup>

## **1.7 EVALUACIÓN NUTRICIONAL EN CH**

Debido a todas las complicaciones propias de la enfermedad, la evaluación del estado nutricional representa un proceso sumamente complejo. De hecho, la elección del método de evaluación nutricional es a menudo, la principal dificultad en el abordaje nutricional.

### **1.7.1 ANTROPOMETRÍA Y DINAMOMETRÍA**

Desde hace muchos años, la antropometría se ha utilizado ampliamente como método de evaluación nutricional en todo tipo de pacientes; en CH, el pliegue cutáneo tricípital (PCT) y la circunferencia media de brazo (CMB) son las medidas antropométricas más utilizadas. Por un lado, el PCT evalúa la reserva de masa grasa,

mientras que el CMB evalúa la reserva de masa muscular. Para su interpretación se requieren tablas de referencia con percentiles, que permiten identificar de manera generalizada el estado nutricional.<sup>22</sup>

El uso de antropometría en CH se ha cuestionado debido a que no se ha demostrado que estas mediciones correlacionen con las escalas de severidad, y son inexactas en pacientes con obesidad, ascitis o edema periférico, además de que el resultado depende de la variabilidad intraobservador. Aún así, la CMB se considera un buen estimador de masa muscular en pacientes en etapa compensada, además su gran disponibilidad facilita su uso en el seguimiento nutricional.<sup>22,23</sup> El uso de índice de masa corporal (incluso ajustado para ascitis) se considera poco útil debido a la sobrecarga hídrica presente en casi el 50% de los pacientes.

Por otro lado, el uso de la fuerza de agarre/empuñadura evaluada a través de la técnica de dinamometría se ha extendido rápidamente. Diversos estudios han encontrado que la fuerza de agarre es representativa de la fuerza muscular de todo el cuerpo, por lo que es un indicador del estado nutricional que se asocia con mayor riesgo de mortalidad; para la evaluación del estado nutricional existen puntos de corte específicos para hombres y mujeres en distintas poblaciones, por lo que aquellas mediciones por debajo del punto de corte se consideran desnutrición.<sup>24,25</sup> La facilidad de uso y el bajo costo del dinamómetro hacen atractivo el uso de la técnica en la práctica rutinaria. Se debe considerar que la dinamometría no debe realizarse en pacientes con EH, incluso en su forma encubierta, debido a las alteraciones cognitivas y motoras que afectan el resultado.

### **1.7.2. MARCADORES BIOQUÍMICOS**

En condiciones saludables, existen distintos marcadores bioquímicos considerados adecuados para estimar el estado nutricional, sin embargo, en pacientes con CH, la mayoría de ellos pierden confiabilidad.

Por un lado, la medición de proteínas séricas (albúmina, transferrina) tienden a sobreestimar la desnutrición ya que se encuentran alteradas como consecuencia de la disminución en la síntesis hepática; y por otro, los marcadores inmunológicos como el conteo de linfocitos y células CD8 pueden verse afectados principalmente por el hiperesplenismo y la inmunosupresión.<sup>26</sup>

Por último, la utilización de los últimos marcadores mencionados supone un mayor costo y resulta invasivo para el paciente, ya que implica una toma de muestra sanguínea.

### **1.7.3 MÉTODOS DE IMAGEN**

*La tomografía axial computarizada* (TAC) es una herramienta que permite cuantificar el tejido adiposo y la masa muscular, y en años recientes se ha reconocido como el estándar de oro en evaluación nutricional de CH. Este método permite

cuantificar el área muscular total mediante la medición de una sección transversal a nivel de la tercera o cuarta vertebra lumbar, y el resultado se ajusta a la talla del paciente, de esta manera se calcula el índice músculo esquelético (IME L3 por sus siglas en inglés). Actualmente, se han propuesto puntos de corte de IME L3 internacionales que permiten establecer el diagnóstico de desnutrición cuando el resultado es  $<54.2\text{cm}^2/\text{m}^2$  en hombres y  $<38.5\text{cm}^2/\text{m}^2$  en mujeres menores de 75 años.<sup>27</sup> De igual manera, este proceso se puede realizar utilizando resonancia magnética nuclear (RMN) y utiliza los mismos puntos de corte que la TAC. A pesar de ser métodos precisos que brindan información confiable y reproducible, su aplicabilidad es limitada debido a su costo y a la exposición del paciente a radiación, en este sentido, una evaluación por TAC equivale a 3 o 7 años de radiación natural dependiendo del uso o no de contraste intravenoso, por lo tanto resulta poco útil en la práctica clínica.<sup>28</sup> Se sugiere que estas herramientas se utilicen únicamente cuando las imágenes de TAC/RMN estén disponibles por otra razón.

Otro método de imagen ampliamente utilizado en este grupo de pacientes, es la densitometría dual de rayos X (DXA), que permite cuantificar la masa grasa, masa libre de grasa y contenido mineral óseo en distintas zonas corporales. La principal limitación de este método es que debido a la retención de líquidos, existe una sobreestimación de la masa libre de grasa, sin embargo, para excluir la interferencia causada por la presencia de ascitis, se realiza la suma de la masa muscular de los miembros superiores e inferiores y, al ajustarse por la talla del paciente, arroja el índice apendicular músculo esquelético (IAME) que permite identificar la presencia de desnutrición.<sup>27,29</sup> Al igual que la TAC, el IAME cuenta con los siguientes puntos de corte:  $7.0\text{Kg}/\text{m}^2$  para hombres y  $5.4\text{Kg}/\text{m}^2$  para mujeres menores de 70 años; cualquier sujeto con CH que se encuentre debajo de estos puntos se considera desnutrido.

#### **1.7.4 IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA: ANÁLISIS CONVENCIONAL Y ANÁLISIS VECTORIAL**

La impedancia bioeléctrica (BIA) es uno de los métodos más utilizados en todo tipo de población debido a que no es invasivo, es poco costoso y es más sofisticado que la antropometría, ya que no se ve afectado por el sesgo del observador. Este método se basa en la oposición que ejercen los tejidos corporales a una corriente alterna.<sup>30</sup>

El análisis convencional de BIA, estima la composición corporal en términos de masa grasa, masa libre de grasa y líquidos corporales mediante ecuaciones de predicción creadas en población sana, y diversos estudios realizados en pacientes con CH y sobrecarga hídrica u obesidad han demostrado que los datos arrojados son poco confiables al sobreestimar de manera importante la masa magra.<sup>17,30</sup> Lo anterior ocurre debido a que la BIA convencional se basa en 3 principios fundamentales: 1) la longitud del cuerpo (estatura) debe ser proporcional, 2) la forma del cuerpo considera cinco cilindros por lo que no se sugiere en pacientes con amputación, 3) el estado de

hidratación debe ser constante. Sin embargo, en la práctica clínica existen situaciones en las que no se cumplen los principios básicos; de hecho, en CH no se cumple el tercer supuesto debido a las alteraciones hídricas.

Para contrarrestar las limitaciones de la BIA convencional, en 1994 se creó el análisis vectorial (BIVA) por Piccoli, et al., para mejorar el rendimiento diagnóstico de la impedancia convencional en pacientes en extremos de composición corporal, como es el caso de quienes padecen ascitis. A diferencia del método convencional, BIVA toma los valores directos de la impedancia (resistencia y reactancia) estandarizados por la estatura (R/E, Xc/E) y los grafica como un vector en la gráfica RXc, considerándose anormal todo vector que se encuentre fuera del percentil 75, y dependiendo de su posición en dicha gráfica arroja el diagnóstico de la composición corporal.<sup>30,31</sup>

Las ventajas de este método es que permite evaluar de forma simultánea la presencia de caquexia y sobrecarga hídrica, lo que facilita el seguimiento nutricional.

Adicionalmente, BIVA puede acompañarse del ángulo de fase derivado de la resistencia y la reactancia, que es un marcador nutricional pronóstico que refleja la integridad de la membrana celular,<sup>31</sup> para el cual existen puntos de corte específicos para distintas poblaciones y escenarios clínicos. En México, el ángulo de fase  $<4.9^\circ$  indica desnutrición en CH.<sup>18</sup>

### **1.7.5 IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA SEGMENTARIA**

Recientemente, se ha desarrollado un tipo de impedancia que cambia la medición corporal total del cuerpo por la medición de zonas corporales específicas, llamada impedancia bioeléctrica segmentaria (BIA5). De esta manera, la herramienta permite cuantificar la masa grasa, masa libre de grasa y líquidos corporales en 13 zonas distintas (extremidades superiores e inferiores izquierdas y derechas, torso completo, mitad derecha e izquierda del torso, mitad derecha e izquierda del cuerpo, zona androide, ginecoide y las zonas superior e inferior del cuerpo completo)<sup>32,33</sup>, esto, resulta particularmente útil para evaluar cambios regionales en la composición corporal después de un plan de alimentación o un programa de entrenamiento supervisado. Además, el resultado permitiría identificar las áreas específicas con sobrecarga hídrica y orientar el tratamiento diurético.

Finalmente, la tabla 2 muestra un resumen de los principales métodos de evaluación utilizados en CH con sus respectivas ventajas y desventajas.



**Tabla 2. Ventajas y desventajas de los métodos de evaluación nutricional en CH**

	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<b>IMC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disponibilidad de talla y peso en cualquier nivel de atención.</li> <li>- Económico.</li> <li>- Fácil de calcular e interpretar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Influenciado por la cantidad de sobrecarga hídrica (incluso ajustado para ascitis).</li> </ul>
<b>CMB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disponibilidad en prácticamente cualquier nivel de atención.</li> <li>- Económico.</li> <li>- Fácil de calcular e interpretar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subestima la presencia de desnutrición en pacientes con edema.</li> <li>- El resultado depende de la variabilidad intra e inter-observador.</li> </ul>
<b>PCT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disponibilidad en prácticamente cualquier nivel de atención.</li> <li>- Económico.</li> <li>- Fácil de interpretar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subestima la presencia de desnutrición en pacientes con edema.</li> <li>- El resultado depende de la variabilidad intra e inter-observador.</li> </ul>
<b>DNM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disponibilidad en prácticamente cualquier nivel de atención.</li> <li>- Económico.</li> <li>- Fácil de interpretar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No debe realizarse en pacientes con EH (incluso en sus formas mínimas).</li> </ul>
<b>Albúmina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disponibilidad en prácticamente cualquier nivel de atención.</li> <li>- Económico.</li> <li>- Fácil de interpretar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alterada como consecuencia de la disminución en la síntesis hepática propio de la enfermedad.</li> </ul>
<b>TAC / RMN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Método mejor establecido para diagnóstico de desnutrición, independientemente de presencia de mioesteatosis, ascitis o EH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Costoso</li> <li>- Exposición a radiación (equivalente a 3-7 años de exposición natural).</li> <li>- Difícil de interpretar.</li> <li>- No útil en práctica de rutina</li> </ul>
<b>DXA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuantifica masa grasa, masa libre de grasa, y contenido mineral óseo en distintas zonas corporales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Influenciado por presencia de ascitis (aunque se corrige con IAME).</li> <li>- Exposición.</li> <li>- No útil en práctica de rutina.</li> </ul>
<b>Análisis de impedancia bioeléctrica convencional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Económico comparado con métodos de imagen.</li> <li>- Fácil de realizar e interpretar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No útil en pacientes con extremo de composición corporal (obesidad, sobrecarga hídrica).</li> </ul>
<b>Análisis vectorial de impedancia bioeléctrica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Económico comparado con métodos de imagen.</li> <li>-Fácil de realizar e interpretar.</li> <li>-Permite evaluar caquexia y sobrecarga hídrica de manera simultánea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actualmente u uso se ha limitado a investigación, aunque su uso se ha extendido rápidamente en la práctica clínica.</li> </ul>
<b>Ángulo de fase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Económico comparado con métodos de imagen.</li> <li>- Fácil de realizar e interpretar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Su confiabilidad disminuye en presencia de sobrecarga hídrica, aunque se puede corregir al utilizarse con el análisis vectorial de impedancia bioeléctrica.</li> </ul>

*Elaboración propia.*

## 2. ANTECEDENTES

Diversos estudios han evaluado el impacto de la desnutrición, reportando que la supervivencia es significativamente menor en los pacientes con desnutrición en comparación con aquellos que no la presentan, además, se ha descrito que los pacientes desnutridos tienen estancias hospitalarias más largas y mayores costos en

su atención médica,<sup>20</sup> por lo que es evidente la necesidad de vigilar el estado de nutrición en los pacientes con CH a través de la evaluación nutricional.<sup>27,28</sup> Actualmente existen distintos métodos de evaluación, por lo que la utilización de alguno esta sujeta a las características clínicas específicas del paciente.<sup>17,21</sup>

No existe mucha evidencia acerca de la validez de los instrumentos que se utilizan para evaluar el estado nutricional en CH, y por lo general no se reportan los datos de sensibilidad y especificidad, por lo que resulta difícil conocer de manera más precisa el rendimiento diagnóstico de las pruebas. Frecuentemente, los estudios se enfocan en la validez pronóstica de las herramientas, o dicho de otra manera, evalúan el estado nutricional para diagnosticar la presencia de desnutrición y siguen a los pacientes a través del tiempo, a fin de conocer el desenlace más sólido posterior al diagnóstico de desnutrición. La presencia de encefalopatía hepática o mortalidad son los principales desenlaces de interés para evaluar la validez pronóstica de las herramientas de evaluación nutricional ya que se asocian con la presencia de desnutrición de manera independiente a la severidad de la enfermedad. En la [tabla 2](#) se resumen los principales métodos de evaluación nutricional utilizados en CH y su impacto en la morbilidad y mortalidad.

Respecto a la impedancia segmentaria, se ha validado en población joven y sana, utilizando DXA como método de referencia, encontrando que los resultados son muy similares entre ambos métodos. En este estudio, se evaluaron 203 jóvenes sanos, en edad de 18-35 años y de acuerdo a los resultados, se reportó que cuando el índice de masa corporal es  $>25\text{Kg/m}^2$  en hombres y  $>32\text{Kg/m}^2$  en mujeres debe usarse con precaución, ya que sobreestimó la masa magra de las extremidades inferiores en 1.0kg ( $p < 0.001$ ) en hombres y 0.9kg ( $p < 0.001$ ) en mujeres. Aunque estadísticamente significativa, la diferencia en las mediciones indica que la impedancia segmentaria puede utilizarse de manera intercambiable con DXA en población sana.<sup>32</sup>

Posteriormente se realizó la comparación de la impedancia segmentaria con DXA en 63 atletas jóvenes, encontrando que la primera tiende a subestimar hasta 1kg la masa grasa de manera significativa en brazos, y hasta 4Kg en piernas y cuerpo completo independientemente del género e IMC de los participantes. Por el contrario, la masa libre de grasa fue sobreestimada por la impedancia segmentaria, exhibiendo diferencias significativas de 2-3Kg en los brazos y piernas. Al igual que en el estudio de validación en población sana, los autores concluyen que a pesar de las diferencias, la concordancia entre las pruebas es buena manifestando un nivel de acuerdo mayor a .700 en todos los casos, por lo tanto sugieren el uso de BIA5.<sup>33</sup>

De manera más reciente, esta herramienta se ha utilizado en adultos mayores para diagnóstico de sarcopenia demostrando ser de gran utilidad,<sup>33</sup> sin embargo hace falta mayor exploración en este grupo de estudio, así como en pacientes con enfermedades crónicas.



Tabla 3. Estudios clínicos de métodos de evaluación nutricional en CH

Autor	Tipo de estudio	Población	Objetivo	Intervención	Método de Ev. Nut	Resultados
Duarte Rojo, et al. <sup>34</sup> , 2018	Cohorte	675 px con CH de cualquier estadio CTP.	Evaluar la asociación entre mioesteatosis y desarrollo de EH.	Evaluación nutricional (RM) y seguimiento por 48 meses	<i>Resonancia magnética</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mioesteatosis se observó en 52% de los px.</li> <li>- Mioesteatosis se asoció con EH (HR,2.25; P:&lt;0.001)</li> </ul>
Belarmino G. <sup>35</sup> , et al., 2017	Cuasi-experimental.	144 px con CH con paracentesis.	Evaluar si ASMI está influenciada por la ascitis o edema y predice la mortalidad.	Evaluación nutricional pre y post paracentesis.	<i>Densitometría dual de Rayos X</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La ASMI medida con DXA no está influenciada por ascitis; y es útil para identificar desnutrición.</li> </ul>
Oliveira, et al. <sup>36</sup> , 2016	Transversal descriptivo.	78 px con CH compensada.	Evaluar la frecuencia de DN utilizando distintos métodos de ev. Nutricional.	Evaluación del estado nutricional.	<i>SGT, PCT, CMB, Albúmina</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La prevalencia de DN fue diferente en cada método utilizado (SGA:61%, PCT:82%, CMB:63%, ALB:43%).</li> </ul>
Hayashi, et al. <sup>37</sup> , 2016	Transversal descriptivo.	55 px con CH sin EH.	Evaluar prevalencia de DN mediante dinamometría.	Evaluación de la función muscular.	<i>Dinamometría</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La función muscular se encontró disminuida en el 79% de los pacientes.</li> </ul>

Ruiz-Margáin A, et al. <sup>18</sup> , 2015	Cohorte prospectiva.	249 px con CH en cualquier estadio CTP.	Evaluar la asociación entre DN evaluada a través del AF y la mortalidad.	Evaluación nutricional y seguimiento por 48 meses.	BIVA Ángulo de fase	- La DN se asoció de manera independiente a la severidad de la enfermedad con mayor riesgo de mortalidad (HR = 2.15, 1.18-3.92).
Montaño A, et al. <sup>38</sup> , 2014	Cohorte prospectiva.	112 px con CH, en etapa descompensada.	Evaluar la incidencia de DN en px con CH descompensada e investigar su asociación con la mortalidad.	Evaluación clínica y nutricional, y seguimiento por 48 meses.	Tomografía Axial Computarizada	- 45% de los px tienen sarcopenia. - La mediana de supervivencia para los px con sarcopenia fue de 19 meses, en comparación con 34 meses en px sin sarcopenia (P=.005)
Px: Pacientes; CH: Cirrosis hepática; CTP: EH: Encefalopatía hepática; Escala Child-Pugh; RM: Resonancia magnética; ASMI: índice musculo esquelético apendicular; DXA: Absorciometría Dual de Rayos X; DN: desnutrición; SGT: Evaluación global subjetiva; PCT: Pliegue tricípital; CMB: Circunferencia Media de brazo; AF: ángulo de fase; BIVA: Análisis vectorial de impedancia bioeléctrica.						

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México, como en el resto del mundo la CH constituye un problema importante de salud pública, además, es la primera causa de ingreso al servicio de Gastroenterología, cuyos costos se elevan a mayor severidad de la enfermedad debido a los procedimientos ambulatorios y hospitalarios comunes en este grupo de pacientes. Tan solo en el país, representa la 4ª causa de muerte en población general, afectando particularmente a hombres en edad económicamente activa.

El estado nutricional del paciente con CH se encuentra relacionado con el pronóstico de la enfermedad; se ha documentado que la presencia de desnutrición tiene un impacto negativo en la supervivencia de quienes la padecen, por lo tanto, su diagnóstico es fundamental en el abordaje de la enfermedad.

Debido a las complicaciones propias de la CH, existe un número limitado de métodos que se consideran confiables para evaluar el estado nutricional. Actualmente, el método considerado como estándar de oro es la TAC, sin embargo, existen otros métodos de imagen que se consideran confiables como la DXA, dichos métodos requieren de un equipo costoso y programación anticipada, además, la exposición a radiación dificulta su utilización de forma continua, por ello difícilmente pueden ser utilizados para el monitoreo de una intervención nutricional y programas de entrenamiento supervisados.

Debido a ello, se requieren métodos portátiles y poco costosos que arrojen resultados confiables. Ante esto, la impedancia segmentaria podría sobreponer las limitaciones de otros métodos portátiles, al evaluar y arrojar resultados independientes de distintas partes del cuerpo, permitiendo incluso que se detecten las áreas específicas con sobrecarga hídrica.

La impedancia segmentaria ha sido validada en población general frente a DXA, encontrando un nivel de acuerdo aceptable entre las pruebas, sin embargo, su rendimiento diagnóstico no ha sido evaluado en pacientes con CH.

### **4. JUSTIFICACIÓN**

Evaluar el estado nutricional en este grupo de pacientes representa un proceso complejo, por lo tanto, la elección del método de evaluación nutricional juega un papel indispensable.

Con este estudio, se pretende evaluar por primera vez el rendimiento diagnóstico de la impedancia bioeléctrica segmentaria como método de evaluación del estado nutricional en pacientes con cirrosis hepática tomando como estándar de oro los estándares propuestos en el campo de hepatología: la DXA y TAC.

Con los resultados obtenidos de este estudio, se podrá conocer la capacidad diagnóstica de la impedancia segmentaria sobre el estado nutricional de los pacientes con CH, y si los resultados fueran similares entre los métodos, la impedancia segmentaria podría usarse en distintos escenarios de la cirrosis hepática para el seguimiento de intervenciones nutricionales y programas de entrenamiento. Además, los datos obtenidos también pueden ofrecer información que permita sugerir o limitar su uso a cierto grupo de pacientes.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de la impedancia segmentaria en comparación con la densitometría dual de rayos X y el IME derivado de la tomografía axial computarizada como método de evaluación nutricional en pacientes de 18 a 70 años con cirrosis hepática?

## **6. HIPÓTESIS**

La impedancia segmentaria tiene una sensibilidad del 90% en comparación a la densitometría dual de rayos X, y del 85% respecto al IME L3 derivado de la tomografía axial computarizada como método de evaluación nutricional en pacientes de 18 a 70 años con cirrosis hepática.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar el rendimiento diagnóstico de la impedancia bioeléctrica segmentaria como método de evaluación del estado nutricional en pacientes de 18 a 70 años con cirrosis hepática, en comparación con densitometría dual de rayos X y el IME L3 derivado de la tomografía axial computarizada.

### **7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Establecer el diagnóstico nutricional de los pacientes con cirrosis hepática mediante impedancia segmentaria, DXA y TAC.
2. Estimar la prevalencia de desnutrición mediante impedancia segmentaria, DXA y TAC.
3. Estimar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la impedancia segmentaria como método diagnóstico de estado nutricional, utilizando DXA como método de referencia.
4. Estimar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del ángulo de fase derivado de impedancia segmentaria como método diagnóstico de estado nutricional, utilizando el índice músculo esquelético derivado de TAC como método de referencia.

## **8. METODOLOGÍA**

### **8.1 TIPO DE ESTUDIO**

Prueba Diagnóstica

### **8.2 LUGAR DE REALIZACIÓN**

1. Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
2. Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### **8.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes ambulatorios y hospitalizados con cirrosis hepática del servicio de gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### **8.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios de inclusión**

- Diagnóstico de cirrosis hepática confirmado mediante estudios de gabinete (imagen, biopsia)
- Sujetos de ambos sexos
- 18 a 70 años de edad
- Cualquier estadio Child-Pugh
- Cualquier etiología
- Pacientes con indicación de TAC
  - Abordaje inicial de la enfermedad
  - Seguimiento clínico
  - Protocolo de THO
  - Otras causas
- Firma previa de consentimiento informado

#### **Criterios de exclusión**

- Embarazo
- Cáncer distinto a carcinoma hepatocelular
- Marcapasos cardíaco
- Prótesis en alguna extremidad
- Amputación de alguna extremidad

#### **Criterios de eliminación**

- Pacientes a quienes no fue posible realizar BIA5.

### **8.5 TAMAÑO DE MUESTRA Y TIPO DE MUESTREO**



### **Estimación de sensibilidad**

$$N=1.96 (0.95)(0.05) /0.05^2=70$$

### **Estimación de especificidad**

$$N= 1.96(0.90)(0.10) / 0.05^2=37$$

Para el calculo del tamaño de muestra se utilizó la fórmula para estimar una proporción en una población. Se aplicó la misma fórmula con los valores de sensibilidad y especificidad para las 2 herramientas que se van a utilizar (TAC y DXA) y se encontró el mayor número de muestra con los valores de sensibilidad y especificidad de la TAC del estudio de Montaña A, et al.

Al sumar ambos valores y considerando pérdidas del 20%, el tamaño de muestra final es de *120 pacientes*.

**Tipo de Muestreo:** Muestreo no probabilístico por cuotas.

La severidad de la enfermedad es una variable que puede influir en el rendimiento diagnóstico de la BIA5. Por lo que, para controlar este factor, se decidió realizar muestreo no probabilístico por cuotas, de tal manera que se incluyan 40 pacientes de cada estadio de la enfermedad utilizando la escala Child-Pugh (A: 40, B:40, C:40)

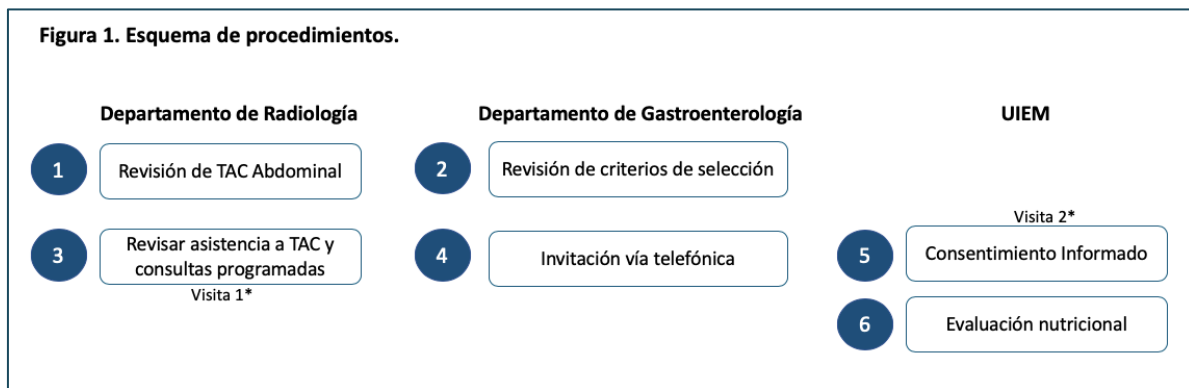
## **8.6 DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS**

El estudio consiste en una única evaluación clínica, bioquímica y nutricional, separada en 2 visitas.

1. De manera inicial a través del Sistema Institucional de Archivo Electrónico, se realizó una búsqueda de pacientes con posible diagnóstico de CH con indicación de tomografía axial computarizada a nivel abdominal.
2. Posteriormente se realizó un filtro para buscar a pacientes con CH que cumplan los criterios de selección.
3. Después se revisó el historial de futuras consultas ambulatorias, y se revisaron aquellos que efectivamente asistieron al estudio de Tomografía.
4. A través de vía telefónica se contactó a los pacientes que asistieron a tomografía para invitarlos a protocolo el mismo día que sus futuras consultas programadas. Dicha invitación no puede ser mayor a 15 días después del día de la tomografía. Los pacientes que aceptan asistir a la evaluación nutricional

recibieron instrucciones para el día de su visita: Al menos 4 horas de ayuno de líquidos y alimentos, no haber realizado ejercicio excesivo al día previo a la evaluación, preferentemente usar ropa cómoda, y de ser posible no usar pulseras o cualquier otro objeto metálico.

5. En la visita programada se firmó el consentimiento informado. En algunos casos la firma se hace a través del representante legal.
6. Posteriormente se realizó una toma de muestra sanguínea.
7. Después de la toma de muestra, el paciente pasó a una habitación privada con un ambiente de luz y ruidos controlados, y recibió instrucciones acerca de la prueba de BIA5. En la mesa de exploración el paciente espera 15 minutos en reposo antes de la evaluación nutricional con impedancia segmentaria.
8. En los 15 minutos siguientes a la evaluación con impedancia, se realiza el estudio de densitometría dual de rayos x.



### 8.6.1 Evaluación nutricional

#### Impedancia bioeléctrica segmentaria.

Previo al estudio se indicó al paciente no ingerir bebidas o alimentos 4 horas antes del estudio, no haber realizado ejercicio físico intenso 24 horas antes. Se deben retirar elementos metálicos como pulseras, anillos, monedas, etc. Se pidió al paciente que se colocará en decúbito supino durante 5 minutos, las piernas separadas en un ángulo de 45° y los brazos ligeramente separados del tronco en un ángulo de aproximadamente 30°. Se hizo una limpieza previa con alcohol de 70° y se colocaron en total ocho electrodos, cada uno de ellos en la superficie dorsal de las manos y de los pies, en las siguientes posiciones: los distales, en la articulación metacarpo falángica y metatarso falángica y los proximales, en la posición mediana entre la eminencia distal del radio y del cúbito de la muñeca y entre el maléolo lateral y medial del tobillo, se deben pegar bien los electrodos en toda su superficie además de asegurarse de su correcta posición, estos electrodos deben hallarse a una distancia

mayor de 4 a 5 cm entre ellos. En cada electrodo distal se coloca el cable negro de la impedancia y en los electrodos proximales los cables de color rojo, cada uno con su par respectivo, una vez colocados los electrodos se inicia presionando el botón de encendido. El impedanciometro tiene una lectura aproximada de 15 segundos. Una vez culminado el proceso se utiliza la aplicación del software BC (Body Comp) 5.0 que recuperará los datos del instrumento de evaluación mediante la conexión USB, y estimará datos de masa grasa y masa libre de grasa por zonas y cuerpo total completo.

### **Densitometría dual de rayos X**

Previamente al estudio se recomendó al paciente utilizar ropa cómoda y suelta, evitando prendas que tengan cierres, cinturones o botones de metal. El técnico explicó brevemente el examen cuando el paciente se introduce en la habitación. Se comienza pidiendo al paciente retirar todos los objetos que tenga en los bolsillos tales como monedas, joyas, lentes y cualquier objeto de metal o vestimenta que pueda interferir con las imágenes de rayos X. Se coloca el paciente en posición decúbito supino sobre la camilla. Una vez que el paciente se encuentra en esta posición debe permanecer inmóvil y se le solicita contener la respiración por unos segundos mientras se toma la imagen de rayos X esto con la finalidad de reducir la posibilidad de que ésta resulte borrosa. El técnico se encuentra en una sala contigua desde donde activa la máquina de rayos X. El examen DEXA por lo general se realizó en 10 a 30 minutos. El técnico indicó al paciente el cambio de posición para obtener una imagen más clara.

#### **8.6.2 Evaluación clínica**

Un médico pasante previamente capacitado del servicio de gastroenterología, evaluó la presencia de signos clínicos comunes en pacientes con cirrosis hepática, a través de un formato de evaluación se informará la presencia de asterixis, rueda dentada como característica de encefalopatía hepática. Mediante exploración física se evaluará la presencia de ascitis o edema en los miembros inferiores y superiores, y a través del expediente electrónico disponible en EHCOS se buscará la presencia de comorbilidades y otras complicaciones asociadas.

#### **8.6.3 Evaluación bioquímica**

Una vez que el paciente haya salido de la sala de DXA, una enfermera con experiencia realizó una extracción de muestra sanguínea, fue necesario llenar 2 tubos vacutainer morados de 4ml, y 2 tubos verdes de 4 ml, posteriormente se procesan en una centrífuga a temperatura ambiente a una velocidad de 3000 revoluciones por minuto durante un tiempo de 10 minutos, enseguida se colocó el plasma en tubos eppendorf de 2mcl, y serán almacenados con un código personal en un revco a -70°

## 8.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 4. Operacionalización de variables					
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Escala de medición	Nivel metodológico
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento, medido en años.	Años cumplidos hasta el momento de la evaluación.	Años	Cuantitativa continua de razón	Variable antecedente.
<b>Género</b>	Condición anatómica que distingue a los organismos masculinos y femeninos.	Dato obtenido a través del expediente.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hombre</li> <li>2. Mujer</li> </ol>	Cualitativa nominal dicotómica	Variable antecedente.
<b>Etiología de la CH</b>	Origen de la enfermedad.	Causa identificada de la CH confirmada mediante estudios de gabinete.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alcohol</li> <li>2. Virus de Hepatitis B, C</li> <li>3. Autoinmune</li> <li>4. Esteatohepatitis no alcohólica</li> <li>5. Criptogénica</li> <li>6. Otras.</li> </ol>	Cualitativa nominal	Variable antecedente.
<b>Severidad de la CH por Child-Pugh</b>	Grado de la función remanente de la CH.	Clasificación de la escala Child-Pugh a partir de la presencia de complicaciones.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Child-Pugh A</li> <li>2. Child-Pugh B</li> <li>3. Child-Pugh C</li> </ol>	Cualitativa ordinal	Variable antecedente.
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Escala de medición	Nivel metodológico

<b>Encefalopatía hepática</b>	Trastorno neuropsiquiátrico secundaria a la CH.	Determinación de la presencia o ausencia de EH a partir de una evaluación clínica.	1. Presencia 2. Ausencia	Cualitativa nominal dicotómica	Variable antecedente.
<b>Ascitis</b>	Líquido en la cavidad peritoneal.	Determinación de la presencia o ausencia de ascitis a partir de una evaluación clínica.	1. Presencia 2. Ausencia	Cualitativa nominal dicotómica	Variable antecedente.
<b>Edema</b>	Hinchazón causada por la presencia de líquido en las extremidades.	Determinación de la presencia o ausencia de edema a partir de una evaluación clínica.	1. Presencia 2. Ausencia	Cualitativa nominal dicotómica	Variable antecedente.
<b>Carcinoma hepatocelular</b>	Tumor primario que se desarrolla en el hígado.	Determinación de la presencia o ausencia de hepatocarcinoma a partir de los estudios de gabinete reportados en el expediente clínico.	1. Presencia 2. Ausencia	Cualitativa nominal dicotómica	Variable antecedente.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Escala de medición	Nivel metodológico
<b>Diagnóstico Nutricional con Impedancia Segmentaria</b>	Determinación del estado nutricional del individuo a través de la impedancia bioeléctrica segmentaria.	Cuantificación de la masa grasa, masa magra y líquidos corporales en tronco y extremidades corporales.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Masa magra en kilogramos</li> <li>2. Masa grasa en kilogramos</li> </ol>	Cuantitativa continua	Variable dependiente.
<b>Ángulo de fase</b>	Marcador nutricional pronóstico que refleja la integridad de la membrana celular derivado de la impedancia bioeléctrica segmentaria.	Diagnóstico de desnutrición: disminución de masa grasa y masa libre de grasa por ángulo de fase.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desnutrido &lt;4.9º</li> <li>2. No desnutrido &gt;4.9º</li> </ol>	Cualitativa nominal dicotómica.	Variable dependiente.
<b>Diagnóstico Nutricional con Densitometría Dual de Rayos X</b>	Determinación del estado nutricional del individuo a través de la densitometría dual de rayos X.	Cuantificación de la masa grasa y masa magra en tronco y extremidades corporales.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Masa magra en kilogramos</li> <li>2. Masa grasa en kilogramos</li> </ol>	Cuantitativa continua	Variable dependiente.
<b>Diagnóstico Nutricional con Tomografía Axial Computarizada.</b>	Determinación del estado nutricional del individuo a través de la tomografía axial computarizada.	Diagnóstico de desnutrición: disminución de masa grasa y masa libre de grasa. H: SMI <52.4cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) M: SMI <38.5cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desnutrido</li> <li>2. No desnutrido</li> </ol>	Cualitativa nominal dicotómica	Variable dependiente.

## 9. ANALÍISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron capturados en el programa Microsoft Excel para MacOs, y posteriormente fueron analizados en Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en su versión 25 para sistema operativo MasOs. Las gráficas fueron creadas en el paquete estadístico MedCalc.

Primeramente, se realizó un análisis exploratorio de las variables de estudio. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes; y, las variables cuantitativas se presentan de acuerdo a su distribución, mediante los valores de asimetría, curtosis y la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se determinó utilizar promedio y desviación estándar para variables con distribución normal, o mediana y rango intercuartilico (p25-p75) en el caso de variables con distribución libre.

Para el cálculo de la significancia estadística de las diferencias en las características basales de las variables cuantitativas se utilizó la prueba T Student para las variables con distribución normal y U de Mann Whitney para las variables con distribución libre. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher según fue el caso. Se consideró significancia estadística al obtener un valor de  $p < 0.05$ .

Se utilizó prueba T Student pareada para evaluar las diferencias entre la impedancia segmentaria y la densitometría dual de rayos X. El nivel de concordancia entre las pruebas se evaluará mediante el coeficiente de correlación intraclase y el grado de acuerdo a través del método de Bland-Altman.

Para evaluar el rendimiento diagnóstico del IAME derivado de la impedancia segmentaria se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos utilizando la densitometría dual de rayos X como método de referencia, y posteriormente se realizará el mismo proceso utilizando la tomografía axial computarizada como método de referencia.

El cálculo de probabilidad post-prueba se llevó a cabo mediante el uso de nomograma de Fagan.

## 10. RESULTADOS

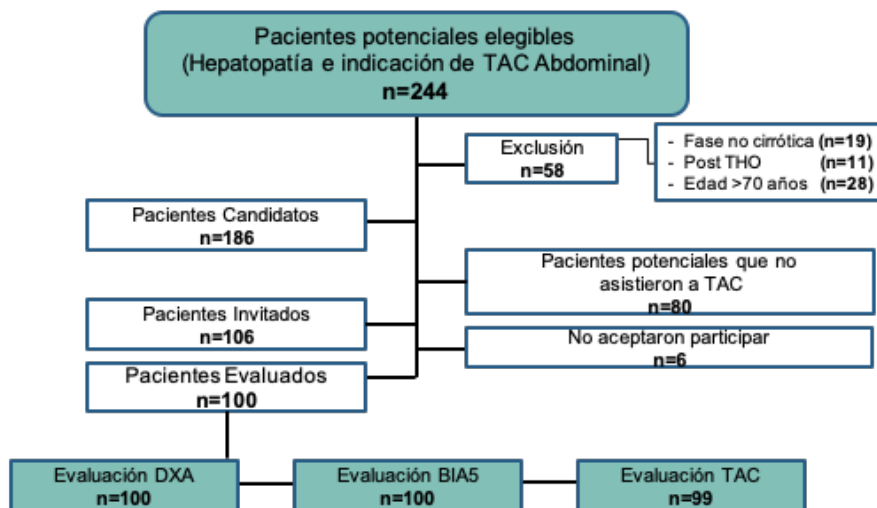
Se revisaron 244 expedientes de pacientes potencialmente candidatos para el protocolo de investigación, de los cuales se han incluido a 100 pacientes que aceptaron participar y cumplieron con los criterios de investigación.

En el esquema del siguiente cuadro (Figura 2) se muestra el diagrama de flujo de pacientes incluidos al protocolo desde diciembre de 2018, y hasta febrero de 2020, incluyendo los motivos de exclusión más frecuentes en el protocolo de investigación. Resalta la elevada cifra de pacientes que no acuden a su estudio de TAC, ya que de los pacientes potencialmente candidatos, 65 (26.6%) faltan a su estudio. Esta

.....

información revela un motivo más para buscar otras opciones que sustituyan la evaluación nutricional realizada a través de este estudio, ya que parece tener una aceptabilidad limitada dentro del grupo de pacientes a los que les es indicado la TAC como parte del abordaje clínico de rutina.

Figura 2. Diagrama de inclusión de pacientes



De los 100 pacientes incluidos y analizados al momento. Se incluyeron más pacientes compensados de acuerdo a la categoría de severidad Child-Pugh (A n=40 y B n=40). Se identificaron las características basales de acuerdo a su clasificación de severidad de la enfermedad (Tabla 5) usando la escala de Child-Pugh encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los 3 distintos grupos en la presencia de complicaciones como ascitis y EH, debido a las características propias de cada categoría en la clasificación de la severidad de la enfermedad. Sin embargo, las diferencias de las características clínicas de la enfermedad no influyen en el rendimiento diagnóstico de los métodos usados en este estudio para evaluación nutricional, a excepción de la presencia de ascitis, lo cuál se discutirá más adelante.

Tabla 5. Características basales de la población.					
	Todos (n=100)	Child-Pugh A (n=40)	Child-Pugh B (n=40)	Child-Pugh C (n=20)	Valor p
Edad (años) <sup>#</sup>	57 (50-63)	59 (50-64)	56 (48-60)	58 (51-63)	0.446
Sexo (M/F) %	42/58	38 /62	50/50	48/52	0.282
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>  </sup>	27.4 ± 5.0	28.0 ± 3.9	27.0 ± 3.7	26.8 ± 5.7	0.648
Ángulo de fase <sup>#</sup>	5.0 (4.5 –5.7)	5.4 (4.9 – 5.9)	4.8 (4.5 - 5.6)	4.4 (3.9 – 5.1)	0.008
Etiología (%)					



VHC	29	40	27.5	15	0.031
EHGNA	21	25	22.5	15	
Alcohol	6	2.5	12.5	0	
HAI / CBP	11	7.5	10	20	
Criptogénica	13	12.5	7.5	25	
Otra	20	12.5	20	25	
<b>Child-Pugh (puntos)<sup>#</sup></b>	7 (6-9)	6 (5-6)	8 (7-8)	10 (10-11)	
<b>MELD<sup>  </sup></b>	12.2 ± 4.7	9.1 ± 3.0	12 ± 3.2	16 ± 4.0	0.000
<b>EH (%)</b>	16	0.0	22.5	35	0.005
<b>Ascitis (%)</b>	29	5.1	30	75	0.000
<b>BT<sup>#</sup></b>	1.8 (1.1 – 3.9)	1.0 (0.8 – 1.5)	2.3 (1.5 – 4.3)	5.2 (3.5 – 6.2)	0.000
<b>ALB<sup>  </sup></b>	3.4 ± 1.1	3.8 ± 0.5	3.2 ± 0.4	3.3 ± 2.0	0.025
<b>INR<sup>  </sup></b>	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.6 ± 0.6	0.001
<b>Creat<sup>#</sup></b>	0.7 (0.6 – 0.9)	0.7 (0.6 – 0.9)	0.8 (0.6 – 1.0)	0.7 (0.5 – 0.8)	0.071
<b>Hb<sup>  </sup></b>	13.1 ± 2.5	13.5 ± 2.8	13.1 ± 2.4	12.3 ± 2.0	0.224
IMC: Índice de masa corporal; VHC: Virus de hepatitis C; EHGNA: Enfermedad por hígado graso no alcohólica; HAI: hepatitis autoinmune; CBP: Colangitis biliar primaria; EH: encefalopatía hepática; BT: Bilirrubina total; ALB: albúmina; Creat: Creatinina; Hb: Hemoglobina.					
Los datos son presentados como: <sup>  </sup> media ± DE, <sup>#</sup> mediana (rango intercuartilico), o porcentaje.					

La mediana de edad en toda la población fue de 57(50-63) años, y, únicamente el grupo Child-Pugh B tuvo una mediana menor a los otros dos grupos, sin embargo, esta diferencia no se considero estadísticamente significativa. El porcentaje de género de los grupos se encontró equilibrado, a excepción de Child-Pugh A en donde se incluyeron más mujeres sin llegar a ser una diferencia estadísticamente importante. VHC fue la etiología más común en todos los grupos, seguida de EHGNA y enfermedades autoinmunes.

Además, se observaron diferencias significativas en los parámetros bioquímicos de los grupos, estas diferencias son esperadas debido a las características de clasificación de severidad de la enfermedad. La BT e INR se encontraron más elevados en el grupo con el nivel de severidad más alto, mientras que la albúmina y la hemoglobina se encontraron disminuidos en el mismo grupo.

En cuanto al ángulo de fase, la media de la población general fue de 5°, y se observo que los grupos con compromiso funcional de la enfermedad y descompensación (B y C) evidenciaron medias de ángulo de base por debajo del punto de corte de desnutrición para esta población (p=0.008)

En la siguiente tabla se describen las diferencias entre BIA5 y DXA para evaluar la composición corporal en distintas zonas corporales; también se señala el nivel de concordancia entre ambas pruebas; en todos los casos el coeficiente de correlación intraclase fue mayor a .700 lo que revela un nivel de acuerdo aceptable entre las mediciones de BIA5 y DXA.

**Tabla 6. Composición corporal total y segmental estimada mediante impedancia bioeléctrica segmentaria y densitomería dual de rayos X.**

	<b>BIA5 n=100</b>	<b>DXA n=100</b>	<b>Valor p Diff t-pareada</b>	<b>ICC</b>	<b>IC95%</b>
<b>Brazos</b>					
Brazo Izq (Masa Grasa), kg	1.21±0.64	1.30±0.073	0.060	0.901 <sup>b</sup>	0.833-0.932
Brazo Izq (MLG), kg	2.53±0.87	2.20±0.73	0.022 <sup>a</sup>	0.856 <sup>b</sup>	0.779-0.907
Brazo Der (Masa grasa), kg	1.25±0.67	1.32±0.68	0.048 <sup>a</sup>	0.897 <sup>b</sup>	0.842-0.933
Brazo Der (MLG), kg	2.47±0.84	2.27±0.71	0.004 <sup>a</sup>	0.899 <sup>b</sup>	0.846-0.935
<b>Piernas</b>					
Pierna Izq (Masa Grasa), gr	3.54±1.43	3.72±1.85	0.179	0.761 <sup>b</sup>	0.642-0.844
Pierna Izq (MLG), gr	7.47±2.19	6.87±2.02	0.016 <sup>a</sup>	0.821 <sup>b</sup>	0.877-0.944
Pierna Der (Masa grasa), gr	3.54±1.53	3.78±1.83	0.060	0.806 <sup>b</sup>	0.706-0.875
Pierna Der (MLG), gr	7.59±2.18	6.97±1.97	0.016 <sup>a</sup>	0.878 <sup>b</sup>	0.812-0.922
<b>Torso</b>					
Tronco Izq (Masa Grasa), gr	6.43±2.17	6.49±2.81	0.891	0.847 <sup>b</sup>	0.812-0.921
Tronco Izq (MLG), gr	11.88±2.99	12.26±3.09	0.090	0.896 <sup>b</sup>	0.843-0.932
Tronco Der (Masa grasa), gr	6.56±2.73	6.42±2.72	0.106	0.782 <sup>b</sup>	0.702-0.843
Tronco Der (MLG), gr	11.16±3.16	12.03±3.17	0.021 <sup>a</sup>	0.923 <sup>b</sup>	0.870-0.961
Tronco (Masa grasa), gr	12.96±4.16	12.93±5.53	0.745	0.839 <sup>b</sup>	0.796-0.960
Tronco (MLG), gr	23.24±6.31	23.74±5.54	0.166	0.825 <sup>b</sup>	0.798-0.879
<b>Cuerpo Total</b>					
Total Izq (Masa Grasa), gr	10.99±4.61	11.90±5.17	0.509	0.866 <sup>b</sup>	0.821-0.892
Total Izq (MLG), gr	21.30±6.30	22.50±6.05	0.060	0.840 <sup>b</sup>	0.798-0.889
Total Der (Masa grasa), gr	11.12±5.10	11.55±5.63	0.127	0.867 <sup>b</sup>	0.801-0.913
Total Der (MLG), gr	21.70±5.69	22.48±6.02	0.014 <sup>a</sup>	0.949 <sup>b</sup>	0.901-0.967
Total (Masa grasa), gr	23.60±10.57	22.22±9.81	0.044 <sup>a</sup>	0.949 <sup>b</sup>	0.887-0.978
Total (MLG), gr	43.75±11.80	44.74±12.39	0.066	0.917 <sup>b</sup>	0.860-0.970
Los datos son presentados como: <sup>1</sup> media ± DE,					
<sup>a</sup> Diferencia significativa entre DXA y BIA5					
<sup>b</sup> Correlación significativa p <0.05 (Coeficiente de correlación intraclase)					

Los gráficos de Bland-Altman indican las diferencias entre las mediciones de BIA5 y DXA de las principales zonas de composición corporal (extremidades superiores, extremidades inferiores, torso y cuerpo completo). Para la masa grasa en extremidades superiores se observa una subestimación de 0.5Kg de BIA5 respecto a DXA. En las extremidades inferiores la BIA5 subestimo la masa grasa hasta en 3Kg, sin embargo,

esta diferencia no fue significativa ( $p=0.179$  en la extremidad inferior izquierda y  $p=0.060$  en la extremidad inferior derecha). El nivel de acuerdo más alto en las mediciones de masa libre de grasa fue en las zonas corporales del brazo izquierdo y el cuerpo total con un ICC  $> .900$  ( $p<0.005$ ).

La masa libre de grasa fue sobreestimada de manera significativa en todas las extremidades, pero la magnitud de la diferencia fue diferente en cada zona corporal. El brazo izquierdo sobreestimo de 0.5-1.0Kg en comparación con DXA con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.22$ ), mientras que el brazo derecho sobreestimo la MLG hasta 0.750Kg en comparación con DXA ( $p=0.004$ ).

En las extremidades inferiores la diferencia fue de 1.5-2kg. La zona corporal del torso exhibe diferencias importantes, principalmente la media de las diferencias es de 0.8Kg, sin embargo, existen sujetos en los que la diferencia llego a ser de hasta 3Kg. Esta diferencia podría deberse a que esta zona es vulnerable a la acumulación de líquido (ascitis), por lo que debe realizarse un análisis secundario que considere la presencia de esta complicación.

La masa libre de grasa de las extremidades superiores e inferiores resulta importante para realizar el cálculo del índice apendicular músculo esquelético que conduce al diagnóstico de desnutrición.

En general, las mediciones de masa grasa a través de BIA5 demuestran una marcada subestimación en comparación a la evaluación por DXA. Sin embargo, las diferencias más notorias se observaron en al evaluar la masa libre de grasa encontrando diferencias que van desde 0.50-3.0Kg según la zona; la magnitud de la diferencia fue más amplia en la zona del torso y las extremidades inferiores, los cuales son sitios comunes en donde se manifiesta la sobrecarga hídrica propia de este grupo de pacientes. Aún así ninguna zona corporal exhibe un nivel de concordancia menor a .750, lo que significa que existe un nivel de acuerdo entre las pruebas aceptable.

Figura 3. Diferencias en masa grasa entre BIA5-DXA

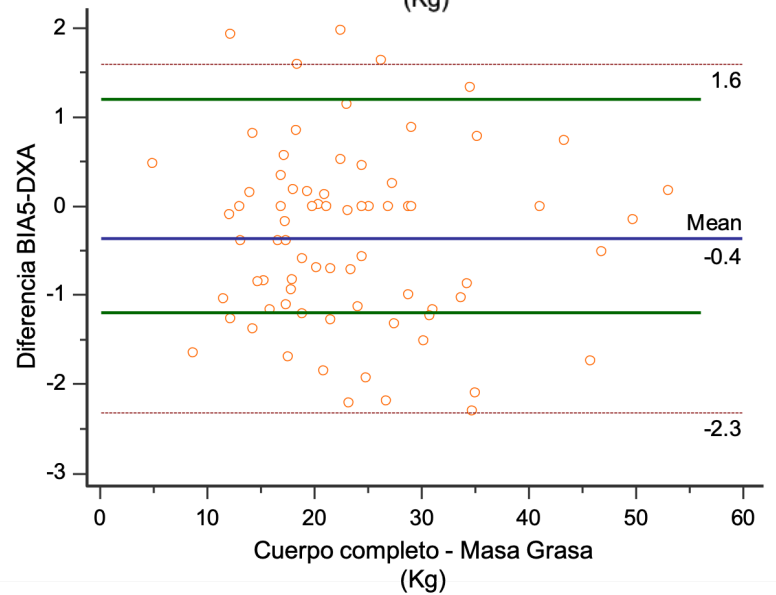
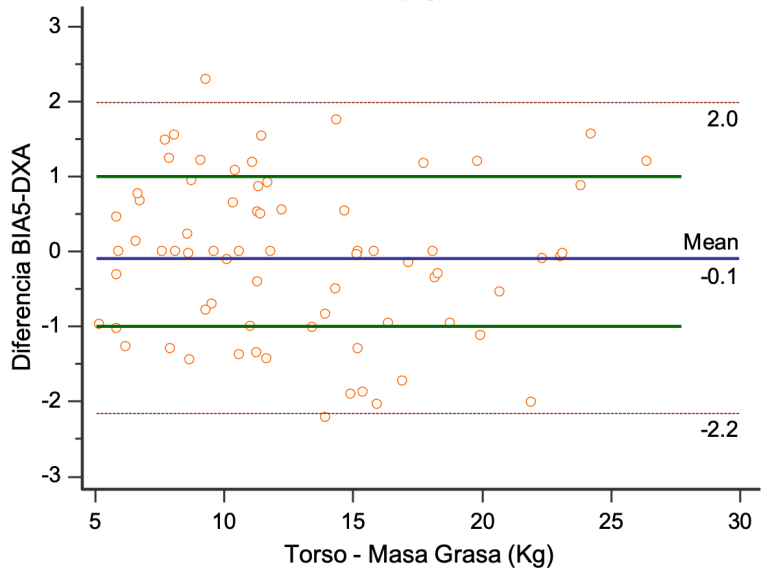
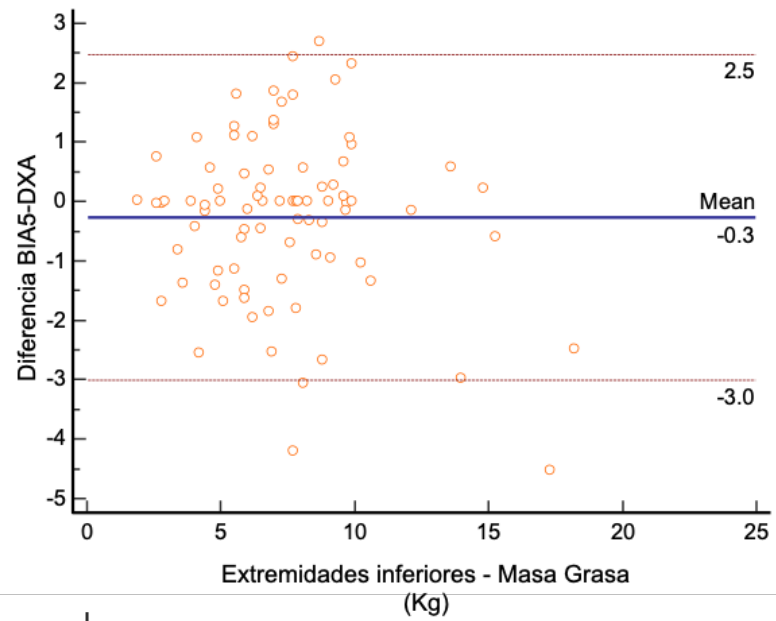
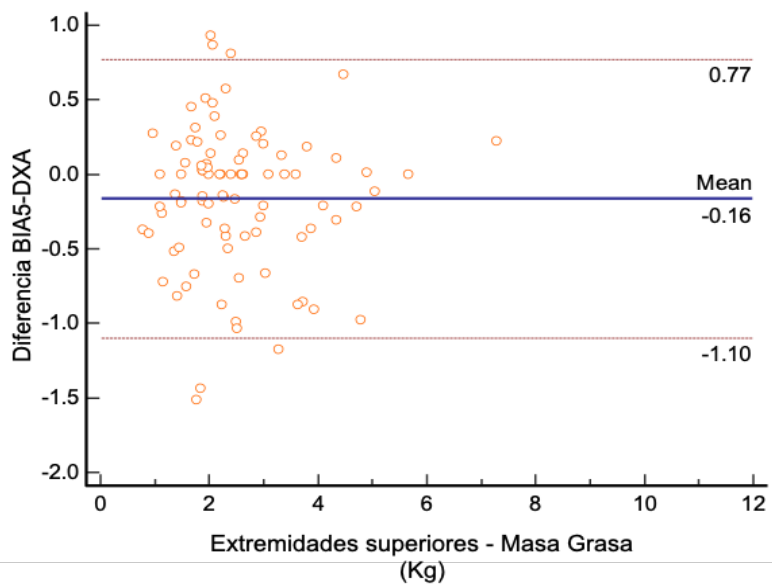
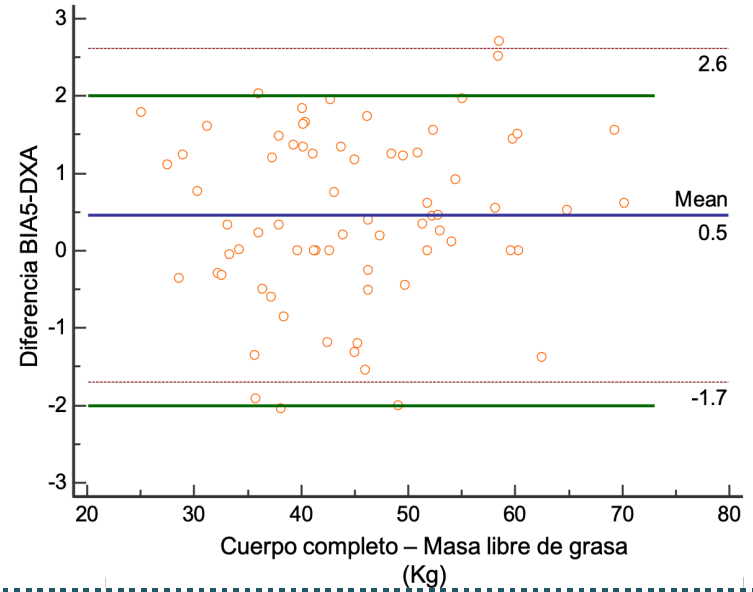
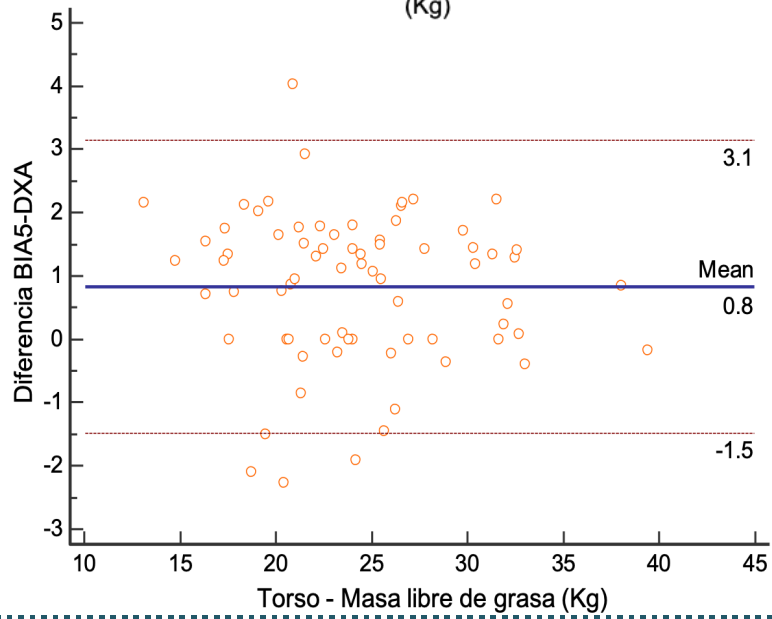
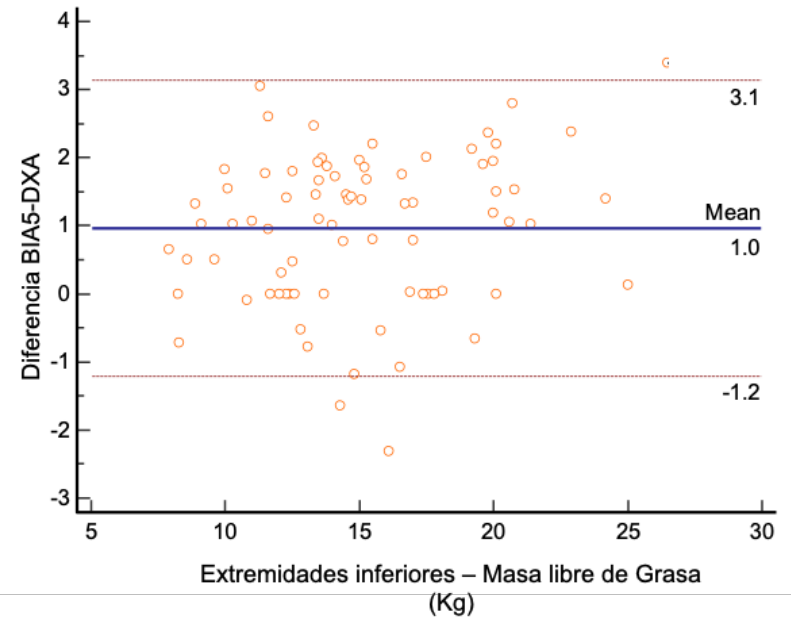
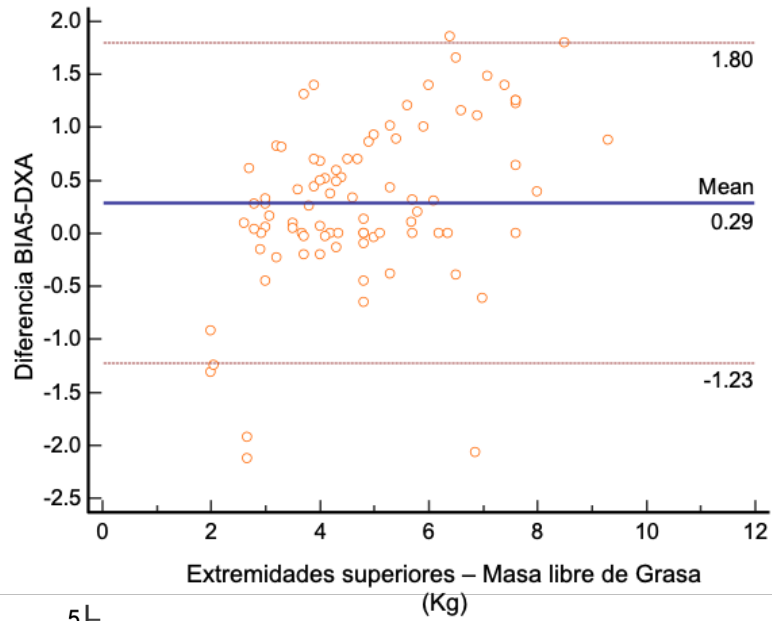


Figura 4. Diferencias en masa libre de grasa entre BIA5-DXA

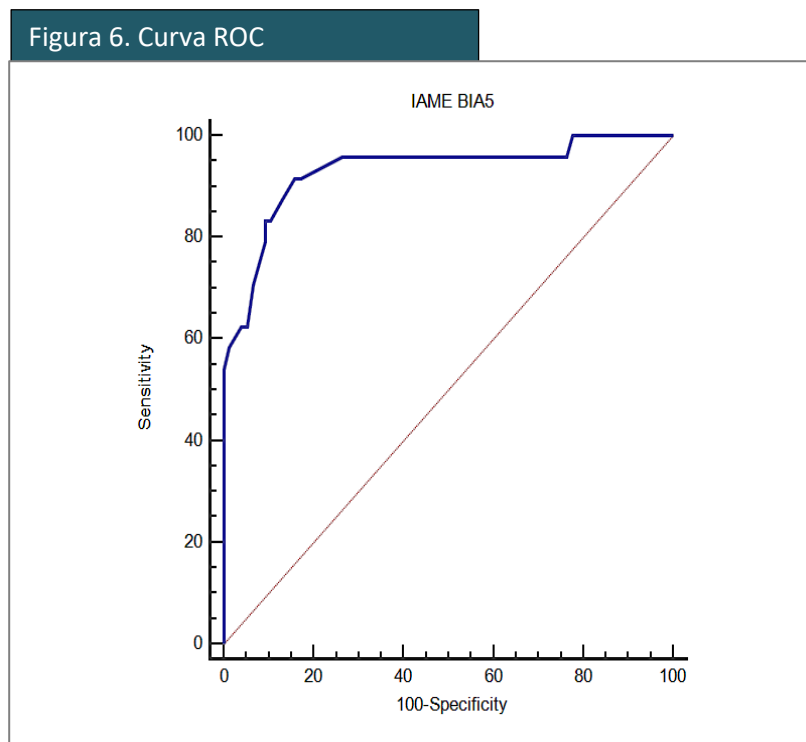
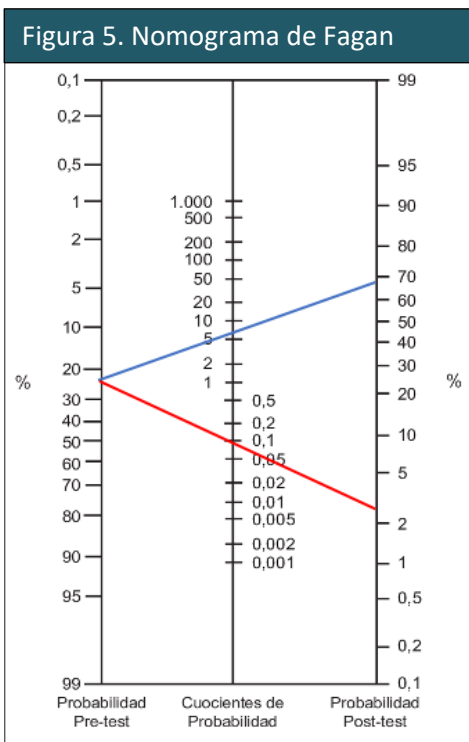


A manera de resumen, se observa que en la mayoría de los casos BIA5 subestimó la cantidad de grasa en las diferentes zonas corporales, mientras que sobreestimó la cantidad de masa libre de grasa en comparación con el resultado arrojado por DXA.

En la siguiente tabla se evalúa el rendimiento diagnóstico de la impedancia segmentaria para evaluar desnutrición por IAME, en comparación con el DXA.

**Tabla 7. Rendimiento diagnóstico de BIA5 en comparación con DXA para evaluar desnutrición por ASMI.**

	(A) Población total (n=100)	(B) Pacientes sin sobrecarga hídrica (n=54)	(C) Pacientes con sobrecarga hídrica (n=46)
	Valor (IC 95%)	Valor (IC 95%)	Valor (IC 95%)
Prevalencia (%)	25		
Sensibilidad%	91.6 (73.0 - 99.00)	93.8 (69.8-99.8)	75.0 (34.9-96.8)
Especificidad%	84.2 (74.0 – 91.6)	79.0 (62.7-90.4)	84.2 (68.7-94)
VPP%	64.7 (46.5 – 80.3)	65.2 (42.7-83.6)	50.0 (21.1-78.9)
VPN%	97.0 (89.5 - 99.6)	96.8 (83.3-99.9)	94.1 (80.3-99.4)
AUC	0.931 (0.863-0.972)	0.893 (0.707-0.921)	0.789 (0.644-0.896)
Índice J de Youden	0.76	0.72	0.60
RV+	5.81 (3.4-9.9)	4.45 (2.4-8.3)	4.75 (2.1-11.0)
RV-	0.09 (0.03- 0.4)	0.08 (0.01-0.5)	0.30 (0.09-1.0)
Probabilidad pre-prueba	25	30	17
<b>Probabilidad post-prueba</b>			
RV +	69 (49.5 – 73.0)	70.0 (58.8-81.5)	49.7 (30.0-68.5)
RV -	2.7 (1.5 – 6.7)	3.2 (0.07-18.0)	4.0 (1.9-17.2)



Utilizando DXA como método de referencia para el diagnóstico de desnutrición por IAME, y de acuerdo al punto de corte mencionado con anterioridad, la prevalencia de desnutrición en la población estudiada fue de 24%. La sensibilidad de BIA5 fue del 91.6% (IC:73-99%) con una especificidad de 84.2% (IC:74-91.6%), los valores positivos y negativos fueron de 64.7 (46.5 – 80.3) y 97.4 (89.5 - 99.6), respectivamente.

Para el cálculo de probabilidad post prueba, se utilizó la probabilidad pre prueba, la razón de verosimilitud positiva 5.8 (3.4-9.9) y negativa 0.09 (0.03- 0.4), y a través del nomograma de Fagan se encontró una probabilidad post prueba de 69 (49.5 – 73) para la RV+ y de 2.7 (1.5 – 6.7) para la RV-.

La tabla 7(B) indica el rendimiento diagnóstico del IAME en pacientes con sobrecarga hídrica evaluado por BIA5, encontrando una sensibilidad de 75% (34.9-96.8) y una especificidad de 84.2% (68.7-94).

En la sección de anexos, la tabla 6, señala la concordancia únicamente en el grupo de pacientes que presentó sobrecarga hídrica (46%). El nivel de acuerdo en las extremidades superiores e inferiores se mantiene similar que los pacientes sin sobrecarga hídrica, a pesar de que se observan diferencias más amplias especialmente al evaluar la masa libre de grasa. De hecho, la masa libre de grasa de la zona corporal del torso exhibe un nivel de acuerdo considerablemente bajo ICC 0.444 ( $p < 0.05$ ).

Adicionalmente, la tabla 7 en la sección de anexos señala la concordancia para BIA5 en comparación con DXA encontrando un índice kappa de 0.816 (0.685-0.947), por lo tanto BIA5 exhibe un grado de concordancia muy bueno al compararse con su método de referencia.

## **11. DISCUSIÓN**

La evaluación nutricional en la CH representa un desafío importante para el clínico debido a las complicaciones propias de la enfermedad, por un lado, la retención de líquidos subestima la presencia de desnutrición evaluada mediante métodos antropométricos como CMB y PCT.<sup>22,23</sup> De igual manera, el IMC incluso ajustado para ascitis no se considera un marcador confiable del estado nutricional; en este estudio, el IMC no distingue entre pacientes bien nutridos y desnutridos en comparación con el ángulo de fase, de hecho, el IMC indicó sobrepeso en todos los grupos.

Estas limitaciones en la subestimación de desnutrición representan un sesgo importante al momento de tomar decisiones en el abordaje nutricional, debido a ello, se han utilizado marcadores derivados de la impedancia bioeléctrica como la resistencia y reactancia que permiten realizar el análisis vectorial de impedancia bioeléctrica, y que ha demostrado ser útil para identificar desnutrición y sobrecarga

hídrica de manera simultánea.<sup>31,39</sup> El ángulo de fase también es un marcador derivado de la impedancia, y que resulta ser una herramienta confiable y sensible para identificar desnutrición en CH y otras poblaciones. Se ha establecido que puntajes más bajos de AF se asocian con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.<sup>18,19,40</sup> El ángulo de fase se ve sesgado en presencia de sobrecarga hídrica por lo que es recomendable utilizarlo en combinación con BIVA, lo que permite tener un diagnóstico más preciso.

Como se ha revisado en la literatura anterior, debido a las ventajas que representa la impedancia bioeléctrica en comparación a los otros métodos de imagen, antropométricos y bioquímicos disponibles, su uso se ha extendido rápidamente en la práctica clínica. En años más recientes, también se creó la impedancia bioeléctrica segmentaria que, a diferencia de la impedancia convencional, cambia la medición total del cuerpo por una evaluación más específica al arrojar datos de resistencia, reactancia y ángulo de fase de 13 zonas distintas corporales, lo que permite conocer la presencia de sobrecarga hídrica en cada zona y obtener una estimación de masa grasa y masa libre de grasa. Esta particularidad de la impedancia segmentaria resulta ventajosa para guiar el tratamiento nutricional de manera más precisa, pero resultaría potencialmente más útil para permitir el monitoreo constante de programas de entrenamiento físico en CH. En este sentido, se ha descrito que el ejercicio físico tiene un efecto benéfico sobre distintas complicaciones de la CH, e incluso disminuye la hipertensión portal.<sup>41-43</sup> Por lo tanto, una herramienta como la impedancia segmentaria permitiría evaluar la composición corporal en zonas específicas y con ello diseñar estrategias de ejercicio físico personalizadas para los pacientes de acuerdo a sus características propias.

Hasta el momento DXA es la única herramienta que ofrece resultados de composición corporal en zonas corporales independientes. Sin embargo, su uso se ve limitado en la práctica clínica debido a que requiere de exposición a radiación mínima, además tiene un costo elevado en comparación con los métodos portátiles. A pesar de estas limitaciones, DXA permite calcular el IAME, el cuál es un marcador para identificar desnutrición y que parece no estar afectado por la presencia de retención de líquidos a nivel abdominal, además ha sido validado como marcador pronóstico de mortalidad.<sup>35,44</sup>

BIA5 arroja resultados similares a DXA, y en población sana exhibió un nivel de acuerdo muy alto (>.900) en pacientes jóvenes con IMC <32.0Kg/m<sup>2</sup>. Posteriormente, se evaluó la concordancia en otros grupos poblacionales como atletas, y nuevamente se encontró un nivel de acuerdo muy alto, sin embargo, en esta misma población al evaluar las diferencias entre BIA5 y DXA se encontraron diferencias de hasta 3Kg en la zona corporal del torso y en las extremidades inferiores.<sup>32,33</sup> En este estudio, BIA5 también mostró una subestimación al calcular la masa grasa y una importante sobrestimación en la medición de masa libre de grasa, especialmente en el torso y en las extremidades inferiores que van desde 1-3Kg. En comparación con los estudios mencionados con



anterioridad, esta investigación encontró un nivel de acuerdo ligeramente más bajo (ICC 0.750-0.950), y también mayor diferencia entre las mediciones, este cambio podría deberse a la presencia de sobrecarga hídrica evaluado por BIVA que se encontró en el 46% de los participantes. De hecho, en la zona del torso y las extremidades inferiores se encontraron las mayores diferencias entre BIA5 y DXA, y son las áreas corporales en donde generalmente existe mayor presencia de sobrecarga hídrica.

Al momento de la revisión final de la literatura, este proyecto es el primer estudio que utiliza impedancia segmentaria para el cálculo de IAME en CH. A pesar de las diferencias que arroja BIA5 al sobreestimar la masa libre de grasa en las extremidades inferiores, el rendimiento diagnóstico de la prueba es aceptable, por lo que el uso de BIA5 es recomendable para diagnosticar desnutrición a través de IAME en CH con los puntos de corte señalados.

## **12. CONCLUSIÓN**

La presente investigación, es el primer estudio que utiliza impedancia segmentaria para el cálculo de IAME en CH. A pesar de las diferencias que arroja BIA5 al sobreestimar la masa libre de grasa, el rendimiento diagnóstico de la prueba es bueno, por lo que el uso de BIA5 es recomendable para detectar la presencia de desnutrición, sin embargo, en pacientes con sobrecarga hídrica IAME debe usarse con precaución y de preferencia debe acompañarse con el diagnóstico de BIVA y AF para ofrecer un diagnóstico más certero.

Al evaluar composición corporal BIA5 arrojó muy similares a DXA, por lo tanto, puede usarse de manera intercambiable con DXA. Estos hallazgos, proponen a BIA5 como un método confiable y accesible para evaluar el estado nutricional.

## **13. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente protocolo se apega a las normas para investigación en humanos según la declaración de Helsinki, así como con los lineamientos de la normatividad en nuestro país.

Según la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud (Capítulo único, título primero y segundo), este estudio es considerado de riesgo mayor al mínimo.

El presente protocolo de investigación ha sido aprobado.

*No. de registro de comité de ética de investigación:  
GAS--18-19-1*

## **14. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES**

### ***Humanos***

- Tutor principal y comité tutor
- Alumna de Maestría
- 1 técnico Radiólogo
- 1 licenciada en nutrición

### ***Materiales***

- Hoja de recolección de datos.
- Computadora con acceso al Sistema Institucional de Archivo Electrónico (ehCos) y al Sistema Integral de Laboratorios (Labsis).
- Paquete Office, para MacBook.
- Programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).
- Material de papelería.
- Impedancia Bioeléctrica Segmentaria con cables y electrodos.
- Programa Quantum V R.JL.
- Tomógrafo.
- Equipo de DXA General Electric (Modelo Lunar prodigy).
- Tubos Vacutainer morados y amarillos.
- Tubos eppendorf 1.5ml.
- Ultracongelador de -70° C.

## **15. LIMITACIONES**

La tomografía axial computarizada se considera el estándar de oro para diagnóstico de desnutrición en cirrosis hepática, tal y como se ha revisado en párrafos anteriores, por tal motivo en esta investigación únicamente se incluyeron pacientes que contaran con TAC. Sin embargo, para la presentación de esta tesis se revisará únicamente el rendimiento diagnóstico de BIA5 utilizando DXA como método de referencia, siendo esta última, la herramienta más similar y confiable para hacer tal comparación.

El rendimiento diagnóstico de BIA5 en comparación con TAC se analizará una vez que se tengan disponibles las imágenes y se hayan analizado los resultados de evaluación del estado nutricional por TAC.

## **16. AGRADECIMIENTOS**

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) el apoyo económico otorgado a través de la beca de estudios de posgrado (Programa de Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud), así como el financiamiento para asistencia a cursos y congresos.

## 17. BIBLIOGRAFÍA

1. García L, Gonzalez F, M. R. *Medicine*. (2012).
2. Heidelbaugh, J. J. & Bruderly, M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am. Fam. Physician* **74**, 756–62 (2006).
3. Rodríguez Magallán, A., Said Valencia Romero, H. & Trinidad Altamirano, J. *Etiología y complicaciones de la cirrosis hepática en el Hospital Juárez de México*. *Rev Hosp Jua Mex* **75**, (2008).
4. Tsochatzis, E. A., Bosch, J. & Burroughs, A. K. Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)* **383**, 1749–61 (2014).
5. General, D., La, D. E. & Poblacional, S. *Informe sobre la salud de los mexicanos 2015*.
6. INEGI. *COMUNICADO DE PRENSA NÚM INEGI 2018*.
7. Ramos-Lopez, O., Martinez-Lopez, E., Roman, S., Fierro, N. A. & Panduro, A. Genetic, metabolic and environmental factors involved in the development of liver cirrhosis in Mexico. *World J. Gastroenterol.* **21**, 11552 (2015).
8. Vermehren, J., Park, J. S., Jacobson, I. M. & Zeuzem, S. Challenges and perspectives of direct antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* **69**, 1178–1187 (2018).
9. Méndez-Sánchez, N., Arrese, M., Zamora-Valdés, D. & Uribe, M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* **27**, 423–33 (2007).
10. Poordad, F. F. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr. Med. Res. Opin.* **31**, 925–937 (2015).
11. Taş, A., Yalçın, M. S., Sarıtaş, B. & Kara, B. Comparison of prognostic systems in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *TURKISH J. Med. Sci.* **48**, 543–547 (2018).
12. Fernández-Esparrach, G. *et al.* A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J. Hepatol.* **34**, 46–52 (2001).
13. Garcia-Tsao, G., Abraldes, J. G., Berzigotti, A. & Bosch, J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* **65**, 310–335 (2017).
14. Seo, Y. S. Prevention and management of gastroesophageal varices. *Clin. Mol. Hepatol.* **24**, 20–42 (2018).
15. Rolland, Y., Abellan van Kan, G., Gillette-Guyonnet, S. & Vellas, B. Cachexia versus sarcopenia. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **14**, 15–21 (2011).
16. Merli, M. *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J. Hepatol.* (2018). doi:10.1016/j.jhep.2018.06.024
17. Periyalwar, P. & Dasarathy, S. Malnutrition in Cirrhosis: Contribution and Consequences of Sarcopenia on Metabolic and Clinical Responses. *Clin. Liver Dis.* **16**, 95–131 (2012).
18. Ruiz-Margáin, A. *et al.* Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig. Liver Dis.* **47**, 309–14 (2015).
19. Ruiz-Margáin, A. *et al.* Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* **22**, 10064 (2016).
20. Kim, H. Y. & Jang, J. W. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. *World J. Gastroenterol.* **21**, 7637 (2015).
21. Cheung, K., Lee, S. S. & Raman, M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **10**, 117–25 (2012).
22. Rivera Irigoin, R. & Abilés, J. Soporte nutricional en el paciente con cirrosis hepática. *Gastroenterol. Hepatol.* **35**, 594–601 (2012).
23. Cichoż-Lach, H. & Michalak, A. A Comprehensive Review of Bioelectrical Impedance Analysis

- and Other Methods in the Assessment of Nutritional Status in Patients with Liver Cirrhosis. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2017**, 1–10 (2017).
24. Hanai, T. *et al.* Reduced handgrip strength is predictive of poor survival among patients with liver cirrhosis: A sex-stratified analysis. *Hepatol. Res.* **49**, 1414–1426 (2019).
  25. Sinclair, M. *et al.* Handgrip Strength Adds More Prognostic Value to the Model for End-Stage Liver Disease Score Than Imaging-Based Measures of Muscle Mass in Men With Cirrhosis. *Liver Transplant.* **25**, 1480–1487 (2019).
  26. O'Brien, A. & Williams, R. Nutrition in End-Stage Liver Disease: Principles and Practice. *Gastroenterology* **134**, 1729–1740 (2008).
  27. Montano-Loza, A. J. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* **20**, 8061–71 (2014).
  28. Montano-Loza, A. J. *et al.* Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **10**, 166-173.e1 (2012).
  29. Belarmino, G., Torrinhas, R. S. M., Heymsfield, S. B. & Waitzberg, D. L. Sarcopenia in liver cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **27**, 1228 (2015).
  30. Piccoli, A. *et al.* Discriminating between body fat and fluid changes in the obese adult using bioimpedance vector analysis. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **22**, 97–104 (1998).
  31. Espinosa-Cuevas, M. de los A. *et al.* [Bioimpedance vector analysis for body composition in Mexican population]. *Rev. Invest. Clin.* **59**, 15–24
  32. Bosty-Westphal, A. *et al.* What makes a BIA equation unique? Validity of eight-electrode multifrequency BIA to estimate body composition in a healthy adult population. *Eur. J. Clin. Nutr.* **67 Suppl 1**, S14-21 (2013).
  33. Wang, H. *et al.* Estimation of prevalence of sarcopenia by using a new bioelectrical impedance analysis in Chinese community-dwelling elderly people. *BMC Geriatr.* **16**, 216 (2016).
  34. Bhanji, R. A. *et al.* Myosteatorsis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol. Int.* **12**, 377–386 (2018).
  35. Belarmino, G. *et al.* Diagnosing Sarcopenia in Male Patients With Cirrhosis by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Estimates of Appendicular Skeletal Muscle Mass. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 014860711770140 (2017). doi:10.1177/0148607117701400
  36. Vieira, P. M., De-Souza, D. A. & Oliveira, L. C. M. Nutritional assessment in hepatic cirrhosis; clinical, anthropometric, biochemical and hematological parameters. *Nutr. Hosp.* **28**, 1615–21
  37. Hayashi, F. *et al.* Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. *Hepatol. Res.* **43**, 1264–1275 (2013).
  38. Montano-Loza, A. J. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* **20**, 8061 (2014).
  39. Walter-Kroker, A., Kroker, A., Mattiucci-Guehlke, M. & Glaab, T. A practical guide to bioelectrical impedance analysis using the example of chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr. J.* **10**, 35 (2011).
  40. Axelsson, L., Silander, E., Bosaeus, I. & Hammerlid, E. Bioelectrical phase angle at diagnosis as a prognostic factor for survival in advanced head and neck cancer. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* **275**, 2379–2386 (2018).
  41. Locklear, C. T., Golabi, P., Gerber, L. & Younossi, Z. M. Exercise as an intervention for patients with end-stage liver disease: Systematic review. *Medicine (Baltimore)*. **97**, e12774 (2018).
  42. Duarte-Rojo, A. *et al.* Exercise and physical activity for patients with ESLD: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waitlist. *Liver Transplant.* (2017). doi:10.1002/lt.24958
  43. Macías-Rodríguez, R. U. *et al.* Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Induced by Physical

- Exercise in Cirrhosis: Results of a Pilot Randomized Open Clinical Trial. *Clin. Transl. Gastroenterol.* **7**, e180–e180 (2016).
44. Anand, A. C. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* **7**, 340–357 (2017).

## 18. ANEXOS

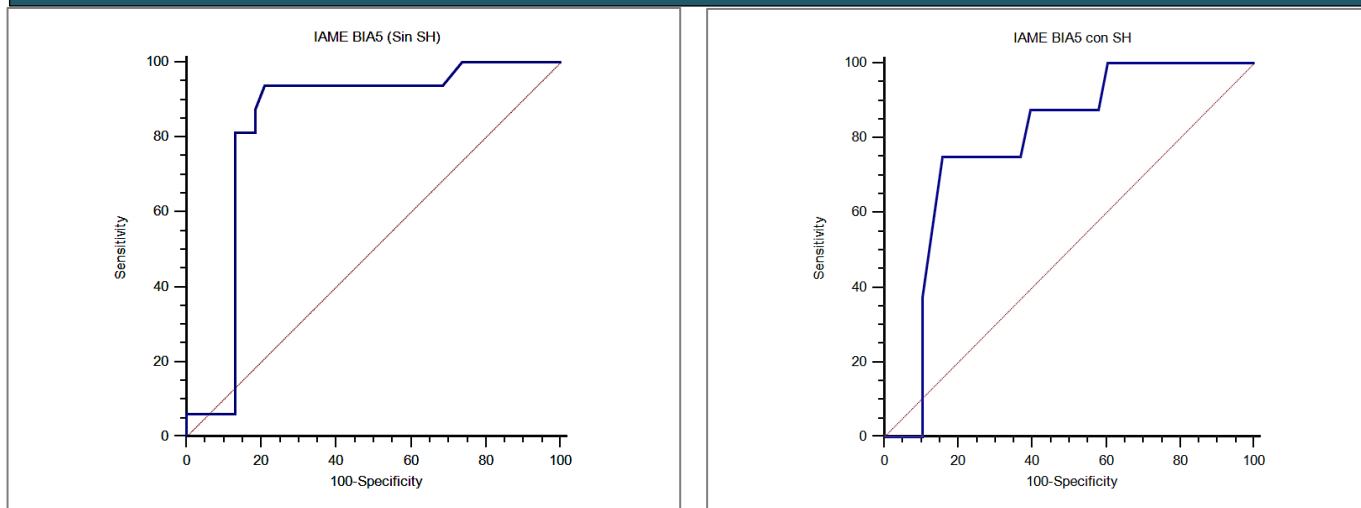
### 18.1 TABLAS SUPLEMENTARIAS

-Composición corporal estimada mediante BIA5 y DXA en pacientes con sobrecarga hídrica.

Tabla 6. Composición corporal total y segmental estimada mediante impedancia bioeléctrica segmentaria y densitomería dual de rayos X.					
	BIA5 n=46	DXA n=46	Valor p Diff t-pareada	ICC	IC95%
<b>Brazos</b>					
Brazo Izq (Masa Grasa), kg	1.22±0.75	1.38±0.084	0.060	0.852 <sup>b</sup>	0.742-0.918
Brazo Izq (MLG), kg	2.82±0.73	2.39±0.65	0.002 <sup>a</sup>	0.839 <sup>b</sup>	0.718-0.911
Brazo Der (Masa grasa), kg	1.26±0.78	1.43±0.79	0.003 <sup>a</sup>	0.915 <sup>b</sup>	0.848-0.953
Brazo Der (MLG), kg	2.87±0.78	2.54±0.65	0.002 <sup>a</sup>	0.852 <sup>b</sup>	0.741-0.918
<b>Piernas</b>					
Pierna Izq (Masa Grasa), gr	3.43±1.66	3.81±1.82	0.013 <sup>a</sup>	0.832 <sup>b</sup>	0.705-0.908
Pierna Izq (MLG), gr	8.42±2.11	7.70±1.86	0.000 <sup>a</sup>	0.882 <sup>b</sup>	0.790-0.936
Pierna Der (Masa grasa), gr	3.41±1.67	3.89±1.86	0.008 <sup>a</sup>	0.813 <sup>b</sup>	0.674-0.897
Pierna Der (MLG), gr	8.57±2.02	7.82±1.78	0.000 <sup>a</sup>	0.786 <sup>b</sup>	0.632-0.880
<b>Torso</b>					
Tronco (Masa grasa), gr	11.98±7.41	13.11±5.58	0.006 <sup>a</sup>	0.728 <sup>b</sup>	0.532-0.850
Tronco (MLG), gr	25.62±9.24	26.20±4.68	0.000 <sup>a</sup>	0.444 <sup>b</sup>	0.145-0.669
<b>Cuerpo Total</b>					
Total (Masa grasa), gr	21.92±10.43	24.22±10.01	0.004 <sup>a</sup>	0.880 <sup>b</sup>	0.779-0.936
Total (MLG), gr	51.13±10.60	49.48±8.96	0.006 <sup>a</sup>	0.886 <sup>b</sup>	0.766-0.936
Los datos son presentados como: <sup>l</sup> media ± DE,					
<sup>a</sup> Diferencia significativa entre DXA y BIA5					
<sup>b</sup> Correlación significativa p <0.05 (Coeficiente de correlación intraclase)					

**-Curva ROC de BIA5 para evaluar desnutrición en pacientes con y sin sobrecarga hídrica**

Figura 7. Curva ROC de BIA 5 en pacientes sin (izquierda) y con (derecha) sobrecarga hídrica.



**- Tabla de contingencia (Índice de concordancia kappa (k))**

Tabla 7. Índice de concordancia kappa (k).		DXA		
		No desnutrición	Desnutrición	
BIA 5	No desnutrición	71	3	74
	Desnutrición	4	22	26
		75	25	100
Kappa: 0.816 (0.685-0.947)				

## 18.2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:		Registro:	Fecha:
Folio Px:	Folio Impedancia:		

<b>Etiología:</b>
<b>Medicamentos:</b>
<b>Comorbilidades:</b>
<b>Complicaciones:</b>

EVALUACIÓN NUTRICIONAL					
Edad	Peso			Talla	
SEGMENTAL BIA					
	Masa Magra (Kg)	% Masa Magra	Masa Grasa (Kg)	% Masa Grasa	Ángulo de fase
Brazo Izquierdo					
Brazo Derecho					
Pierna Izquierda					
Pierna Derecha					
Torso					
Androide					
Ginecoide					
Total					
R		R/H		Cuadrante	
Xc		Xc/H		Elipse	
Ángulo de fase					
Dx. nutricional BIVA					
DEXA					
	Masa Grasa (Kg)	% Masa Grasa	Masa magra (Kg)	Masa Total	
Brazo Izquierdo					
Brazo Derecho					
Pierna Izquierda					
Pierna Derecha					
Torso					
Cabeza					



Androide				
Ginecoide				
Total				

CHILD	
Ascitis	
EH	
Albúmina	
BT	
INR	
Total	[ ] [ ]

MELD	
Creatinina	
BT	
INR	
Na	
MELD	
MELD Na	

FUNCIÓN HEPÁTICA	Fecha:
BT	
BD	
BI	
ALT	
AST	
FA	
Proteínas	
Albúmina	
Globulinas	

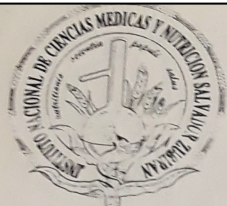
CITOLOGÍA HEMÁTICA	Fecha:
Leucocitos	
Eritrocitos	
Hemoglobina	
Hematocrito	
Plaquetas	
Linfocitos	

QUÍMICA SANGUÍNEA	Fecha:
Glucosa	
Nitrógeno ureico	
Urea	
Creatinina	
Ácido úrico	

ELECTROLITOS	Fecha:
Sodio	
Potasio	
Cloro	
CO2	

COAGULACIÓN	Fecha:
TP paciente	
INR	
TTP paciente	

### 18.3 CARTA DE APROBACIÓN DE COMITÉ DE ÉTICA DEL INCMNSZ



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 12 DE SEPTIEMBRE DE 2018

NO. OFICIO MCONTROL-1222/2018

REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

**DRA. ASTRID RUIZ MARGAIN**  
DEPTO. DE GASTROENTEROLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
AV. VASCO DE QUIROGA NO. 15  
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI  
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080  
**P R E S E N T E**

Por este medio, nos permitimos informarle que el **Comité de Investigación**, así como el **Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**, han revisado y aprobado el **Protocolo de Investigación Clínica**, titulado:

**"VALIDACIÓN DE LA IMPEDANCIA SEGMENTARIA PARA EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA"**  
VERSIÓN SEPTIEMBRE 2018  
REF. 2595

Así mismo se revisó y aprobó la siguiente documentación:

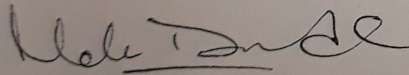
☛ **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO, SEGUNDA VERSIÓN. 31/08/2018**

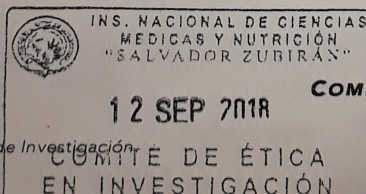
La vigencia de la aprobación termina el día 12 de septiembre de 2019. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.


POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CIERRE O TERMINACIÓN.

Sin más por el momento quedamos de usted.

ATENTAMENTE,

  
**DRA. MARTA M. DURAND CARBAJAL**  
SECRETARIA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



  
**DR. ARTURO GALINDO FRAGA**  
PRESIDENTE  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

venida Vasco de  
uiroga No. 15  
lonia Belisario  
omínguez Sección XVI  
elegación Tlalpan  
digo Postal 14080  
c.p. Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación  
CAAS/AGF/MRG

## 18.4 CONSENTIMIENTO INFORMADO

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

#### VALIDACIÓN DE LA IMPEDANCIA SEGMENTARIA PARA LA EVALUACIÓN NUTRICIONAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA.

(SEGUNDA VERSIÓN. 31/08/2018)

**Investigador principal:** Dra. Astrid Ruiz Margáin.

**Dirección del investigador:** Vasco de Quiroga 15 sección XVI Tlalpan DF.

**Teléfono de contacto del investigador (Emergencias 24 hrs.):** 55 3137 5051

**Investigadores participantes:** Dr. Ricardo U. Macías Rodríguez, Dr. Carlos A. Aguilar Salinas, Dra. Magdalena del Rocío Sevilla González, Mtra. Donaji Gómez Velasco, LN. Berenice M. Román Calleja, PLN. Ana Monserrat Montaña Duclaud, PLN. Daniela Campuzano Guerrero, PLN. Melva Lorena Weber Sangri.

**Nombre del patrocinador del estudio:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Dirección del patrocinador:** Vasco de Quiroga 15 sección XVI Tlalpan DF.

**Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación:** 2ª versión, 31/08/2018

### INTRODUCCIÓN:

Este documento es una invitación a participar en un estudio de investigación del Instituto. Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento; pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar o no como sujeto de investigación en este proyecto. El investigador le debe explicar ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y **usted tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decidir si acepta participar**. Cualquiera que sea su decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los posibles riesgos y beneficios a su salud al participar. Este documento le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final, una vez leída y entendida esta información, se le invitará a que forme parte del proyecto y si usted acepta, sin ninguna presión, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki, y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Al final de la explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad del tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

**Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.**

## **INVITACION A PARTICIPAR COMO SUJETO DE INVESTIGACION Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

Estimado(a) Sr(a).

---

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), a través del grupo de investigación, le invitan a participar como sujeto de investigación en este estudio que tiene como objetivo: evaluar el estado nutricional en pacientes que padecen cirrosis hepática. La evaluación será realizada con dos pruebas llamadas impedancia segmentaria y DXA (siglas derivadas de: absorciometría dual de rayos X), después de la evaluación usted recibirá información sobre los resultados obtenidos y recibirá recomendaciones nutricionales de acuerdo a los mismos.

La duración total del estudio es: 1 sola visita (1 día).

Su participación en el estudio tendrá una duración de: 45 minutos.

El número aproximado de participantes será: 241 pacientes. Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: padece cirrosis hepática, es mayor a 18 años y menor a 70 años.

## **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

Su participación en el estudio consiste en asistir a una sola visita programada con una duración aproximada de 30-45 minutos en la Unidad de Investigación para Enfermedades Metabólicas UIEM de este Instituto, para dicha cita se requiere un ayuno de 4-6 horas, incluyendo líquidos, excepto el necesario para la toma de medicamentos. Se recomienda el uso de ropa cómoda y no portar accesorios de metal.

Los procedimientos del estudio incluyen la evaluación del estado nutricional mediante el método de impedancia segmentaria y absorciometría dual de rayos X (DXA), la cuál es un método validado y eficaz en pacientes con cirrosis hepática.

Además se le pedirá su autorización para una toma de muestra de sangre venosa. La finalidad de dicha muestra es evaluar biomarcadores de inflamación (IL-6, IL-8), para poder realizar un diagnóstico nutricional preciso, dado que los parámetros bioquímicos utilizados rutinariamente no se consideran apropiados ya que se encuentran alterados debido a su enfermedad de base. Los marcadores de inflamación no se evalúan de manera rutinaria, por lo que es necesario realizar la toma de muestra sanguínea durante esta evaluación con el fin de ofrecer un diagnóstico confiable.

Ninguno de estos procedimientos representa un costo para usted, todo será cubierto por los investigadores del estudio.

Las responsabilidades de los participantes incluyen: asistir puntualmente a la cita agendada con un ayuno de 4-6 horas con disposición de al menos 45 minutos.

## **RIESGOS E INCONVENIENTES**

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación.

Existe un riesgo derivado de la toma de muestra sanguínea como posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra sanguínea está entrenado para ello, lo que minimiza los riesgos de complicaciones.

No existe ningún riesgo al realizar impedancia segmentaria: es un método no invasivo para medir la composición corporal que consiste en recostarse boca arriba en una camilla y el investigador va a pegar 2 electrodos en cada mano y dos en cada pie, a través de estos electrodos se hace pasar una corriente eléctrica muy baja que no será percibida por usted, por lo que no causa dolor ni causa molestias. Los electrodos permanecerán pegados máximo 5 minutos y serán retirados con ayuda de alcohol para evitar dolor.

La evaluación mediante DXA tampoco implica ninguna clase de dolor ni molestia. Se le pedirá que se recueste en la camilla del equipo y cuando se vaya a tomar la imagen de rayos X se le pedirá que aguante la respiración por unos segundos para que la imagen no salga borrosa. Este estudio tendrá una duración máxima de 30 minutos. Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por



tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

### **BENEFICIOS POTENCIALES**

Al finalizar la evaluación usted podrá conocer su estado nutricional y recibirá información en relación a las recomendaciones dietéticas que se han documentado como benéficas en pacientes con cirrosis hepática.

Este estudio no está diseñado para beneficiarle directamente. Sin embargo, gracias a su participación altruista, su comunidad se puede beneficiar significativamente al encontrar nuevas formas de evaluar el estado nutricional con maniobras relativamente sencillas en pacientes con cirrosis hepática.

### **CONSIDERACIONES ECONÓMICAS**

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno.

### **COMPENSACION**

Si sufre lesiones como resultado de su participación en este estudio, nosotros le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera. No contamos con presupuesto para financiar compensaciones por lesiones. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño.

### **ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:**

Su participación es voluntaria. Por lo que usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de decidir no participar, usted seguirá recibiendo el tratamiento habitual para su enfermedad.

### **POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:**

Los resultados o materiales obtenidos en el estudio serán propiedad del INCMNSZ. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Instituto o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero por el mismo.

### **ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:**

Usted puede solicitar los resultados de su evaluación nutricional y de las conclusiones del estudio a la Dra. Astrid Ruiz Margáin del INCMNSZ (tel: 54870900 ext 2711). La investigación es un proceso largo y complejo por lo que obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

### **PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:**

Recuerde que su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, tanto su relación habitual con el INCMNSZ como su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho no se verán afectados. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el INCMNSZ. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

Los investigadores del estudio pueden excluirlo del estudio si no se tiene su información completa.

El estudio puede ser terminado en forma prematura si el comité de ética así lo decide. Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son regidos bajo lineamientos institucionales, usted no tendrá que realizar trámite alguno y deberá acudir sus consultas habituales sin restricción alguna.

### **CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN**

Su nombre no será usado en ninguno de los reporte públicos del estudio. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y serán codificadas con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de Ética.

Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 5 años.

Los códigos que identifican su muestra estarán sólo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Sólo los investigadores tendrán acceso a ellos. El personal del estudio (monitores o auditores) podrá tener acceso a la información de los participantes.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

El Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ aprobó la realización de este estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética en Investigación para decidir la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

#### ***IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:***

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con la Dra. Astrid Ruiz Margáin en el INCMNSZ (teléfono: 54870900 ext 2711).

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Dra. Astrid Ruiz Margáin/ Dr. Ricardo Macías Rodríguez/Dr. Carlos A. Aguilar Salinas/Dra. Magdalena del Rocío Sevilla González/Mtra. Donaji Gómez Velasco/ LN. Berenice M. Román Calleja / PLN. Ana Monserrat Montaña Duclaud / PLN. Daniela Campuzano Guerrero / PLN. Melva Lorena Weber Sangri en el INCMNSZ (teléfono: 54870900 ext 2711).

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ: Dr. Arturo Galindo Fraga (teléfono: 54870900 ext. 6101).

#### ***DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO***

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (muestra sanguínea) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.



Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas:

	<b>SÍ</b> (marque por favor)	<b>NO</b> (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido el formato de consentimiento informado, en su lengua materna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a sus representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en donde se pueda considerar al fármaco en estudio para la aprobación de su comercialización?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Declaración del paciente:** Yo,

\_\_\_\_\_ declaro que es mi decisión participar como sujeto de investigación clínica en el estudio. Mi participación es voluntaria.

Se me ha informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica ni en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en este estudio. También puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si así los solicito.

Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con la Dra. Astrid Ruiz Margáin, Dr. Ricardo U. Macías Rodríguez, Dr. Carlos A. Aguilar Salinas, Dra. Magdalena del Rocío Sevilla González, Mtra. Donaji Gómez Velasco, LN. Berenice M. Román Calleja, PLN. Ana Monserrat Montaña Duclaud, PLN. Daniela Campuzano Guerrero, PLN. Melva Lorena Weber Sangri, tel. 54870900 ext 2711.

Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible.

He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Tengo claro que en caso de tener preguntas sobre mis derechos como sujeto de investigación clínica en este estudio, problemas, preocupaciones o dudas, y deseo obtener información adicional, o bien, hacer comentarios sobre el desarrollo del estudio, tengo la libertad de hablar con el presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ: Dr. Arturo Galindo Fraga (teléfono: 54870900 ext. 6101).

\_\_\_\_\_  
Nombre del Participante                      Firma del / de la Participante                      Fecha

\_\_\_\_\_  
Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir.

\_\_\_\_\_  
Nombre del representante legal                      Firma del representante legal                      Fecha  
(si aplica)

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador                      Firma del Investigador                      Fecha  
que explicó el documento

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 1    Firma del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Fecha                      Relación con el participante:

Dirección:

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 2    Firma del Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Fecha                      Relación con el participante:

Dirección:

\_\_\_\_\_  
Lugar y Fecha:

**(El presente documento es original y consta de 8 páginas).**