



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

**“ASOCIACIÓN ENTRE PARÁMETROS
ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS Y DE
BIOIMPEDANCIOMETRÍA CON LA MASA LIBRE DE GRASA
EVALUADA POR DEXA EN PACIENTES CANDIDATOS A
TRASPLANTE HEPÁTICO”**

CONSTANZA OJEDA HIGUERAS

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN CIENCIAS MÉDICAS
MENCIÓN NUTRICIÓN**

**Prof. Dr. Fernando Carrasco
Director de Tesis**

**Dra. Karin Papapietro
Co-Director de Tesis**

Año 2011

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE POSTGRADO

INFORME DE APROBACION DE TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magíster presentada por la candidata

CONSTANZA OJEDA HIGUERAS

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magíster en Ciencias Médicas con mención en Nutrición en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 13 de Enero del 2011.

Prof. Dr. Fernando Carrasco N.

Director de Tesis

Departamento de Nutrición Universidad de Chile

Dra. Karin Papapietro V.

Co-Director de Tesis

Hospital Clínico Universidad de Chile

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Dra. Eliana Reyes

Dra. Sandra Hirsch

Dr. Danny Oksenberg

Dra. Patricia Bustos

Presidente Comisión

*El esfuerzo y la dedicación que he
puesto en esta tesis, va con mucho cariño a
mis padres, marido y hermanas, cuyo afecto
y comprensión fueron fundamentales para
concreción de este proyecto*

Agradezco al Dr. Fernando Carrasco y al T.M. Jorge Inostroza por su ayuda y apoyo, así como también a todos los voluntarios que participaron en esta investigación.

INDICE

	Nº página
Resumen	7
Abstract	8
Introducción	9
Marco teórico	11
Hipótesis	22
Objetivos	23
Material y métodos	24
Análisis estadístico	28
Resultados	29
Discusión	33
Conclusiones	37
Anexo 1: tablas	38
Anexo 2: consentimiento informado	50
Bibliografía	52

RESUMEN

La desnutrición calórico proteica está presente hasta en el 100% de los pacientes candidatos a trasplante hepático. En ellos existe dificultad para interpretar los métodos de evaluación nutricional debido a la presencia de ascitis o edema. Otros métodos de evaluación como la impedanciometría bioeléctrica (BIA), que permite medir el ángulo de fase (AF) y masa celular corporal (MCC), y la absorciometría dual de rayos X (DEXA) que mide la masa libre de grasa (MLG), podrían ser utilizados en estos pacientes. El objetivo de este estudio fue analizar, en pacientes candidatos a trasplante hepático, la correlación entre parámetros antropométricos, bioquímicos y la masa libre de grasa medida por DEXA con el ángulo de fase y la masa celular corporal obtenidos por BIA además de observar si existían diferencias en estos parámetros de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh, puntuación MELD y grado de ascitis. Se efectuó un estudio analítico transversal en 40 voluntarios (27 mujeres y 13 hombres, edad promedio $54,6 \pm 10$ años). Se realizó BIA, DEXA, medición de perímetro muscular braquial (PMB), registro de niveles de albúmina y en un subgrupo de pacientes se estimó el peso mediante altura rodilla. La MCC tuvo una correlación positiva ($p < 0,05$) con la masa libre de grasa medida por DEXA, PMB y peso estimado. AF no se correlacionó con ningún parámetro. En el análisis por grupos, los pacientes clasificados Child A tuvieron valores de AF mayores que los Child B y los Child C ($p < 0,05$); en la puntuación MELD los pacientes del tercil mayor presentaron los valores más bajos ($p < 0,05$). Para las otras variables analizadas no hubo diferencia entre los grupos. Cuando se clasificó a los pacientes de acuerdo al grado de ascitis no hubo diferencias entre las variables analizadas, sin embargo, al ajustarlas por sexo, edad, IMC y ascitis, si hubo diferencia significativa en la MLG de los pacientes sin ascitis y los pacientes con ascitis leve pero no con los con ascitis moderada; el AF no fue afectado y la MCC sólo fue afectada por el peso pero no hubo diferencia significativa entre los grupos. Dado la asociación entre AF, la clasificación Child y puntuación MELD, el AF podría contribuir como indicador pronóstico del post operatorio. La MLG medida por DEXA no es un buen parámetro que discrimine gravedad entre grupos de Child y MELD y no es un buen indicador de la masa metabólicamente activa del organismo en este grupo de pacientes.

ABSTRACT

Protein calorie malnutrition is present in up to 100% of patients eligible for liver transplantation. In these patients is difficult to interpret nutritional assessment methods due to the presence of ascites or edema. However another evaluations methods might be used as bioelectrical impedance (BIA) where phase angle (PA) and body cell mass (BCM) are measured, and dual X-ray absorptiometry (DEXA) in which fat-free mass (FFM) is measured. The aim of this study was to analyze, in liver transplantation candidates, the correlation between anthropometric, biochemical parameters and fat-free mass measured by DEXA with the phase angle and body cell mass obtained by BIA also see if there were differences in these parameters according to the Child-Pugh classification, MELD score and degree of ascites. We developed a cross-sectional study in 40 volunteers (27 women and 13 men, average age 54.6 ± 10 years). We performed BIA, DEXA, measurement of arm muscle circumference (AMC), serum albumin record and, in a subgroup of patients, was estimated weight through knee height. The BCM had a positive correlation ($p < 0.05$) with fat-free mass measured by DEXA, AMC and estimated weight. PA did not correlate with any parameters. In the group analysis, patients classified Child A had higher PA values than Child B and Child C ($p < 0.05$). MELD score in the highest tertile had the lowest values ($p < 0.05$). The other variables analyzed did not differ between groups. There was no difference when patients were classified according to the degree of ascites, however, to adjust the variables by sex, BMI and ascites there were significant differences in FFM between patients without ascites and patients with mild ascites but not with moderate ascites. PA was not affected when adjusted for these variables and BCM was only affected by weight but no significant difference among the three groups. Given the association between AF and Child classification and MELD score, the AF could contribute as a prognostic indicator of postoperative period. FFM measured by DEXA is not a good parameter to discriminate severity between Child and MELD groups and is not a good indicator of metabolically active body mass in this group of patients.

INTRODUCCIÓN

El hígado es un órgano central en el metabolismo humano. Sus principales funciones son la síntesis de proteínas plasmáticas, excreción de bilis, metabolismo de toxinas y control de la transferencia de nutrientes entre los compartimientos corporales durante los estados de ayuno y post absortivo (1).

La desnutrición moderada a grave es un antecedente común en pacientes con hepatopatía avanzada y se observa hasta en el 100% de aquellos en lista de espera para trasplante hepático (1).

La prevalencia de desnutrición leve a moderada en pacientes hospitalizados alcanza un 50.2%. En Chile la prevalencia global de desnutrición en hospitalizados es de un 37% y de 4.6% para desnutridos severos (2). La alteración nutricional es proporcional a la pérdida de masa celular. Lo anterior es extremadamente importante considerando que la desnutrición ejerce un profundo impacto negativo en el pronóstico de los pacientes debido a que aumenta el riesgo de complicaciones al interferir prácticamente con la función de casi todos los órganos del cuerpo. Como consecuencia de la desnutrición disminuye la capacidad de cicatrización, la capacidad funcional, se altera la función inmunológica por la atrofia de órganos linfoides y por deficiencia de micronutrientes, aumenta la morbimortalidad y el período de hospitalización de los enfermos (3-4).

Los problemas nutricionales afectan negativamente a muchos pacientes candidatos a trasplante y si bien existen muchos factores que afectan el desenlace el único que puede ser realmente reversible, con un adecuado soporte, es el estado nutricional.

Generalmente no se realiza una adecuada evaluación nutricional a los pacientes candidatos a trasplante hepático. La evaluación global subjetiva (EGS) podría ser un buen predictor del resultado post trasplante. Los pacientes que, de acuerdo a la evaluación, se encuentran gravemente desnutridos requieren más transfusiones de sangre y tienen hospitalizaciones más prolongadas (5, 6).

Los parámetros objetivos de evaluación pueden verse afectados por la presencia de ascitis y edema por lo cual es importante analizar otros procedimientos simples, pero

de mayor confiabilidad, que puedan ser utilizados en la práctica clínica habitual. En general la valoración nutricional subjetiva y objetiva presentan baja especificidad por lo que es relevante evaluar algunos parámetros de la composición corporal como la masa libre de grasa (MLG) y la masa celular corporal (MCC). Métodos tradicionales que estiman la composición corporal mediante 2 compartimentos (masa grasa y masa libre de grasa), pueden ser imprecisos debido a los cambios en la hidratación de la masa libre de grasa por lo que su uso se ha descartado en pacientes con daño hepático crónico y se han propuesto otros métodos de evaluación como la impedanciometría bioeléctrica (BIA).

BIA es un método de evaluación de composición corporal simple, rápido e inocuo que permite medir varios parámetros entre los cuales se encuentran el ángulo de fase (relación entre reactancia y resistencia del organismo ante el paso de una corriente eléctrica de muy baja intensidad) y masa celular corporal (MCC), que es el componente metabólicamente activo de la masa libre de grasa (7,8). De esta manera BIA tiene la ventaja de aportar dos parámetros objetivos (MCC y ángulo de fase) que pueden ser buenos predictores de la evolución de los pacientes candidatos a trasplante hepático. La valoración nutricional subjetiva es útil en el pronóstico de estos pacientes permitiendo detectar compromiso nutricional pero presenta fuentes de error a nivel de observador y por dificultades inherentes al paciente.

Para el análisis de composición corporal se ha incrementado el uso de la absorción dual de rayos x (DEXA) que permite diferenciar entre masa mineral ósea, masa grasa y masa libre de grasa en tejidos blandos por lo cual podría aportar mayor exactitud que BIA, sin embargo, existe controversia sobre su uso en pacientes que presentan ascitis (9,10,11)

En este trabajo se analizará la correlación entre los dos parámetros mencionados obtenidos por BIA, la masa libre de grasa obtenida mediante DEXA, parámetros antropométricos (perímetro muscular braquial) y bioquímicos (albúmina).

MARCO TEÓRICO

Daño hepático y trasplante

Las enfermedades hepáticas en Chile determinan una proporción importante de la mortalidad general. Particularmente la tasa de mortalidad por cirrosis es una de las más altas del mundo especialmente entre los 45 y 59 años de edad. En Chile cada año fallecen aproximadamente cuatro mil personas por enfermedades hepáticas, representando un 5% del total de muertes. La cirrosis hepática es la tercera causa de muerte en el país, luego de las enfermedades isquémicas del corazón y cerebrovasculares (12,13, 14).

Es importante destacar entre las alteraciones hepáticas a las enfermedades hepáticas crónicas y a la falla hepática fulminante que son las principales causas de insuficiencia hepática con indicación de trasplante, sin embargo en este trabajo se analizarán sólo pacientes con daño hepático crónico debido a que los pacientes con falla hepática fulminante generalmente se encuentran hospitalizados en unidades de cuidados intensivos y no pueden ser evaluados en forma ambulatoria.

Para evaluar la magnitud de la insuficiencia hepática se utiliza la clasificación de Child-Pugh (tabla 1) (14). Recientemente se ha desarrollado otro modelo de evaluación para predecir sobrevida: MELD (Model for End-Stage Liver Disease) que se ha adoptado para seleccionar a los pacientes que están en lista de espera de trasplante hepático (tabla 2) (14,15).

El trasplante hepático está siendo cada vez mas utilizado en el tratamiento de pacientes con daño hepático en estado terminal. En general, está indicado en pacientes con encefalopatía hepática, ascitis refractaria a tratamiento, peritonitis bacteriana espontánea recuperada y síndrome hepatorenal (patologías relacionadas con menor sobrevida) (16).

El trasplante hepático consiste en la sustitución del hígado original (nativo) enfermo por un órgano normal (aloinjerto). La estrategia más avanzada y la preferida es el trasplante ortotópico en que se extrae el órgano original y se coloca el órgano donado en el mismo sitio anatómico (17).

En las últimas décadas los resultados del trasplante hepático han mejorado significativamente logrando una sobrevida de de 90% a un año y 80% a cinco años de seguimiento (14). La sobrevida se relaciona con la gravedad de la enfermedad hepática que presenta el paciente.

Actualmente en Chile existen siete Centros de Trasplante. En el año 2007 se realizaron 75 trasplantes hepáticos ortotópicos (THO) con donante cadáver, alcanzando una tasa aproximada de 5 THO/millón de habitantes. La tasa de donantes de órganos sólidos ha aumentado discretamente en los últimos años: de 7,7 por millón de habitantes en 1998 a 10 por millón de habitantes en el año 2006 (14).

El trasplante hepático ortotópico, tanto en enfermedades hepáticas crónicas como en la falla hepática fulminante, tiene como objetivo prolongar la sobrevida del paciente con una buena calidad de vida.

Las principales causas de THO en el mundo son la cirrosis hepática (de diferente etiología), el hepatocarcinoma y la falla hepática fulminante (FHF) (tabla 3) (14,18). En nuestro medio, las causas más frecuentes, en adultos, son la cirrosis por virus C, alcohólica, FHF y cirrosis biliar primaria (tabla 4) (19). Aproximadamente uno de cada 5 pacientes que acceden a trasplante están infectados por virus hepatitis C (20,21).

Las principales contraindicaciones para el trasplante hepático se han acotado en los últimos años e incluyen la presencia de comorbilidad grave (cardíaca y pulmonar), sepsis, SIDA y neoplasias extrahepáticas (tabla 5) (14,22).

Desnutrición y evaluación del estado nutricional

La prevalencia de desnutrición en pacientes con enfermedad hepática crónica varía entre 10 y 100 % dependiendo de la etiología y el estado de la enfermedad. En nuestro país se ha estimado un 100% de prevalencia de desnutrición en pacientes cirróticos alcohólicos hospitalizados y un 80% en pacientes no hospitalizados. En estados unidos, entre los años 1988 y 2004, hubo una tasa de egresos hospitalarios con diagnóstico de cirrosis alcohólica de 13.7 por 100000 habitantes (23,24).

En un estudio realizado en 300 pacientes con diagnóstico de cirrosis, Carvalho y cols. encontraron algún grado de desnutrición calórico proteica (DCP) en un 75,3% de los pacientes estudiados y un 38,3% de DCP moderada-severa (25).

La presencia de DCP obedece a múltiples factores concomitantes como la disminución del apetito, disgeusia, saciedad precoz y náuseas (26).

Además existe un aumento de la demanda energética. Se ha estudiado, en pacientes cirróticos, que su gasto energético en reposo puede llegar a ser un 120% del esperado (27).

Está demostrado que la desnutrición calórico proteica es un factor de riesgo de muerte independiente en pacientes con enfermedad hepática crónica contribuyendo al desarrollo de encefalopatía hepática, ascitis e infecciones.

La mayoría de los pacientes que se encuentran en la lista de trasplante tienen desnutrición calórico- proteica que debe ser detectada y tratada ya que contribuye a una mayor morbimortalidad post operatoria. Se ha demostrado que pacientes trasplantados que tienen menor masa celular corporal (menos del 35% de su peso corporal) tienen menor sobrevida post trasplante (26, 27, 28, 31).

Existe una relación entre la desnutrición calórico-proteica y la función hepática evaluada con la puntuación de Child-Pugh. Se ha demostrado que un 21% de los pacientes Child A tienen desnutrición calórico proteica en cambio los pacientes Child B y C tienen un 52 y 58% de prevalencia respectivamente (25).

Valoración nutricional objetiva y subjetiva

La valoración objetiva del estado nutricional en pacientes con enfermedades hepáticas es difícil con los métodos tradicionales debido a que hay muchas variables que se afectan por las hepatopatías a consecuencia de lo cual se dificulta su análisis (29,30). Los marcadores convencionales del estado nutricional como el peso y la concentración de albúmina sérica están influenciados por factores no nutricionales (ascitis, extensión de lesión hepática, insuficiencia renal). Un análisis basado en los criterios clínicos y estándares antropométricos, como el perímetro muscular braquial, puede determinar con mayor precisión el estado nutricional que los parámetros bioquímicos individuales (30,31).

Por lo anterior no existe un estándar de oro para la valoración clínica del estado nutricional. El peso puede alterarse por la ascitis y el edema periférico. Las mediciones antropométricas, como las de los pliegues cutáneos, tienen múltiples fuentes de error (intra e Inter-observador, calibración del equipo y dificultades inherentes al paciente). Aún logrando una medición confiable de los pliegues cutáneos, existen dudas de que reflejen en forma exacta la grasa corporal total del individuo. Sin embargo, algunos estudios han mostrado que el perímetro muscular braquial es un predictor de mortalidad en cirrosis avanzada y al combinarse con la clasificación de Child mejora la precisión de ésta última. Las guías de la ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) del año 2006, recomiendan un método práctico y sencillo para detectar a pacientes desnutridos mediante antropometría y evaluación global subjetiva. Consideran que algunos parámetros antropométricos como el perímetro muscular braquial y el pliegue tricipital no se ven afectados por la presencia de ascitis o edema periférico, pero las mediciones debieran ser realizadas por operadores instruidos para minimizar los errores intra e inter observador (32).

El índice creatinina talla es afectado por la función renal, desnutrición, envejecimiento, disminución de la masa corporal y consumo de proteínas. La creatinina es un producto terminal del metabolismo de la creatina, la cual es sintetizada por el hígado, por tanto la hepatopatía grave altera su síntesis.

Los niveles plasmáticos de proteínas utilizadas para evaluar el estado nutricional proteico visceral están afectados tanto por el estado de hidratación como por la disminución en la síntesis hepática.

En cuanto a la valoración global subjetiva, es importante destacar que la cirrosis hepática causa disfunción en múltiples órganos incluyendo el músculo y el tejido adiposo que son elementos a considerar. Sin embargo, un estudio publicado por Stephenson y cols. demostró que la valoración global subjetiva podría ser un buen predictor del resultado post trasplante hepático (33).

Esta evaluación incluye antecedentes nutricionales del paciente, exploración física (emaciación muscular, reservas de grasa, ascitis, edema), trastornos existentes y capacidad funcional. De acuerdo a lo anterior se realiza una calificación nutricional: bien nutrido, moderadamente desnutrido o con sospecha de desnutrición, o gravemente desnutrido (34,35).

Por lo expuesto, en los pacientes con daño hepático crónico podría ser de utilidad la inclusión de parámetros de evaluación de composición corporal, como la masa celular corporal, masa libre de grasa y ángulo de fase, que constituyan un aporte en la evaluación nutricional y pronóstico de los pacientes candidatos a trasplante.

Evaluación de composición corporal

Existen diferentes métodos para evaluar la composición corporal en individuos adultos. Se pueden clasificar en métodos directos como el análisis químico de cadáver y el análisis de activación de neutrones in vivo; métodos indirectos como conteo de K40, absorción dual de rayos X (DEXA), tomografía axial computarizada (TAC), resonancia nuclear magnética (RNM) y métodos doblemente indirectos como el índice de masa corporal (IMC), pliegues cutáneos e impedancia bioeléctrica (BIA). Los métodos señalados clasifican y dividen al organismo en diferentes compartimentos en base a modelos, los cuales se pueden medir a través de modelos de 2, 3 o 4 compartimentos: 2 compartimentos (masa grasa y masa libre de grasa), 3 compartimentos (masa grasa, masa libre de grasa no ósea y masa libre de grasa ósea dependiendo de la técnica utilizada) y 4 compartimentos (masa grasa, proteína, agua corporal y contenido mineral óseo) (36).

Masa libre de grasa (MLG) y masa celular corporal (MCC)

La masa libre de grasa representa la masa corporal que es metabólicamente activa y que tiene energía intercambiable.

La masa libre de grasa está constituida por la suma de la masa extracelular y la masa celular corporal (MCC). La masa extracelular está definida como la masa libre de grasa que está afuera de la célula con un componente líquido (plasma, fluido extracelular) y sólido (esqueleto, cartílago, tendones) que son componentes que están involucrados en procesos de transporte y soporte pero que no son metabólicamente activos (37).

Para medir la masa libre de grasa puede utilizarse la absorción dual de rayos x (DEXA) que se detallará más adelante.

Tan importante como la evaluación de la masa libre de grasa es la evaluación de la masa celular corporal (MCC) ya que ésta se modifica en forma independiente de la masa extracelular. La MCC se define como la MLG sin el contenido mineral óseo ni el agua extracelular. Es el componente metabólicamente más activo del cuerpo humano cuyas principales fracciones son los componentes celulares de músculos y vísceras. La disminución de MCC está relacionada con la inmovilización, patologías y la edad avanzada debido principalmente a la pérdida de masa muscular por lo cual una adecuada evaluación de MCC tiene una considerable relevancia clínica.

Para determinar la MCC se ha utilizado la medición de K40 como método de referencia pero se trata de una técnica costosa y sofisticada. Mediante la impedanciometría bioeléctrica (BIA), que es una técnica simple, se puede estimar la MCC (7).

Bioimpedanciometría

La impedanciometría bioeléctrica es la medición de la resistencia del cuerpo a la conducción de una corriente eléctrica alterna de baja intensidad, la cual se basa en la capacidad que tiene el organismo para conducir una corriente eléctrica y en la relación entre el volumen del conductor, es decir el volumen del cuerpo, la longitud del conductor, que sería la estatura del individuo y la impedancia. La impedancia refleja la oposición del flujo de una corriente eléctrica de baja frecuencia a través del cuerpo y es inversamente proporcional al contenido de agua corporal; por tanto a mayor agua corporal y masa magra, la impedancia es menor. La impedancia está compuesta por dos vectores la resistencia (R) y la reactancia (Xc). Numéricamente es la raíz cuadrada de la suma del cuadrado de la resistencia y el cuadrado de la reactancia. La resistencia y la reactancia dependen del contenido de agua y de la conducción iónica del organismo. Es así como los tejidos que contienen agua son los mayores conductores de la corriente eléctrica, debido a su alto contenido de electrolitos en solución; mientras que la grasa y el hueso son malos conductores. La resistencia de un material conductor homogéneo es proporcional a su longitud e

inversamente proporcional a su sección. Los segmentos corporales se consideran como cilindros conductores y a pesar de que el cuerpo no es un cilindro uniforme y su conductividad no es constante, es posible establecer una relación empírica entre el cociente de impedancia ($\text{estatura}^2/R$) y el volumen, el que contiene electrolitos que conducen la corriente eléctrica a través del cuerpo, lo cual se traduce en una relación entre la masa libre de grasa (considerando que contiene un 73% de agua en promedio) y la $\text{estatura}^2/R$ a partir de la cual se deducen fórmulas que permiten estimar la composición corporal (7,8). En los pacientes con ascitis la geometría del tronco está alterada lo cual puede llevar a errores en las mediciones (38). Pese a lo anterior, algunos estudios del grupo de Soros y col. han demostrado que incluso la presencia de varios litros de ascitis tiene efectos menores en los resultados obtenidos por BIA debido a que el tronco contribuye con no más del 11% de la resistencia corporal total (39,40).

Existen dos tipos de impedanciometría: la de frecuencia única y la multifrecuencia, esta última permite además estimar el agua intra y extracelular como componentes separados, sin embargo se ha visto que la utilidad de la multifrecuencia no difiere de la monofrecuencia en cuanto a la predicción de la composición corporal (41). El procedimiento de análisis de la composición corporal por BIA se realiza mediante la aplicación de una corriente alterna de baja intensidad (entre 500 y 800 μ A, según fabricante y modelo). En los equipos de monofrecuencia ésta es usualmente 50 kHz. La corriente eléctrica es imperceptible y se aplica al cuerpo del individuo, usando cuatro electrodos: dos en la muñeca y dos en el tobillo del mismo lado.

Las mediciones de impedancia bioeléctrica son influenciadas por distintos factores como el estado de hidratación del individuo, temperatura corporal, ingesta reciente de alimentos o bebidas, posición adecuada del cuerpo y localización de los electrodos.

A partir de la reactancia y otras variables asociadas BIA puede estimar la MCC por medio de ecuaciones que han sido validadas, contra el estándar de oro conteo de K40, para diferentes equipos (7):

$$\text{MCC: } 1.898 \text{ Ht}^2/\text{X50}-0.051\text{peso}+4.180 \text{ sexo}+15.496$$

- X50: reactancia a 50 kHz, Ht: talla

Ángulo de fase:

Es un indicador basado en la resistencia y reactancia obtenidas de BIA y sería un indicador el estado de “salud” de la membrana celular, siendo así un método de evaluación funcional. El ángulo de fase se calcula de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\text{AF} = \text{Arco-tangente reactancia/resistencia} \times 180^\circ/\pi \quad (42)$$

El significado biológico del AF aún no es completamente comprendido pero ha sido interpretado como un indicador de integridad de membranas y distribución de agua entre los espacios intra y extra celular (43), también se utiliza para predecir masa celular corporal, por ésta razón se ha empleado como indicador nutricional en niños y adultos. El AF puede variar entre 0° Y 90° (0° circuitos solamente de resistencia, 90° circuitos solamente capacitivos). La medida del AF para una persona sana varía entre 5.3° y 10° , dependiendo del sexo, edad y condición física, entre otras variables. AF menores (bajas reactancias) se correlacionan con muerte celular o alteraciones severas a nivel de la membrana celular, AF mayores, se correlacionan con mayor cantidad de membranas celulares intactas (cantidad y estado funcional) en el cuerpo (42,43).

En un estudio realizado por Barbosa-Silva se estimaron valores de referencia, como promedio y desviaciones estándar poblacionales, para ángulo de fase. Con estos resultados es posible estandarizar valores individuales y hacer comparaciones entre diferentes edades y sexo tanto en clínica como en estudios de población. Se observó que el AF fue significativamente mayor en hombres que en mujeres, en todas las categorías de edad, y que hay una tendencia a la disminución del AF con la edad tanto en hombres como en mujeres (42).

El ángulo de fase, ha sido utilizado como indicador pronóstico y de estatus nutricional en varias enfermedades como en cáncer de mamas, páncreas, colorrectal y VIH (43,45,46). En pacientes con cirrosis hepática se realizó un estudio que demostró que AF iguales o menores de 5.4° se relacionaban con periodos de sobrevida menores en comparación a pacientes con valores mayores y AF menores de 4.4° se asociaban con períodos de sobrevida incluso menores (44)

Absorciometría dual de rayos X (DEXA)

Ésta técnica de análisis de composición corporal utiliza dos haces de rayos X de diferente energía. Cuando los tejidos del organismo son atravesados por un haz de fotones procedente de una fuente radiactiva, o bien por un haz de rayos X, la intensidad de dicho haz, al ser detectado en el lado opuesto al que penetró, disminuye debido a las interacciones físicas que ocurren a su paso, lo cual va a depender del espesor, la densidad y la composición química del material atravesado; proceso conocido como fenómeno de atenuación. Los haces son atenuados de diferente forma por los tejidos mineral, masa magra no ósea y masa grasa, debido a la densidad y composición química de dichos elementos. Cada tejido tiene un coeficiente de atenuación o "R" que se define como el índice entre la atenuación en la intensidad de un haz de fotones de baja energía (40 KeV)/alta energía (70 KeV). A través del análisis de los distintos coeficientes de atenuación de los tejidos, se puede estimar la masa grasa, masa libre de grasa no ósea y contenido mineral óseo.

DEXA es un método de fácil ejecución, menos dependiente del operador que la mayoría de las técnicas de análisis de composición corporal disponibles, no es invasivo, es inocuo ya que la cantidad de radiación empleada es pequeña, siendo aplicable desde preescolares hasta ancianos. Es considerado uno de los métodos de referencia para el análisis de masa libre de grasa y masa grasa. Su desventaja es el alto costo y que existen diferencias entre los software para estimación de tejidos blandos de acuerdo a los diferentes fabricantes de los equipos (47,48).

Strauss y cols. realizaron un estudio en el que concluyen que DEXA sería un buen método para estimar la masa libre de grasa, en pacientes con cirrosis hepática, comparado con un método de 4 compartimientos utilizado como estándar de oro (9). Sin embargo, su uso es controversial debido a que existen estudios que demuestran que cambios en los fluidos presentes en la cavidad peritoneal son interpretados como aumento en la masa libre de grasa y el hecho de que se trate de agua en lugar del componente proteico de la masa libre de grasa tiene gran relevancia clínica. Incluso cuando se combina en un modelo de 4 compartimientos, DEXA y la medición de agua corporal total por dilución de óxido de deuterio no es un método útil de medición de las proteínas corporales (10,11)

Por lo expuesto anteriormente resulta interesante analizar la correlación entre parámetros simples como el AF y masa celular corporal obtenidos por BIA, con la masa libre de grasa obtenida por DEXA. Además es interesante analizar la correlación que tienen los valores de albúmina y perímetro muscular braquial, utilizados usualmente en clínica, con la masa libre de grasa medida por DEXA y los parámetros estimados por BIA.

HIPÓTESIS

La estimación de la masa celular corporal y la medición del ángulo de fase, obtenidos por BIA, constituyen un indicador de gravedad o pronóstico del paciente cirrótico en espera de trasplante hepático y podrían tener una escasa correlación con la masa libre de grasa no ósea medida por absorción dual de rayos X (DEXA), y una correlación aún menor con métodos antropométricos y bioquímicos.

OBJETIVO GENERAL

Analizar en pacientes con daño hepático crónico, candidatos a trasplante hepático, la correlación entre la masa libre de grasa medida por DEXA, parámetros antropométricos y bioquímicos con el ángulo de fase y la masa celular corporal obtenidos por BIA.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar si existe relación entre los parámetros antropométricos y bioquímicos (perímetro muscular braquial, albúmina plasmática) con el ángulo de fase, masa celular corporal, estimados por BIA y la masa libre de grasa medida por DEXA.
2. Observar si existe relación entre parámetros de bioimpedanciometría (ángulo de fase, masa celular corporal) y la masa libre de grasa medida por DEXA
3. Determinar si los parámetros antropométricos, los obtenidos por BIA y la masa libre de grasa medida por DEXA son diferentes de acuerdo a la clasificación Child-Pugh o puntuación obtenida mediante el sistema MELD y grado de ascitis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Se incluyeron en este estudio a los pacientes con diagnóstico de daño hepático crónico que se encontraban en lista de espera para trasplante hepático en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile durante el período de Octubre de 2008 hasta Enero de 2010. Los pacientes fueron medidos (con DEXA y BIA) el mismo día en que estaban citados para evaluación por anestesia. Así mismo se registraron los resultados de los exámenes de laboratorio realizados dentro de los tres meses previos a la medición.

Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes con diagnóstico de Falla Hepática Fulminante debido a que son pacientes extremadamente graves que generalmente se encuentran hospitalizados en unidades de cuidados intensivos por lo cual no pueden ser sometidos a las mediciones que se realizan en forma ambulatoria.

Se solicitó a todos los pacientes participantes la firma de un consentimiento informado, aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, en el que se explicó claramente que los exámenes realizados eran inocuos, no ocasionaban dolor o molestias, no tenían costo para el paciente y además constituían un complemento para su evaluación pre operatoria (anexo2).

Diseño del estudio

Se realizó un estudio analítico transversal que incluyó a pacientes con daño hepático crónico que están en lista de espera para trasplante hepático. En el cálculo del tamaño muestral consideró un coeficiente de correlación de 0,5 para métodos antropométricos versus masa libre grasa (49), y una correlación estimada de 0,8 (no hay datos en la literatura) entre masa libre de grasa por DEXA y masa celular corporal obtenida por BIA, obteniendo finalmente un n: 47 pacientes ($p < 0.05$) (50). Se estimó que aproximadamente un 10% de los pacientes no aceptarían o no podrían desplazarse desde el hospital a la Facultad de Medicina.

Mediciones

Antropometría: Para medir el peso se utilizó una balanza digital (Seca ® Vogel & Halke GMBH & Co, Alemania) con una precisión de 0,1 kg (rango 0,1 - 200 kg) La medición se realizó con el mínimo de ropa posible (sólo con ropa interior y bata clínica). El sujeto estuvo descalzo y ubicado en el centro de la plataforma. La estatura se midió con un estadiómetro adosado a la balanza (con precisión de 0,1 cm, rango 60 – 200 cm) con el sujeto de pie y descalzo. Las mediciones fueron realizadas por el mismo evaluador (médico).

Con una cinta métrica inextensible se midió el perímetro braquial y mediante Caliper modelo Lange (Cambridge Scientific industries, Maryland, USA.) se obtuvo el pliegue tricipital (PT). A partir de los parámetros anteriores se calculó el perímetro muscular braquial (PMB)

Para minimizar la variabilidad de las mediciones de pliegue tricipital se tomó como valor el promedio de tres mediciones consecutivas.

Adicionalmente, y debido a que el peso se afecta por las condiciones clínicas de estos pacientes (ascitis), se realizó la estimación de peso corporal en un subgrupo de pacientes mediante ecuaciones obtenidas a partir de la altura rodilla medida con caliper (laboratorios Ross, Columbus, Ohio, división de Abbott, USA) (51).

El caliper altura rodilla consiste en una lámina rígida de 80 cm de largo con 2 hojas perpendiculares a ésta, una fija al extremo y otra deslizante a lo largo de la lámina formando un ángulo recto con la anterior. La medición se realiza con el sujeto acostado o sentado y con la pierna levantada, doblando la rodilla y tobillo del mismo lado en un ángulo de 90°. Mediante la colocación de la hoja fija debajo del tobillo y presionando suavemente la lámina deslizante hacia abajo contra el muslo unos 2 cm por detrás de la patela, se realiza la lectura sobre la escala del instrumento.

Se han estudiado a individuos de ambos sexos, raza blanca y negra y entre 6 y 80 años y se han sugerido fórmulas para la estimación de peso y talla de acuerdo a trabajos de Chumlea y col. (52, 53, 54).

Bioquímica: Los niveles de albúmina fueron obtenidos a partir de los exámenes de laboratorio más recientes incluidos en las fichas clínicas

La composición corporal se determinó mediante absorción dual de rayos X (DEXA) y bioimpedanciometría (BIA). Ambas mediciones se realizaron en el Departamento de Nutrición de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Absorción dual de rayos X (DEXA) de cuerpo entero:

Este examen se realizó con un equipo Lunar DPX-L (Lunar Radiation Corp, Madison, Wisconsin, USA) utilizando el programa de análisis de datos 1.3, previa calibración del equipo, se midió la masa libre de grasa (kg) entre otros parámetros. Las mediciones se hicieron en condiciones estándar, con el sujeto en decúbito supino sobre el equipo. El cabezal del equipo realizó un barrido por la superficie corporal, lo cual requirió de 15 a 30 minutos según el peso y estatura del voluntario. El procedimiento se realizó con el sujeto vestido con una bata de género liviano, sin objetos metálicos.

Impedanciometría bioeléctrica (BIA):

Se realizó la impedanciometría bioeléctrica, con un impedanciómetro tetrapolar de monofrecuencia (50 kHz), Biodynamics modelo 450 (Biodynamics Corp. Seattle, Washington, USA). Se midió la masa celular corporal y ángulo de fase entre otros parámetros. Los sujetos debieron permanecer en decúbito supino, manteniendo las piernas con un ángulo de separación de 45° y los brazos separados del cuerpo en un ángulo de 30°. Se limpió la superficie de la piel con alcohol. Los cuatro electrodos de superficie fueron colocados en el dorso de la mano y pie derechos, un electrodo a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas, el segundo entre las apófisis estiloides cubital y radial; el tercero a nivel de las articulaciones metatarsfalángicas y el cuarto entre los maléolos medial y lateral del tobillo. Los pacientes se presentaron en ayunas, sin objetos metálicos y sin haber realizado ejercicio físico el día anterior (7).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se evaluó la correlación entre las variables antropométricas y la masa libre de grasa medida por DEXA con la masa celular corporal y ángulo de fase. En este análisis se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

Para analizar las diferencias entre los valores obtenidos de los diferentes parámetros medidos (ángulo de fase, perímetro muscular braquial, albúmina, masa libre de grasa, masa celular corporal) entre los grupos de acuerdo a la clasificación de Child y Meld y a la presencia o ausencia de ascitis se realizó el test de Kruskal Wallis. Además se realizó un análisis de regresión multivariado para analizar la influencia de algunas variables entre los grupos de ascitis. Para evaluar las diferencias entre proporciones se aplicó el test Chi- cuadrado.

Con los parámetros que presentaron una correlación significativa se intentó construir un modelo estadístico utilizando el método de regresión lineal simple según método *Stepwise* para predecir la masa libre de grasa.

El análisis estadístico fue realizado con el programa computacional SPSS 8.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Para todos los análisis se estableció un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

Características generales

El estudio estuvo compuesto por una muestra de 40 voluntarios, 27 mujeres y 13 hombres, con edades que van desde los 18 a los 69 años.

En el período de estudio seis pacientes de la lista fueron trasplantados y no se registró mortalidad postoperatoria, tres pacientes fallecieron a la espera del trasplante.

El promedio de masa celular corporal (MCC) fue $24,5 \pm 5,2$ kg. (80% de los pacientes con MCC < 35%), de la masa libre de grasa (MLG) $51,8 \pm 9,6$ kg, perímetro muscular braquial (PMB) $23 \pm 2,3$ cm. El promedio de albúmina del grupo fue $3,2 \pm 0,5$ g/dl y del ángulo de fase $6,1 \pm 0,8$ °.

La moda de clasificación MELD fue 17 puntos (6 y 24 puntos) y de Child fue B (21 de 40 pacientes). En un subgrupo de 19 pacientes se estimó el peso encontrándose un promedio de $69,06 \pm 13,2$ Kg. Las características de la muestra se presentan en la tabla 6.

Las causas de daño hepático de esta muestra de pacientes fueron: idiopáticas, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), virus hepatitis, autoinmune, alcohol, cirrosis biliar primaria y fármacos. Las características generales de los grupos diagnósticos se muestran en la tabla 7.

Análisis de correlación

) Masa celular corporal y ángulo de fase obtenidos por BIA:

Se obtuvo una correlación positiva de MCC con la masa libre de grasa evaluada por DEXA ($r=0,66$; $p<0,05$) y con los parámetros antropométricos PMB ($r=0,56$; $p<0,05$), peso estimado ($r=0,67$; $p<0,05$). Sin correlación significativa con albúmina.

El ángulo de fase no se correlacionó con la MLG evaluada por DEXA ni con los parámetros antropométricos ni con los niveles de albúmina

) Masa libre de grasa evaluada por DEXA:

Al analizar la MLG y los parámetros antropométricos se encontró una correlación positiva con el PMB ($r=0,40$; $p<0,05$) y con el peso estimado ($r=0,60$ $p<0,05$). Con respecto a la albúmina no se obtuvo una correlación significativa

Con los datos obtenidos se realizó un análisis de regresión lineal con el objetivo de predecir la MLG a partir de parámetros antropométricos y de BIA incluyendo MCC, peso estimado y sexo obteniéndose la siguiente ecuación:

$$\text{MLG} = 20,1 + \text{MCC (kg)} \times 1,2 + \text{peso estimado (Kg)} \times 0,25 + 12,9 \times \text{Sexo}$$
$$(r^2 = 0,80; p < 0,05)$$

Donde:

Sexo: mujer=0, hombre=1

MCC: masa celular corporal

MLG: masa libre de grasa

Al incluir el perímetro muscular braquial no existió variación en el coeficiente de determinación.

Análisis de acuerdo a clasificación Child-Pugh:

Se analizó si existía diferencia entre los grupos Child A, B y C respecto a los promedios de AF, encontrándose que hay diferencias significativas en los valores de ángulo de fase (AF); es así como los Child A tienen mayores AF que los pacientes Child B y éstos tienen mayores valores que los clasificados como Child C. En cuanto a los valores de MLG DEXA, MCC y PMB no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos (tabla 8).

Se evaluó en cada grupo la proporción de pacientes que tenían $AF < 5,4^\circ$ obteniéndose en Child A: 0 pacientes, Child B: 2 pacientes, y Child C: 7 pacientes ($p < 0.001$). En cuanto al porcentaje de MCC se encontró que los pacientes que presentaban valores $< 35\%$ en Child A: 4 pacientes, Child B: 13 pacientes y Child C: 7 pacientes. No hubo diferencia significativa entre estos grupos.

Análisis de acuerdo a puntaje MELD:

Para evaluar la clasificación MELD se dividió el grupo en terciles de acuerdo a la puntuación obtenida: t1 = tercil inferior: 6 a 13 puntos; t2 = tercil medio: 13 a 17 puntos; t3 = tercil superior: 17 a 24 puntos

Al analizar el promedio de ángulo de fase se encontró diferencia significativa entre el tercil 2 y 3 ($p < 0,05$), el tercil mayor presentó los valores más bajos. En los valores obtenidos de perímetro muscular braquial (PMB), albúmina, masa libre de grasa (MLG) y masa celular corporal (MCC) no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (tabla 9).

Según las categorías de clasificación MELD, se evaluó en cada tercil la proporción de pacientes que tenían $AF < 5,4^\circ$ obteniéndose en el tercil menor 2 pacientes, en el tercil medio 1 paciente y en el tercil superior 6 pacientes, no hubo diferencia significativa entre los grupos. En cuanto al porcentaje de MCC se encontró que los que presentaban valores $< 35\%$ en el tercil inferior eran 8 pacientes, en el tercil medio 5 pacientes y en el tercil superior 10 pacientes, sin diferencia significativa entre los grupos.

Además se realizó un análisis agrupando a los pacientes de acuerdo a la ausencia de ascitis, ascitis leve y ascitis moderada (tabla 10).

- En cuanto a la MCC, no hubo diferencia significativa entre los pacientes que no tenían ascitis y aquellos con ascitis leve y moderada
- Los pacientes con ascitis moderada tuvieron valores de AF más bajos que los pacientes con ascitis leve y los que no presentaban ascitis. Sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los grupos.
- No hubo diferencia significativa entre los grupos al analizar PMB y los niveles de albúmina

Se realizó un análisis de regresión lineal multivariado y se encontró que la masa libre de grasa se asoció significativamente con:

Peso ($F=25,6$; $p<0,001$)

Sexo ($F=7,6$; $p<0,01$)

IMC ($F=5,4$; $p<0,05$)

Ascitis ($F=3,5$; $p<0,05$)

R^2 : 0,80

Una vez que se ajustaron los valores, por las variables nombradas, se obtuvo diferencia significativa entre el grupo sin ascitis y el grupo con ascitis leve ($p<0,05$) (tabla 11)

Cuando se analizó la MCC, ésta se afectó sólo por el peso ($F=9,9$; $p<0,005$) al igual que el perímetro muscular braquial ($p<0,01$), y no por sexo, edad, IMC o ascitis. Al ajustar MCC y PMB por el peso, no hubo diferencia significativa entre los tres grupos de ascitis.

El ángulo de fase no se afectó por ninguna de las variables incluidas en el análisis de regresión (sexo, peso, IMC, edad y ascitis)

DISCUSIÓN

La evaluación de la composición corporal en pacientes candidatos a trasplante hepático es muy importante por su aporte como valor pronóstico en el post operatorio. Algunos autores han tomado a la absorciometría dual de rayos X (DEXA) como método de referencia para evaluar la masa libre de grasa (9), sin embargo, existen estudios que no apoyan la realización de esta técnica en pacientes con ascitis debido a que alteraciones en el agua extracelular pueden ser interpretadas como cambios en el componente proteico de la masa libre de grasa (10,11). Cuando se analizan a los diferentes grupos de Child era esperable que los Child C presentaran menor MLG, por tener menor masa muscular, que los otros 2 grupos pero no se encontró diferencia significativa entre Child A, B y C lo cual apoya a los estudios en que los cambios en el agua extracelular tienen una importante influencia en la medición de la MLG estimada por DEXA.

Cuando se analiza la MLG de acuerdo al grado de ascitis ocurre algo similar ya que no hay diferencias entre pacientes sin ascitis, ascitis leve y moderada. Al ajustar los valores de MLG por ascitis, sexo, IMC y edad se observa diferencia significativa sólo entre el grupo sin ascitis y el grupo con ascitis leve. Las cuatro variables mencionadas explicaron en un 80% la variabilidad de la MLG. El análisis anterior lo que apoya a que DEXA no sería un buen método para analizar la MLG en pacientes que presentan aumento del agua extracelular. Cabe destacar que en estos pacientes se evaluó clínicamente la presencia o ausencia de ascitis y no hubo una cuantificación mediante exámenes de imágenes lo cual puede explicar que los valores de la MLG de pacientes sin ascitis son similares a los que presentan pacientes con ascitis leve y moderada.

En cuanto al puntaje de clasificación MELD no hubo diferencia significativa entre los terciles analizados aunque los pacientes del tercil mayor tienen valores menores de MLG. Lo anterior era esperable si se analiza que estos pacientes tienen mayor puntaje lo que implica mayor gravedad de acuerdo a parámetros de laboratorio y si son pacientes más graves deberían tener menor masa metabólicamente activa y

podrían presentar expansión del extracelular que nuevamente altera los valores de MLG medida por DEXA.

Al analizar la masa celular corporal (MCC) medida por BIA, no se obtuvo diferencia en los grupos de Child ni en los de MELD, sin embargo, en ambas clasificaciones se observa que los grupos en que debería estar más comprometida la MCC (Child C y tercil mayor de MELD) tienden a mostrar valores menores lo que se puede explicar porque la MCC no incluye el agua extracelular, a diferencia de la MLG medida por DEXA que hace que ésta última se vea más influenciada por el grado de ascitis. Cuando se ajustó la MCC por ascitis, sexo, peso, IMC y edad no se observó diferencia entre los pacientes sin ascitis, ascitis leve y moderada.

El ángulo de fase resultó ser un parámetro muy interesante debido a que, concordando con la literatura (44), sus valores fueron menores a medida en que se progresó en la clasificación de Child y el puntaje MELD lo cual se esperaba si analizamos que los pacientes con mayor puntaje MELD y Child deberían tener alteración en la integridad de sus membranas celulares y menor masa celular funcionante. Este parámetro tiene un valor importante ya que se obtiene directamente de los valores de resistencia y reactancia a través de BIA y no mediante ecuaciones que pueden incluir otras variables como talla, sexo y peso. Cuando se ajustaron sus valores de por ascitis, sexo, peso, IMC y edad, el ángulo de fase no se afectó en forma significativa lo que apoya su uso en pacientes con ascitis

De esta manera el AF en pacientes candidatos a trasplante hepático, al igual que en otras patologías, puede tener un importante valor pronóstico. Por lo anterior sería interesante observar su asociación con morbilidad y mortalidad, independiente de si los pacientes fueron o no trasplantados. Se espera que los menores valores, medidos en este grupo, tengan peor evolución en la espera del trasplante o después de realizada la cirugía.

Es así como el ángulo de fase podría contribuir como un parámetro objetivo de evaluación pronóstica, además del cálculo de Child que incluye dos parámetros subjetivos como es el grado de encefalopatía y la presencia de ascitis. En la puntuación MELD este parámetro podría ser un complemento de utilidad si se piensa en la dificultad que puede presentarse con el cálculo de esta clasificación.

En los valores de perímetro muscular braquial no hubo diferencia significativa entre los grupos de Child y MELD. Se esperaba que los Child C y los pacientes con mayor puntuación MELD tuviesen menores valores de PMB, sin embargo los valores observados en los grupos fueron similares. Sería interesante haber conocido el estado nutricional previo de los pacientes para observar el posible cambio producido por la enfermedad. Además se debe tener en cuenta el tipo de pacientes estudiados ya que en su mayoría fueron mujeres con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica o daño hepático crónico idiopático las cuales probablemente presentan menos compromiso de su masa muscular que los pacientes con daño hepático por alcohol. En esta muestra de pacientes la etiología alcohólica se encuentra subrepresentada ya que sólo hay cinco pacientes pese a que la cirrosis por alcohol se encuentra entre las principales causas de trasplante en Chile.

Cuando se analizó el peso estimado por altura rodilla, perímetro muscular braquial y la MCC (variables que tuvieron una correlación positiva con la MLG medida por DEXA) y se realizó la ecuación de regresión descrita en los resultados, se observó que los parámetros que tuvieron correlación significativa, más la variable género, explican en un 80% la variabilidad de la masa libre de grasa, siendo el más importante de ellos el género con un coeficiente ajustado mayor respecto de las otras variables estudiadas. Al agregar el perímetro muscular braquial a la ecuación hubo un cambio mínimo en el coeficiente de determinación por lo cual se puede omitir esta variable. Por lo anterior los parámetros analizados no serían un buen estimador de la MLG en pacientes candidatos a trasplante hepático.

En las limitaciones del estudio es importante mencionar la dificultad en realizar mediciones en un mayor número de casos, menor relevancia clínica al no poder incluir en este análisis un estudio prospectivo de morbilidad y mortalidad, pre y post trasplante, que valide alguno de los parámetros analizados en su valor pronóstico y que los pacientes que cuentan con mediciones de composición corporal podrían corresponder a un subgrupo con menor gravedad, originando un sesgo. Un futuro proyecto podría incluir a todos los pacientes, candidatos a trasplante hepático, considerando la facilidad técnica de efectuar solamente BIA.

CONCLUSIONES

-) Dado la asociación entre AF, la clasificación Child y puntuación MELD, y a que el AF no se afectó por edad, sexo, IMC y la presencia de ascitis, podría contribuir como indicador pronóstico del post operatorio y debiera realizarse un análisis a largo plazo con seguimiento de pacientes trasplantados para elaborar curvas de supervivencia de tipo Kaplan-Meier.
-) Pese a que los parámetros antropométricos (peso estimado, perímetro muscular braquial) y la masa celular corporal estimada por BIA tuvieron una correlación positiva con la MLG medida por DEXA no permiten estimarla cuando se analizan en una ecuación de regresión.
-) No existe correlación entre la MLG medida por DEXA y el AF lo cual demuestra que ambos parámetros representan distintos componentes de la composición corporal
-) La MLG medida por absorciometría dual de rayos x (DEXA) no es un buen parámetro que discrimine la gravedad entre los grupos de Child y MELD.
-) La estimación de la MLG medida por DEXA en pacientes con ascitis no es un buen indicador de la masa metabólicamente activa.

ANEXO 1: TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh del grado de suficiencia hepática en pacientes con cirrosis.

Parámetro	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2 a 3	> 3
En CBP o CEP	< 4	4 a 10	> 10
Albúmina (g/dL).	> 3.5	2.8 a 3.5	< 2.8
Protrombina (INR)	< 1.7	1.7 a 2,3	> 2,3
Ascitis	No	Leve o controlada fácilmente	Severa o refractaria
Encefalopatía Hepática	No	1-2	3-4

CBP: cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; INR: Internacional normalized ratio.

Tabla 2. Puntaje de gravedad de MELD

Puntaje MELD = $3,8 \times \log_e$ (bilirrubina plasmática total en mg/dL) + $11,2 \times \log_e$ (protrombina en INR) + $9,6 \times \log_e$ (creatinina plasmática en mg/dL) + 6,4

Reglas asociadas a uso del sistema MELD:

- Los valores de laboratorio menores a 1 se igualan automáticamente a 1 para el cálculo MELD.
- Una creatinina mayor a 4 mg/dL, se anota como 4 mg/dL (máxima cifra).
- Para pacientes adultos que han tenido diálisis al menos dos veces durante la última semana de evaluación, el valor de creatinina se asignará automáticamente como 4 mg/dL.
- Un puntaje de MELD mayor a 40 puntos se anota como 40 puntos (cifra máxima).
- Los pacientes con hepatocarcinoma sin contraindicación para THO, y otras condiciones o excepciones pueden recibir puntaje adicional según la causa.

Tabla 3. Principales indicaciones generales de trasplante hepático

<p>A. Enfermedad hepática crónica avanzada (cirrosis).</p> <ul style="list-style-type: none">1) No colestásica<ul style="list-style-type: none">- Cirrosis viral (Virus hepatitis B y C)- Cirrosis alcohólica- Cirrosis autoinmune- Cirrosis por esteatohepatitis- Cirrosis criptogénica2) Colestásica<ul style="list-style-type: none">- Cirrosis biliar primaria- Colangitis esclerosante primaria- Atresia biliar- Síndrome de Alagille- Fibrosis quística <p>B. Enfermedades metabólicas.</p> <ul style="list-style-type: none">1) Causante de cirrosis:<ul style="list-style-type: none">- Déficit de alfa-1-antitripsina- Hemocromatosis- Enfermedad de Wilson- Tirosinemia.2) Sin enfermedad hepática:<ul style="list-style-type: none">- Polineuropatía amiloidótica familiar- Hiperoxaluria- Defectos del ciclo de la urea. <p>C. Tumores hepáticos</p> <ul style="list-style-type: none">- Hepatocarcinoma (incluida variante fibrolamelar)- Hepatoblastoma- Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos- Hemangioendotelioma epiteloide <p>D. Falla hepática fulminante (de cualquier etiología): viral, tóxica, vascular, etc.</p> <p>E. Otras enfermedades</p> <ul style="list-style-type: none">- Enfermedades Vasculares: Enfermedad de Budd-Chiari y enfermedad veno-oclusiva- Poliquistosis hepática- Enfermedad de Caroli- Otras <p>F. Retrasplante:</p> <ul style="list-style-type: none">- Malfunción primaria- Trombosis de arteria hepática- Rechazo crónico ductopénico- Recidiva enfermedad de base del receptor
--

Tabla 4. Distribución de las etiologías de trasplante hepático en adultos en la Clínica Las Condes (1993-2002), Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (1998-2005) y Clínica Alemana.

Clínica Las Condes (n=66)			Hospital Clínico UC (n=50)			Clínica Alemana (n=44)		
Etiología	N	(%)	Etiología	N	(%)	Etiología	N	(%)
Hepatitis C	17	26	Hepatitis C	8	16	Hepatitis C	9	20
Cirrosis biliar primaria	14	21	Cirrosis biliar primaria	6	12	Cirrosis biliar primaria	6	14
Hepatitis autoinmune	6	9	Hepatitis autoinmune	7	14	Hepatitis autoinmune	7	15
Otros	29	44	Alcohol	7	14	Hepatitis B	2	0,5
			Hemocromatosis	3	6	Alcohol	1	0,2
			Otros	19	38	Colangitis esclerosante	2	0,5
						Otros *	17	39

*Los casos fulminantes y criptogénicos fueron agrupados en la categoría “otros”.

Tabla 5. Principales contraindicaciones de trasplante hepático

<p><u>Contraindicaciones absolutas</u> (Situaciones que impiden técnicamente la realización del THO o disminuyen de forma muy significativa la supervivencia)</p>	<p><u>Contraindicaciones relativas</u> (Situaciones que por sí solas, no suponen una contraindicación absoluta, pero sí pueden constituirla por la suma de varias).</p>
<p>) Enfermedad extrahepática (pulmonar, cardíaca) grave o invalidante no reversible con THO.</p> <p>) Malignidad extrahepática (hemangioendotelioma y metástasis de tumores neuroendocrinos pueden constituir una excepción)</p> <p>) Enfermedad neurológica grave.</p> <p>) Hipertensión pulmonar grave: con PAP media > 45-50 mmHg.</p> <p>) Infección activa grave extrahepática.</p> <p>) Enfermedad por VIH activa no controlada.</p> <p>) Edema cerebral incontrolable o falla multiorgánica en falla hepática fulminante.</p> <p>) Adicción activa a drogas o alcohol.</p> <p>) Ausencia de apoyo familiar y social.</p> <p>) Incapacidad para comprender y seguir el tratamiento.</p>	<p>) Peritonitis bacteriana espontánea o colangitis con < 48 hrs de tratamiento.</p> <p>) Portador VIH.</p> <p>) Edad mayor de 70 años.</p> <p>) Obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²)</p> <p>) Enfermedad psiquiátrica grave o retardo mental severo.</p> <p>) Síndrome hepato-pulmonar: pO₂ < 45-50 mmHg.</p> <p>) Trombosis extensa del eje espleno – porto- mesentérico.</p>

Tabla 6. Características generales de la muestra y descripción de mediciones antropométricas, bioquímicas, de bioimpedanciometría y DEXA.

Variable	Promedio \pm DE	Rangos
Edad (años)	54,6 \pm 10	18-69
AF (grados)	6,1 \pm 0,8	4,8 – 8,4
Albúmina (g/dl)	3,2 \pm 0,5	2,4 – 4,4
MLG DEXA (kg)	51,8 \pm 9,6	37,4 – 74,4
MCC (%)	34,1 \pm 4,9	27,3 - 49,9
MCC (Kg)	24,5 \pm 5,2	15,7 – 38,5
PMB (cm)	23,0 \pm 2,3	17,9 – 28,7
Peso Estimado (kg)	69,1\pm 13,2	43,4 - 94,7

MLG DEXA: masa libre de grasa medida por absorción dual de rayos x

MCC: Masa celular corporal, PMB: Perímetro muscular braquial

Tabla 7. Grupos Diagnósticos (n=40)

Diagnóstico	Mujeres (n)	Hombres (n)	Edad (años) media (rango)	Child más frecuente	MELD	Albúmina g/dl media (rango)
DHC Idiopático	6	3	60,3 (53-66)	B	6 a 21	3,2 (2,5-4,3)
NASH	7	2	50,2 (46-63)	B y C	6 a 24	3,4(2,6-4,4)
Virus hepatitis	5	2	51,7 (40-69)	B	6 a 18	2,9 (2,4-3,6)
Autoinmune	5	0	46 (18-66)	B	11 a 24	3,1(2,7-4,0)
OH	5	0	53,8 (46-62)	B y C	6 a 18	3,4 (3,0-3,9)
CBP	3	0	55 (49-58)	A y B	13 a 17	3,3 (3,1-3,9)
Fármacos	2	0	58,5 (54-63)	B y C	17 a 18	2,9 (2,5-3,4)

CBP: Cirrosis biliar primaria; NASH: Esteatohepatitis no alcohólica; OH: daño hepático por alcohol.

Tabla 8. Análisis de parámetros medidos en los grupos clasificados por Child.

	Child A (n= 8)	Child B (n= 21)	Child C (n=11)	p
	x ± DE	x± DE	X ± DE	
AF (grados)	7,2 ± 0,7	6,1 ± 0,5	5,4 ± 0,5	*0,015
MLG(kg)	49,1 ± 9,3	52,6 ± 10,3	52,2 ± 8,9	0,709
MCC (kg)	24,3 ±3,1	25,0 ± 6,2	23,5 ± 4,5	0,764
PMB (cm)	23,3 ± 2,5	23,2 ± 2,3	22,2 ± 2,3	0,425

AF: ángulo de fase;PMB: perímetro muscular braquial; MCC: masa celular corporal; MLG: masa libre de grasa.

* Diferencia significativa entre grupos según análisis de Kruskal-Wallis.

Tabla 9. Análisis de los parámetros medidos de acuerdo a los terciles de la clasificación MELD.

	MELD t1 (n= 14)	MELD t2 (n= 12)	MELD t3 (n=14)	p
AF (grados) media ± DE	6,3 ± 0,9	6,4 ± 0,7 *	5,6 ± 0,5 *	0,020*
Albúmina (g/dl) media ± DE	3,4 ± 0,5	3,3 ± 0,5	3,1 ± 0,5	0,280
MLG (Kg) media ± DE	52,5 ± 8,4	52,2 ± 11,6	50,7 ± 9,4	0,827
MCC (Kg) media ± DE	25,2 ± 6,3	24,7 ± 4,9	23,5 ± 4,5	0,702
PMB (cm) media ± DE	23,4 ± 2,4	23,2 ± 2,2	22,5 ± 2,2	0,742

t1 = tercil inferior: 6 a 13 puntos; t2 = tercil medio: 13 a 17 puntos; t3 = tercil superior: 17 o mas puntos

AF: ángulo de fase;PMB: perímetro muscular braquial; MCC: masa celular corporal; MLG: masa libre de grasa.

* Diferencia significativa entre grupos según análisis de Kruskal-Wallis.

Tabla 10. Análisis de variables de acuerdo al grado de ascitis

Grado Ascitis	0 (n=16) media ± DE	1 (n=16) media ± DE	2(n=8) media ± DE	p
Albúmina (g/dl)	3,3 ± 0,5	3,1 ± 0,5	3,2 ± 0,4	0,60
PMB (cm)	22,3 ± 2,1	23,5 ± 2,1	23,1 ± 3,1	0,33
AF (grados)	6,3 ± 0,8	6,1 ± 0,8	5,6 ± 0,6	0,36
MLG (Kg)	47,3 ± 8,3	57,4 ± 10,1	49,5 ± 4,8	0,10
MCC (Kg)	23,4 ± 4,7	26,6 ± 4,5	22,3 ± 4,4	0,064

Grado 0: sin ascitis; grado 1: ascitis leve; grado 2: ascitis moderada

PMB: perímetro muscular braquial; AF: ángulo de fase; MLG: masa libre de grasa

MCC: masa celular corporal

Nota: diferencias analizadas con prueba de Kruskal-Wallis

Tabla 11. Análisis de variables ajustadas en los grupos de acuerdo al grado de ascitis

Grado Ascitis	0 (n=16)	1 (n=16)	2 (n=8)	p
PMB (cm) media ajustada ± error estándar	22,7 ± 0,5	23,1 ± 0,5	23,6 ± 0,7	0,563
MLG (kg) media ajustada ± error estándar	49,5 ± 1,1*	53,9 ± 1,1 *	52,1 ± 1,5	0,042 *
MCC (kg) media ajustada ± error estándar	24,5 ± 0,1	25,2 ± 1,1	23,1 ± 1,3	0,475

Grado 0: sin ascitis; grado 1: ascitis leve; grado 2: ascitis moderada

PMB: perímetro muscular braquial; AF: ángulo de fase; MLG: masa libre de grasa;

MCC: masa celular corporal

* Diferencia significativa entre grupos al ajustar por sexo, edad, IMC y ascitis

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ por el presente autorizo a que se me efectúen mediciones de peso, talla, pliegues cutáneos y perímetro del brazo. Además autorizo para que se me efectúe un análisis de Densitometría ósea y conductividad eléctrica corporal (impedanciometría). Se me ha informado que son métodos indoloros y que no implican riesgo ni deterioro en mi estado de salud. Lo anterior en el contexto de realizar evaluación nutricional completa por ser candidato a trasplante hepático.

Se me ha explicado la naturaleza y el objetivo de lo que se me propone, incluyendo que los exámenes a los que seré sometido (a) no tienen costo alguno para mi. Estoy satisfecho (a) con esas explicaciones y las he comprendido

Fecha:

Firma y RUT del paciente.....

Por la presente certifico que he explicado la naturaleza, propósito, beneficios, riesgos y alternativas del procedimiento propuesto, me he ofrecido a contestar cualquier pregunta y he contestado completamente todas las preguntas hechas. Creo que el paciente ha comprendido completamente lo que he explicado y contestado.

Firma y RUT del Médico Cirujano.....

BIBLIOGRAFÍA

1. Aranda-Michel J, Barucca N. Nutrición en pacientes con enfermedades hepáticas y en trasplante hepático. En Arenas H, Anaya R (editores). Nutrición enteral y parenteral. México D.F. Editorial Mc Graw Hill. 2007:353-361.
2. Correia M, Campos A. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America. The multicenter ELAN study. *Nutrition* 2003; 19: 823-825.
3. Green C. Existence, causes and consequences of disease-related malnutrition in the hospital and the community, and clinical and financial benefits of nutritional intervention. *Clinical nutrition*. 1999; 18 (S):3-28.
4. Zarowitz B, Pilla A, Popovich J. Expanded gentamicin volume of distribution in patients with indicators of malnutrition. *Clinical pharmacology*. 1990; 9: 40-44.
5. Butterworth CE: Malnutrition in the hospital (Editorial). *The Journal of the american medical association*.1974; 230:879
6. Stephenson G, Moretti E, El-Mohalem H, Clavien P, Tuttle-Newhall J. Malnutrition in liver transplant patients: preoperative subjective global assessment is predictive of outcome after liver transplantation. *Transplantation*. 2001; 72 : 666-670.
7. Kyle U, Bosaeus I, De Lorenzo A, Deurenberg P, Elia M, Gómez J, Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior J, Pirlich M, Scharfetter H, Schols A, Pichard C. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004 ;23 (5):1226-43.

8. Kyle U, Bosaeus I, De Lorenzo A, Deurenberg P, Elia M, Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols A, Pichard C; ESPEN. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. Clin Nutr. 2004 ;23(6):1430-53.

9. Strauss B, Gibson P, Stroud D, Borovnicar D, Xiong D, Keogh J. Total body dual X-ray absorptiometry is a good measure of both fat mass and fat free mass in liver cirrhosis compared to “Gold-Standard” techniques. Annals New York Academy of Sciences. 2000; 904: 55- 62.

10. Woodrow G, Oldroyd B, Turney J, Davies P, Day J, Smith M. Four-component model of body composition in chronic renal failure comprising dual-energy X-ray absorptiometry and measurement of total body water by deuterium oxide dilution. Clinical Science. 1996; 91: 763-769.

11. Woodrow G, Oldroyd B, Turney J, Smith M. Influence of changes in peritoneal fluid on body-composition measurements by dual – energy X-ray absorptiometry in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. The American Journal of Clinical Nutrition. 1996; 64: 237-241.

12. Departamento de estadísticas e información de salud. Documento Ministerio de Salud. MINSAL. Defunciones por algunos grupos de causas específicas de muerte según sexo y por Servicio de Salud, 2003.

http://deis.minsal.cl/deis/ev/def2003/t12_DEFUN_ESPECIFICA.html

13. Corporación Chilena de Trasplante. Estadística trasplante hepático. <http://www.trasplante.cl/estadisticas/2006/al2005/10.html>

14. Hepp J, Zapata R, Buckel E, Martínez J y cols. Trasplante hepático en Chile: aspectos generales, indicaciones y contraindicaciones. *Revista Médica de Chile*. 2008; 136: 793-804.
15. Christensen E. Prognostic models including the Child-Pugh, MELD and Mayo risk scores - Where are we and where should we go?. *Journal of Hepatology* 2004; 41: 344-350.
16. Silva H. Daño hepático crónico. En Weitz J, Berger Z, Sabah S, Silva H (editores). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas*. Santiago, Chile. Editorial Iku. 2002:194-198.
17. Dienstag J. Trasplante hepático. En Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. (editores). *Harrison, Principios de Medicina Interna*. México DF. Editorial McGraw-Hill Inteamericana. 2006: 2062-2070.
18. Oksenberg D. Trasplante Hepático Adulto. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*. 2007; 18: 310-319.
19. Buckel E, Uribe M, Brahm J, Silva G, Ferrario M, Godoy J, et al. Outcomes of orthotopic liver transplantation in Chile. *Transplant Procedures*. 2003; 35: 2509-2510.
20. Hepp J, Ríos H, Suárez L, Zaror M, Quiroga M, Rodríguez G, et al. Trasplante hepático en adultos: casuística de Clínica Alemana de Santiago. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 779-786.
21. Soza A, López-Lastra M. Hepatitis C en Chile: Magnitud del problema. *Revista Médica de Chile*. 2006; 134:777-788.

22. Yu AS, Keefe EB. Liver transplantation. En Zakim & Boyer Eds, Hepatology: a textbook of liver disease. Philadelphia, USA. Saunders. 2003:1617-1656
23. Hirsch S, De la Masa M, Gattás V, Barrera G, Petermann M, Gotteland M, Muñoz C, Lopez M, Bunout D. Nutritional support in alcoholic cirrhotic patients improves host defenses. Journal of american college of nutrition. 1999;18: 434-441.
24. Yang A, Vadhavkar SH, Singh G, Omary M. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. Archives of internal medicine. 2008;168: 649-656.
25. Carvalho L, Parise E. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. Arquivos de gastroenterología. 2006;43: 269-274.
26. O'Brien A, Williams R. Nutrition in end stage liver disease: principles and practice. Gastroenterology 2008;134: 1729-1740.
27. Tsiaousi E, Hatzitolios A, Trygonis S, Savopoulos C. Malnutrition in end-stage liver disease. Journal of gastroenterology and hepatology. 2008;23: 527-533.
28. Kondrup J, Muller M. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. Journal of hepatology. 1997; 27: 239-247.
29. Stickel F, Inderbitzin D, Candinas D, et al. Role of nutrition in liver transplantation for end-stage liver disease. Nutrition Reviews. 2008; 66 (1): 47-54.
30. Hasse J, Matarese L. Medical nutrition therapy for liver, biliary system, and exocrine pancreas disorders. En Mahan L, Escott-Stump S. (editores), Krause's food nutrition and diet therapy. Philadelphia, USA. Saunders. 2004:738-767.

31. Selberg O, Bottcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E and Muller M. Identification of high and low risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997;25 (3):652-657.
32. Plauth M, Cabre E, Riggio O et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clinical nutrition*. 2006;25: 285-294.
33. Stephenson G, Moretti E, El-Mohalem H, Clavien P, Tuttle-Newhall J. Malnutrition in liver transplant patients: preoperative subjective global assessment is predictive of outcome after liver transplantation. *Transplantation*. 2001; 72 : 666-670.
34. Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Gastroenterology Clinics of North America*.1998; 27: 347-369.
35. Hasse J, Strong S, Gorman MA, Liepa G. Subjective global assessment. Alternative nutrition-assessment technique for liver transplant candidates. *Nutrition*. 1993; 9: 339-343.
36. Brodie D, Moscrip V, Hutcheon R. Body composition measurement: A review of hydrodensitometry, anthropometry and impedance methods. *Nutrition*. 1998; 14: 296-310.
37. Moore F, Boyden C. Body cell mass and limits of hydration of the fat-free body: their relation to estimated skeletal weight. *Annals New York academy of sciences*. 1963; 110: 62-71.
38. Deurenberg P, Yap M. Bio-electrical impedance and the five level body composition model. En *The new clinical approach to bioelectrical impedance analysis*. Editorial Edra. Milano, Italy.1998: 30-36.

39. Soros P, Bottcher J, Weissenborn K, Selberg O, Muller M. Malnutrition and hypermetabolism are not risk factors for the presence of hepatic encephalopathy: A cross-sectional study. *Hepatology*. 2008; 23: 606-610.
40. Pirlich M, Schutz T, Spachos T, Ertl T, Weib ML, Lochs H, Plauth M. Bioelectrical impedance is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* . 2000 ; 32:1208-1215.
41. Chumlea W, Guo S, Cockram D, Siervogel M. Mechanical and physiologic modifiers and bioelectrical impedance spectrum determinants of body composition. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1996;64 :413-422.
42. Barbosa-Silva M, Barros A, Wang J, Heymsfield S, Pierson R. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005; (82):49-52
43. Schwenk A, Beisenherz A, Römer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72: 496-501.
44. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *European journal of applied physiology*. 2002;86(6):509-516.
45. Gupta D, Lis C, Dahlk S et al. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutrition Journal*. 2008 7:19

46. Gupta D, Lammersfeld C, Vashi P et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer*. 2008. 8:249
47. Andreoli A, Scalzo G, Masala S, Tarantino U, Guglielmi G. Body composition assessment by dual-energy X –ray absorciometry (DXA). *Radiology medical*. 2009; 114: 286-300
48. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield S. Dual-energy X-ray absorptiometry boy composition model: review of physical concepts. *American journal physiology, endocrinology and metabolism*. 1996; 271:E941-E951.
49. Figueiredo F, Dickson E, Pasha T, Porayko M, Therneau T, Malinchoc M, DiCecco S, Francisco-Ziller N, Kasparova P, Charlton M. Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. *Liver transplantation* 2000;6: 575-581.
50. Programa de análisis estadístico SISA: Simple stadistical correlation analysis on line. <http://www.quantitativeskills.com/sisa/statistics/corrhlp.htm#SampleSize>
51. Ross Medical nutritional products booklet, 1996: 68-69.
52. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *Journal of American Geriatrics Society*. 1985; 33: 116-120.
53. Chumlea WC, Guo SS, Steinbaugh ML. Prediction stature from knee height for black and white adults and children with application to mobility-impaired or handicapped persons. *Journal of american Dietetic Association*. 1994; 94: 1385-1388.

54. Cockram D, Baumgartner R. Evaluation of accuracy and reliability of calipers for measuring recumbent knee height in the elderly. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1990; 52: 397- 400.

.