

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULDADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

**VALORACIÓN DEL ESTADO
NUTRICIONAL Y SU EVOLUCIÓN EN EL
PACIENTE RECEPTOR DE TRASPLANTE
HEPÁTICO**

ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO DE CASOS

AutoAr: Díaz Mosquera, Laura

Titor: Domínguez Muñoz, Juan Enrique

Cotitor: Suárez López, Francisco

Departamento: Medicina

Curso académico: 2019-2020

Convocatoria: Junio 2020

Resumen

Objetivos:

Determinar la variación del estado nutricional de pacientes cirróticos receptores de trasplante hepático en el CHUAC (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña), teniendo en cuenta los índices de valoración nutricional en la etapa pre-trasplante, al mes, a los tres meses y a los seis meses del mismo.

Material y métodos:

Estudiamos de forma prospectiva 10 pacientes trasplantados, mediante distintas mediciones antropométricas (perímetro braquial y pliegue tricípital), parámetros analíticos e índices como el Control Nutricional (CONUT), el Índice Pronóstico Nutricional de Onodera (IPN-O) y el Índice de Riesgo Nutricional (IRN). Se analizaron diversas variables capaces de modificar el estado nutricional como la etiología de la enfermedad, los episodios de rechazo o la terapia inmunosupresora aplicada.

Resultados:

El 90% de los pacientes de la muestra presentaron una puntuación considerada como “riesgo de malnutrición” en el Índice Pronóstico Nutricional de Onodera. Tras el trasplante las escalas CONUT e INR evolucionaron con un patrón semejante, recuperando un estado nutricional normal el 60-90% de los pacientes a los 6 meses de la intervención. Atendiendo a las medidas antropométricas, se observa una evolución favorable de los pliegues braquial y tricípital al 6º mes del trasplante (Pre-TH: pliegue tricípital 19,9 mm-perímetro braquial 28,2 cm; Pos-TH: pliegue tricípital 22,5-perímetro braquial 30,5 cm). Todos los parámetros analíticos analizados evidenciaron desnutrición moderada en el pretrasplante recuperando los valores normales, ya al mes de la intervención.

Conclusión:

La malnutrición proteico-energética es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con hepatopatía crónica, con una prevalencia del 90% en los pacientes estudiados. La evaluación nutricional de estos pacientes se encuentra dificultada por las alteraciones fisiopatológicas propias de la enfermedad hepática por lo que se recomienda el empleo de múltiples parámetros para aumentar la fiabilidad y disminuir el infradiagnóstico. Durante el período de seguimiento (seis meses postrasplante) se objetiva una mejoría en el estado nutricional de los pacientes mediante el análisis de variables antropométricas, variables analíticas e índices de valoración nutricional.

Palabras clave: trasplante hepático, valoración nutricional, malnutrición

Resumo

Obxetivos:

Determinar a variación do estado nutricional de pacientes cirróticos receptores de transplante hepático en el CHUAC (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña), tendo en conta os índices de valoración nutricional no momento pre-transplante, ao mes, aos tres meses e aos seis meses do mesmo.

Material e métodos:

Estudamos de forma prospectiva 10 pacientes transplantados, mediante distintas medicións antropométricas (perímetro braquial e pliegue tricípital), parámetros analíticos e índices como o *Control Nutricional (CONUT)*, o *Índice Pronóstico Nutricional de Onodera (IPN-O)* e o *Índice de Riesgo Nutricional (IRN)*. Analizáronse diversas variables capaces de modificar o estado nutricional como a etiología da enfermidade, os episodios de rexeitamento ou a terapia inmunosupresora aplicada.

Resultados:

O 90% dos pacientes da mostra presentaron unha puntuación considerada como “risco de malnutrición” no Índice Pronóstico Nutricional de Onodera. Tras o transplante as escalas CONUT e INR evolucionaron cun patrón semellante, recuperando un estado nutricional normal o 60-90% dos pacientes aos 6 meses da intervención. Atendendo ás medidas antropométricas, observase unha evolución favorable dos pliegues braquial e tricípital ao 6º mes do trasplante (Pre-TH: pliegue tricípital 19,9 mm-perímetro braquial 28,2 cm; Pos-TH: pliegue tricípital 22,5-perímetro braquial 30,5 cm). Todos os parámetros analíticos analizados evidenciaron desnutrición moderada no pretransplante recuperando os valores normais, un mes despois da intervención.

Conclusión:

A malnutrición proteico-energética é unha das complicacións máis frecuentes nos pacientes con hepatopatía crónica, cunha prevalencia do 90% nos pacientes estudados. A avaliación nutricional destes pacientes encóntrase dificultada polas alteracións fisiopatolóxicas propias da enfermidade hepática polo que se recomenda o emprego de múltiples parámetros para aumentar a fiabilidade e disminuir o infradiagnóstico. Durante o período de seguimento (seis meses postrasplante) obxetívase unha mellora no estado nutricional dos pacientes mediante o análise de variables antropométricas, variables analíticas e índices de valoración nutricional.

Palabras clave: transplante hepático, valoración nutricional, malnutrición

Abstract

Objectives:

To determine the variation of the nutritional state taking into account the nutritional assessment indexes at the pre-transplant stage, one month, three months and six months later in cirrhotic patients receiving liver transplantation at the CHUAC (University Hospital Complex of A Coruña).

Material and methods:

We prospectively studied 10 transplant patients, using different anthropometric measurements (brachial perimeter and triceps fold), analytical parameters and index such as the Nutritional Control (CONUT), the Onodera Nutritional Prognostic Index (IPN-O) and the Nutritional Risk index (IRN). Different variables capable of modifying nutritional status such as the etiology of the disease, episodes of rejection or applied immunosuppressive therapy were analyzed.

Results:

90% of the patients in the sample presented a score considered as “risk of malnutrition” in the Onodera Nutritional Prognostic Index. After transplantation, the CONUT and INR scales evolved with a similar pattern, recovering a normal nutritional status in 60-90% of the patients 6 months after the intervention. Based on anthropometric measurements, a favorable evolution of the brachial and triceps folds is observed at the 6th month after transplantation (Pre-TH: triceps fold 19.9 mm-brachial perimeter 28.2 cm; Post-TH: triceps fold 22.5 -brachial perimeter 30.5 cm). All the analytical parameters analyzed showed moderated malnutrition in the pre-transplant, recovering normal values, already one month after the intervention.

Conclusion:

Protein-energy malnutrition is one of the most frequent complication in patients with chronic liver disease, with a prevalence of 90% in the studied patients. The nutritional evaluation of these patients is difficult due to the pathophysiological alterations typical of liver disease, so as the use of multiple parameters is recommended to increase reliability and decrease underdiagnosis. During the follow-up period (six months post-transplant), an improvement in the nutritional status of patients was observed throughout the analysis of anthropometric variables, analytical variables, and nutritional assessment index.

Key words: liver transplant, nutritional assessment, malnutrition

Índice:

1. Introducción	1
1.1. EL TRASPLANTE HEPÁTICO Y SUS INDICACIONES	1
1.2. MALNUTRICIÓN Y SARCOPENIA	5
1.3. PREVALENCIA DE MALNUTRICIÓN EN LA CIRROSIS	6
1.4. PATOGENIA DE LA MALNUTRICIÓN	7
1.5. CONSECUENCIAS DE LA MALNUTRICIÓN EN LA CIRROSIS E IMPACTO EN EL PACIENTE TRASPLANTADO	10
1.6. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE	11
1.7. VALORACIÓN NUTRICIONAL	15
2. Hipótesis y objetivos	22
3. Material y métodos	23
3.1. DISEÑO, ÁMBITO Y PERÍODO DEL ESTUDIO	23
3.2. MUESTRA DE ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA	23
3.3. JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL	23
3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
3.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
3.6. CRONOGRAMA DE VISITAS	24
3.7. VARIABLES	24
4. Resultados	29
4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DONANTE	29
4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES	30
5. Discusión	42
6. Conclusiones	46
7. Bibliografía	47

1. Introducción

La cirrosis es una enfermedad crónica, difusa e irreversible que supone el estadio final de la enfermedad hepática (1,2). Anatomopatológicamente, se caracteriza por la destrucción de las células hepáticas junto con la presencia de nódulos de regeneración, que provoca alteración a nivel estructural y funcional (2).

En España, la prevalencia es de 1-2% de la población, siendo más frecuente en varones mayores de 50 años. El 90% de las cirrosis se relacionan con el consumo de alcohol y las hepatitis virales. La etiología más frecuente es la ética, suponiendo el 65% de las cirrosis. A pesar de esto, solo el 12% de los pacientes alcohólicos llegan a desarrollar cirrosis hepática. En relación con los virus hepatotropos, los más frecuentemente asociados a cirrosis son VHC y VHB. Otras causas frecuentes son la hemocromatosis y las enfermedades colestásicas (2).

Al inicio, hay un período asintomático de duración variable, denominado “fase compensada”. Se caracteriza por la presencia de síntomas y signos inespecíficos (anorexia, dispepsia, hiperpirexia) aunque también pueden estar presentes la hipertensión portal y las varices esofágicas secundarias. La presencia de hipertensión portal en esta fase se considera un factor pronóstico de mortalidad (1,2)

A medida que avanza la enfermedad, la destrucción hepática y la progresión de la hipertensión portal favorecen el desarrollo de complicaciones que se asocian a eventos clínicos más específicos (ictericia, prurito, ascitis, hemorragia por varices esofágicas, encefalopatía hepática).

Los principales objetivos del tratamiento son el control de las descompensaciones de la cirrosis (tratamiento diurético, medidas anti-encefalopatía...) así como el mantener una calidad de vida adecuada. Independientemente del origen de la hepatopatía es de especial relevancia la terapia nutricional con el objetivo de evitar los estados de desnutrición, frecuentemente asociados a la enfermedad hepática (2).

En relación con el pronóstico, es importante determinar en qué fase se encuentra la cirrosis. La fase compensada se asocia con una supervivencia del 80% a los 10 años mientras que en fase descompensada esta desciende al 7% en 10 años. En estos pacientes, está indicada la realización de un trasplante hepático (2).

1.1. EL TRASPLANTE HEPÁTICO Y SUS INDICACIONES

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección para pacientes en situación de enfermedad hepática en estadio terminal (2-4) .

La indicación de TH depende del cociente riesgo-beneficio, por lo que esta cirugía estaría indicada en pacientes cuya hepatopatía terminal presenta una expectativa de vida inferior al 90 % al año y cuando la supervivencia post-TH se estime que sea superior al 50% a los 5 años de la intervención. Dada la optimización de la técnica quirúrgica, los cuidados anestésicos y la disponibilidad de nuevos y eficaces inmunosupresores, la supervivencia actual de los pacientes trasplantados en nuestro país es del 80% a los 5 años (2,4).

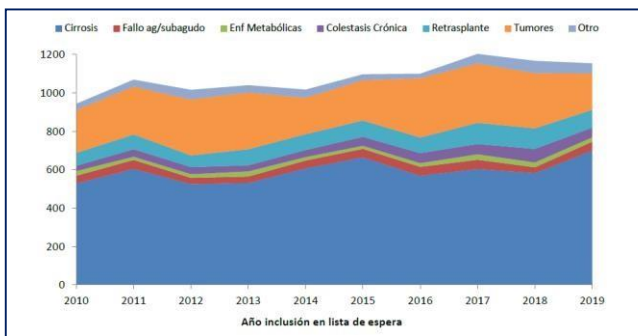


Figura 1. Evolución de la indicación de trasplante hepático. Tomada del Registro Español de Trasplante Hepático, memoria 2019.

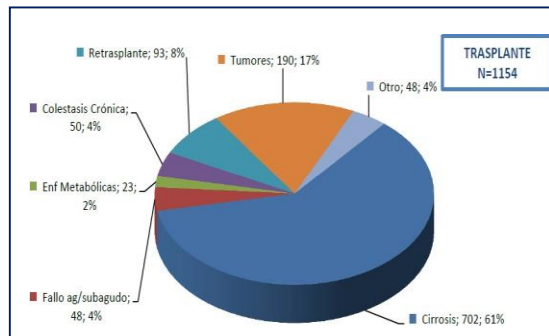


Figura 2. Enfermedad de base del receptor del primer trasplante. Tomada del Registro Español de Trasplante Hepático, memoria 2019.

Como regla general, cualquier enfermedad hepática capaz de conducir a una hepatopatía avanzada sería susceptible de trasplante. En España las tres principales hepatopatías (3,4) que constituyen indicación de TH son: cirrosis hepática de diversa etiología (59%), tumores hepáticos (21%), hepatopatía colestásica (5%) e insuficiencia hepática aguda grave (3%). Las principales indicaciones de TH varían en función del grupo de edad estudiado, presentando una mayor prevalencia el fallo hepático fulminante en jóvenes y el HCC en pacientes de mayor edad (4). Se resume, a continuación, las diferentes indicaciones de trasplante.

1.1.1 Indicaciones de trasplante

Cirrosis

Se considera la causa más frecuente de TH. A pesar de esto, la presencia de cirrosis no implica indicación de TH, sino que es necesario que el paciente cirrótico presente una descompensación derivada de hipertensión portal o una función hepática persistentemente alterada. En la mayoría de los casos la evaluación pretrasplante se inicia cuando la puntuación de la escala MELD es > 10 y el trasplante se suele indicar cuando MELD es > 15 (3).

La causa más frecuente de cirrosis y por tanto la principal indicación de TH en España es la cirrosis alcohólica. En estos casos es necesario un periodo de abstinencia de 6 meses antes de la cirugía. La esteatohepatitis alcohólica grave responde favorablemente a tratamiento médico conservador por lo que no se considera indicación habitual de TH (4).

Otra indicación de trasplante es la cirrosis derivada de la infección por el virus de la hepatitis C. Tras aproximadamente 20 años de infección, un 20% de los infectados progresan a cirrosis. La complicación más frecuente es la recurrencia postrasplante. En la actualidad, los nuevos antivirales de acción directa han mejorado substancialmente el pronóstico de estos pacientes (4).

Hepatopatías colestásicas

Dentro de este grupo, las principales indicaciones de TH son la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP), suponiendo un 5% del total de TH (4).

Tumores hepáticos

Constituyen un 20% de las indicaciones de TH en España y es relevante el incremento de esta indicación en los últimos años (4). La causa tumoral más frecuente de TH es el carcinoma hepatocelular, considerándose indicación de trasplante aquellos tumores que cumplen los criterios de Milán: “presencia de un tumor único ≤ 5 cm o en los multifocales, un máximo de tres nódulos, todo ellos ≤ 3 cm, que no presenten invasión vascular ni diseminación extrahepática” (3,4).

Otra posible indicación, pero con evidencia limitada, es la presencia de tumores neuroendocrinos con metástasis hepáticas (3).

Fallo hepático fulminante (FHF) o insuficiencia hepática aguda

Consiste en el desarrollo agudo (< 26 semanas) de una lesión hepática grave junto con ictericia, encefalopatía y coagulopatía (INR $>1,5$) en un paciente sin hepatopatía previa (3,4).

La principal causa es la hepatitis aguda de etiología viral, principalmente por el VHB, y la segunda causa es el FHF inducido por tóxicos y fármacos (4).

Si bien la mortalidad de este cuadro supera el 80%, en ocasiones el paciente puede evolucionar hacia la recuperación completa de la funcionalidad hepática, por lo que la elección de pacientes y el momento, resulta especialmente trascendente en esta indicación de TH. Para ello, se emplean habitualmente los criterios pronósticos propuestos por el King’s College Hospital (4).

Tabla 1. Factores predictivos de mortalidad en la FHA. Criterios King’s College Hospital

FHA asociada a Paracetamol	FHA no asociada a Paracetamol
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Criterio mayor: Ph $< 7,3$ (independientemente del nivel de encefalopatía) ▪ Criterios menores: <ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de Protrombina >100 segundo (INR $>6,5$) - Creatinina sérica $> 3,4$ mg/dl en pacientes con encefalopatía en grado III-IV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Criterio mayor: Tiempo de Protrombina >100 segundo (INR $> 6,5$), independientemente del nivel de encefalopatía ▪ Criterios menores (se necesitan 3): <ul style="list-style-type: none"> - Edad < 10 o > 40 años - Etiología desconocida, reacción a drogas o enfermedad de Wilson - Ictericia > 7 días antes del desarrollo de la encefalopatía - Tiempo de Protrombina > 50 (INR $> 3,5$) - Bilirrubina sérica > 17 mg/dl

Enfermedades metabólicas/hereditarias

Es una causa mucho menos frecuente de TH. Se trata de enfermedades metabólicas con manifestaciones sistémicas en las que el hígado tiene una especial relevancia en el origen y evolución de la misma. El trasplante hepático suele corregir el defecto genético característico de la enfermedad si bien algunas de sus manifestaciones sistémicas pueden ser irreversibles a pesar de la cirugía (3).

1.1.2 Contraindicaciones al trasplante hepático

Por otro lado, actualmente existen contraindicaciones absolutas y relativas para la realización del TH (3,4).

Entre las absolutas se encuentran:

- Infección activa.
- Infección por VIH con alta carga viral y recuento bajo de CD4.
- Neoplasias malignas extrahepáticas que no se encuentran en remisión.
- Enfermedad extrahepática grave.
- Adicción activa a tóxicos.
- Ausencia de soporte familiar u otros problemas sociales.

Por otro lado, existen contraindicaciones “relativas” que en realidad son circunstancias que, si bien no contraindican el trasplante, su presencia impacta los resultados tras el mismo. Entre ellas podríamos citar la edad >70 años, la obesidad con IMC>40, la trombosis portal...

1.1.3 Utilidad de los índices pronósticos en la indicación de trasplante hepático

Como se ha referido previamente, el trasplante hepático está indicado cuando la supervivencia post-trasplante es mayor a la supervivencia esperada con su hepatopatía de base. Para su cálculo se emplean principalmente dos índices pronósticos, que son MELD y Child-Pugh (4,5).

El índice de Child es el sistema de clasificación más empleado para establecer el grado de disfunción hepática en los pacientes con cirrosis (5). Para establecer la severidad de la enfermedad hepática se tienen en cuenta cinco variables. Tres son valores analíticos: bilirrubina, albúmina e INR; y los dos restantes hacen referencia a datos clínicos: ascitis y encefalopatía. La puntuación para cada uno de estos parámetros varía entre 1 y 3, siendo 1 la puntuación mínima y 3 la máxima. La puntuación oscila entre un valor mínimo de 5 a un valor máximo de 15. Si la puntuación se encuentra entre 5-6 se trata de un grado A (cirrosis compensada), entre 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo o cirrosis descompensada) y entre 9-15 grado C (cirrosis descompensada).

Hasta el desarrollo de la clasificación MELD en 2002, la escala Child-Pugh fue la más empleada para organizar la lista de espera de trasplante hepático y para la estratificación del riesgo de muerte de los pacientes con enfermedad hepática en estadio de cirrosis. Actualmente, MELD es el modelo pronóstico más empleado para la priorización de los receptores en lista de espera.

Además, predice de manera precisa la mortalidad en lista de espera, pero no es fiable en la predicción de la supervivencia post-trasplante. Se emplean los valores de laboratorio de bilirrubina total, creatinina plasmática y cociente normalizado internacional (INR) para el tiempo de protrombina mediante la fórmula: MELD Score = $9,57 \text{ Ln}(\text{Creat}) + 3,78 \text{ Ln}(\text{Bili}) + 11,2 \text{ Ln}(\text{INR}) + 6,43$. En los pacientes que se someten a diálisis, se considera el valor de creatinina de 4 mg/dl. Su principal ventaja frente al Child es que solamente incluye variables objetivas y carece del efecto “techo” del Child (4).

La Sociedad Española de Trasplante Hepático, con respecto a la lista de espera, determina una serie de conclusiones (5):

- Los pacientes con cirrosis deben de tener una puntuación mínima de la escala MELD y Child-Pugh para acceder a la lista de espera de trasplante.
- Sólo deberían incluirse en lista de espera los pacientes con cirrosis descompensada con una puntuación en la clasificación Child-Pugh > 7 y una puntuación MELD > 10 .
- Se recomienda añadir el valor del sodio sérico tanto en el momento de acceso a la lista de espera como en el momento del trasplante.

1.2. MALNUTRICIÓN Y SARCOPENIA

En 2017, la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) define el concepto de malnutrición como “el estado resultante de la falta de ingesta o absorción de nutrientes, que provoca una variación de la composición corporal y esto a su vez un descenso de la función física y mental y alteraciones clínicas” (6).

Actualmente, no existe una prueba fiable para el diagnóstico de malnutrición. Se considera de especial relevancia determinar criterios diagnósticos con el objetivo de protocolizar las valoraciones y terapias nutricionales (7).

En 2015, ESPEN organizó un comité con el objetivo de establecer los métodos y criterios diagnósticos de desnutrición (7). Propone la realización de un método de cribado en aquellas personas en riesgo de desnutrición y, en los casos con puntuación positiva, se emplearán métodos diagnósticos más específicos. Para el diagnóstico de malnutrición está aceptado un valor de IMC $< 18,5 \text{ kg/m}^2$. Además, se ha propuesto una alternativa que consiste en la combinación de pérdida involuntaria de peso ($> 10\%$ en un tiempo indefinido o $> 5\%$ en 3 meses) con bajo IMC o FFMI (índice de masa libre de grasa):

- IMC $< 20 \text{ kg/m}^2$ en menores de 70 años y $< 22 \text{ kg/m}^2$ en mayores de 70 años.
- FFMI < 15 en mujeres y < 17 en hombres.

Del mismo modo, la ESPEN define sarcopenia como una “pérdida generalizada y progresiva de masa muscular y, secundariamente, de fuerza y función de la misma, asociado a un incremento del riesgo de efectos negativos”. Se distingue entre sarcopenia primaria cuando se asocia exclusivamente al envejecimiento, sin otra causa subyacente, y secundaria cuando es secundaria enfermedades crónicas, malnutrición o disminución de la actividad física (6). Además, en algunos casos la etiología es multifactorial (8).

El EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) establece una estratificación en función de la severidad de la sarcopenia que tiene importancia en el manejo clínico (8). De este modo, se define:

- *Presarcopenia* como la pérdida de masa muscular sin consecuencias en la fuerza ni función muscular.
- *Sarcopenia* como la reducción de la masa muscular junto con la pérdida de fuerza o función.
- *Sarcopenia severa* se refiere a la suma de los tres factores (reducción de la masa, fuerza y función muscular).

A pesar de que los criterios diagnósticos de sarcopenia no están establecidos, tanto la ESPEN (6) como el EWGSOP (8) proponen un algoritmo diagnóstico basado en tres criterios. De este modo sería necesario el criterio 1 (pérdida de masa muscular) junto con el criterio 2 (disminución de la fuerza muscular) o 3 (reducción de la función muscular).

Otro concepto relacionado es el de obesidad sarcopénica, que hace referencia a un descenso de la grasa muscular con preservación o incremento de la masa grasa. Es frecuente en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) y en la etapa post-trasplante (6,8,9). Este desbalance corporal puede enmascarar y, por tanto, retrasar el diagnóstico de desnutrición, asociándose a un empeoramiento del pronóstico (10).

El término “malnutrición” en enfermedad hepática se relaciona con la pérdida de masa muscular (sarcopenia), pudiendo estar o no asociada a pérdida de masa grasa (obesidad sarcopénica). La severidad está condicionada por la etiología y gravedad de la hepatopatía, la edad del paciente, la presencia de comorbilidades asociadas y la duración de la enfermedad (9). Existe una importante asociación entre el pronóstico de la enfermedad y la composición corporal, especialmente con la disminución muscular, considerándose un predictor independiente de mala evolución y mortalidad tanto en la etapa preTH como después de la cirugía. Además, la obesidad sarcopénica se correlaciona con peor evolución (11,12).

Los principales indicadores pronósticos y de mortalidad en hepatopatía (MELD y Child-Pugh) no tienen en cuenta el estado nutricional ni la pérdida de masa muscular de los pacientes. Existen estudios que determinan que la inclusión del grado de sarcopenia en la escala MELD (MELD-sarcopenia) aumentaría la fiabilidad en la predicción de la mortalidad (13–15), siendo el beneficio mayor en los pacientes con bajas puntuaciones MELD (14). Se considera que la presencia de sarcopenia equivale sumar 10 puntos en la escala MELD (14).

1.3. PREVALENCIA DE MALNUTRICIÓN EN LA CIRROSIS

La malnutrición proteico-energética (MPE) se considera la complicación más común y predictor independiente de mortalidad en la cirrosis hepática (16,17). Su prevalencia es variable, oscilando entre 50-90%, (14,16–18). Es especialmente frecuente en las cirrosis de etiología etílica debido a su asociación per se con alteraciones nutricionales, pudiendo alcanzar una prevalencia del 100% (14,17).

El porcentaje de pacientes con MPE aumenta con la progresión de la hepatopatía. Se correlaciona el estadio Child-Pugh con la prevalencia de malnutrición, siendo esta de 10%, 34% y 54% con CP A, B o C; respectivamente. Así, en este estudio no se ha encontrada correlación entre la prevalencia de MPE y otras variables como: edad, escala MELD o el sodio sérico (15).

Las características de la malnutrición difieren en función del sexo de paciente. En los hombres, es más frecuente la depleción de grasa muscular, siendo más frecuente la sarcopenia y por tanto la MPE. Mientras que, en las mujeres es mayor el descenso de los depósitos grasos (10,19). Esta variable ha sido estudiada (15), encontrándose una sarcopenia en el 54% de los hombres y en el 21% de las mujeres.

1.4. PATOGENIA DE LA MALNUTRICIÓN

La malnutrición en el paciente cirrótico se considera multifactorial, siendo resultado de la suma de varias concausas. Entre ellas destacan la disminución de la ingesta calórica, alteraciones funcionales a nivel de la digestión, absorción intestinal y metabolismo intermedio de los nutrientes, el estado hipercatabólico y alteración en la capacidad de almacenamiento de nutrientes por parte del hígado (14,20–24). En la patogenia de la malnutrición también hay que tener en cuenta otros factores extrínsecos como son los efectos adversos de los tratamientos y otros elementos iatrogénicos (25).

1.4.1 Disminución de la ingesta calórica

En los pacientes con enfermedad hepática crónica es frecuente la anorexia y la saciedad precoz, ambas favorecen la reducción de la ingesta oral y por tanto la malnutrición (22).

Los pacientes cirróticos, antes del ingreso hospitalario, presentan anorexia en el 53% de los casos, alimentación irregular en el 40% y el 36% solo realiza una comida diaria (20).

El estado de hiporexia y anorexia en los pacientes cirróticos se puede explicar parcialmente por presentar niveles sanguíneos elevados de distintas enzimas proinflamatorias con efectos anorexígenos, entre ellas destacan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la leptina y las interleuquinas 1b y 6 (IL-1b y IL6). El TNF α ejerce su acción a nivel del sistema nervioso central, provocando un compromiso en la función y liberación de neurotransmisores y provocando de este modo afectación a nivel del apetito y metabolismo. Por otro lado, la leptina es una hormona reguladora del apetito que en pacientes cirróticos se encuentra duplicada en sangre (20,22–24,26).

Otros de los factores que también se consideran importantes en la anorexia son la hiperglucemia y los déficits de zinc y magnesio, ambos asociados a la disgeusia (20,23,24,27).

Hasta un 45% de los pacientes con cirrosis hepática presentan infección coexistente por *Helicobacter Pylori* que puede causar sintomatología de dispepsia y disminución del apetito. Además el paciente puede sufrir otras patologías como esofagitis, gastritis o pancreatitis que exacerban todavía más la ingesta insuficiente (24).

Una causa a destacar es la propia anorexia inducida por alcohol, factor importante para la reducción de ingesta calórica en pacientes con enfermedad hepática alcohólica (24,27). Además las calorías vacías del alcohol alteran la alimentación equilibrada (20).

Las dietas especializadas desagradables (pobre en sal y proteínas en ascitis y encefalopatía hepática respectivamente) y la alteración del sentido del gusto a consecuencia de la hipomagnesemia y neuropatía autonómica también favorecen la reducción de la ingesta (22,24).

La neuropatía autonómica propia de los pacientes con cirrosis se asocia a gastroparesia y disminución del peristaltismo intestinal, esto a su vez deriva en una restricción de la expansión gástrica y un aumento del tiempo de tránsito intestinal, respectivamente. De este modo se favorece el sobrecrecimiento bacteriano, la saciedad precoz y dispepsia funcional junto con malabsorción intestinal y atrofia de la mucosa intestinal, estos dos últimos también a consecuencia de la hipertensión portal (22,24).

Además la saciedad precoz se ve favorecida por el efecto mecánico de la ascitis al presentar un volumen gástrico disminuido, que parece aumentar tras la paracentesis evacuadora, contribuyendo al aumento de la ingesta oral (22).

1.4.2 Disminución de la digestión y absorción de nutrientes

La hipertensión portal provoca una alteración en la digestión y absorción intestinal como consecuencia del edema en la mucosa intestinal. Esto provoca un aumento de la permeabilidad y por tanto mayor pérdida de proteínas (20,24,26,27).

La absorción de nutrientes alterada ha sido descrita en pacientes con enfermedades hepáticas colestásicas, que se caracterizan por un descenso en la concentración intraluminal de sales biliares, siendo la principal manifestación el déficit de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y la esteatorrea (20,22–24,27). Esta alteración se produce con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad hepática alcohólica asociada a insuficiencia pancreática (22–24) o colangitis esclerosante primaria con enfermedad inflamatoria intestinal (23).

La absorción también se ve alterada por las alteraciones en la microbiota intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano, que no es infrecuente en los pacientes con cirrosis (14,20).

La enfermedad celíaca es más frecuente en los pacientes con enfermedad hepática crónica, se asocia especialmente a hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria y esteatohepatitis no alcohólica. En un 40% de los pacientes con enfermedad celíaca no tratada se ha encontrado un aumento de las enzimas hepáticas. Del mismo modo que el resto de pacientes con celiaquía, se benefician de la dieta permanente sin gluten (22).

Así mismo, el alcohol actúa como tóxico directo en la mucosa intestinal e inactiva las enzimas del “ribete en cepillo”. Esto conduce a un aumento de la permeabilidad intestinal asociada a un incremento de las pérdidas hidroelectrolíticas (24).

También es importante tener en cuenta el efecto iatrogénico de determinados fármacos empleados para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica y de sus complicaciones por la inducción de cuadros diarreicos, entre ellos destacan algunos como la neomicina, lactulosa o diuréticos. Además el estrés quirúrgico, la corticoterapia y los fármacos inmunosupresores contribuyen a la malabsorción (23).

1.4.3 Alteraciones metabólicas

Los pacientes con enfermedad hepática crónica pueden presentar alteraciones metabólicas a nivel de los carbohidratos, lípidos, proteínas y metabolismo energético. Como consecuencia se reducen las reservas de lípidos y proteínas, facilitando los déficits nutricionales (22).

El 70% de los pacientes con hepatopatía crónica presentan intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina y entre el 11-40% padecen Diabetes Mellitus tipo II (22,27), presentando hiperinsulinemia e hipergastrinemia con resistencia periférica a la insulina (21).

En pacientes cirróticos son habituales las alteraciones de la tasa metabólica. De hecho hay evidencia de un estudio realizado por Muller con 473 pacientes con cirrosis en los que el 34% presentaba un estado hipercatabólico, basándose en la determinación del gasto energético basal mediante calorimetría indirecta (22,24). El aumento del gasto energético basal se relaciona con distintos factores entre los que se encuentran el incremento de la actividad simpática, fiebre, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (23,24).

El equilibrio metabólico se encuentra desplazado hacia el lado catabólico dificultando el almacenamiento y la oxidación de glucosa y favoreciendo los procesos de glucogenolisis, lipolisis y proteólisis (21,28). Esto deriva en un proceso de glucogenogénesis por peroxidación lipídica y movilización de aminoácidos del músculo esquelético, y esto a su vez provoca una reducción de la grasa subcutánea y agotamiento muscular respectivamente (23).

Sumado al proceso de glucogenolisis, estos pacientes presentan reservas musculares y hepáticas de glucógeno menores a consecuencia de la pérdida de masa hepática funcional. Esto conlleva a la reducción de la disponibilidad de glucosa como sustrato energético y un incremento de la utilización de lípidos y proteínas. La suma de ambos procesos provoca un menor periodo normoglucémico tras el ayuno (14,21-23,27), presentando un mayor riesgo de hipoglucemia (24).

A consecuencia del papel del hígado en el metabolismo lipídico, presentan un deterioro en la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados. Esto se ha asociado con una mayor alteración nutricional (22,23), presentando un aumento de los niveles de ácidos grasos n-6 y n-9 junto con un descenso de los n-3 a nivel sanguíneo y adiposo (23).

La suma de las alteraciones a nivel del metabolismo lipídico deriva en la reducción en los valores de triglicéridos, fosfolípidos, colesterol, apoproteínas y ácidos grasos. La disminución es proporcional al grado de desnutrición y a la gravedad de la enfermedad hepática. Se considera un factor de riesgo independiente de mortalidad en cirrosis hepática (27).

Los pacientes con enfermedad hepática crónica presentan un desbalance en la proporción entre los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) y los aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina y metionina). En condiciones normales existe una proporción 3,5:1 mientras que en estos pacientes la relación es 1:1, lo cual conlleva a un incremento de la captación de aminoácidos aromáticos a nivel cerebral, provocando un aumento de la síntesis de falsos neurotransmisores (octopamina, feniletilamina y feniletanolamina) que compiten con los neurotransmisores endógenos (22).

Además, se produce un aumento de las pérdidas de proteínas a consecuencia de hemorragias gastrointestinales, paracentesis de gran volumen y enteropatía pierde-proteínas. Por tanto, el uso de proteínas y aminoácidos en la gluconeogénesis, el incremento del catabolismo proteico y las pérdidas proteicas se manifiestan como sarcopenia y deterioro muscular (20,22). La sarcopenia se considera la complicación más común en la enfermedad hepática crónica, presente en el 60% de los pacientes (20,22,27), necesitando mayores requerimientos proteicos para mantener el balance nitrogenado positivo (23).

1.5. CONSECUENCIAS DE LA MALNUTRICIÓN EN LA CIRROSIS E IMPACTO EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

La pérdida de masa muscular asociada a malnutrición es la complicación “oculta” más frecuente y con mayores implicaciones negativas en la supervivencia, calidad de vida y el desarrollo de complicaciones propias de la hepatopatía (13,14,29–31). Su incidencia aumenta con la progresión de la enfermedad (15,30).

La sarcopenia es considerada predictor independiente de mortalidad en los cirróticos (14,15,29,30,32). Existe controversia sobre la influencia de la puntuación MELD en el riesgo de muerte, existiendo estudios que consideran que esta asociación se produce especialmente en aquellos con puntuación baja en el índice MELD (15,32) mientras que en otros se concluye que el riesgo de mortalidad es independiente a la escala MELD (14,30).

Es importante tener en cuenta que no está presente de forma exclusiva en los pacientes con bajo peso, sino que es una complicación propia de pacientes cirrótico con cualquier IMC (13). Por tanto, es de especial importancia determinar proactivamente y de manera sistemática la presencia y el grado de sarcopenia en la evaluación integral del candidato a TH con el objetivo de instaurar, en los casos que sea necesario, una terapia nutricional y física (33,34) ya que estas aumentan de manera significativa la supervivencia postquirúrgica (31).

Sin embargo, el impacto de la sarcopenia después del TH es controvertido. Determinados estudios concluyen el efecto negativo en la evolución postTH (14,35,36), incluso alguno de ellos es más específico y determina que “la presencia de sarcopenia central (medición del área central del músculo psoas por TAC) está fuertemente relacionada con la mortalidad postcirugía” (31,33).

La mayoría de los pacientes en estado sarcopénico en la etapa pretrasplante no recuperan una masa muscular normal durante el primer año postTH (31,34), empeorando el nivel de pérdida de masa muscular en muchos de estos pacientes después de la cirugía. Incluso aquellos pacientes que no presentan sarcopenia en el momento del TH pueden llegar a desarrollarla en la etapa postrasplante (34). Aquellos pacientes en los que se produce una ganancia de masa muscular después de la cirugía presentan un mejor índice de supervivencia (31).

La principal causa de complicaciones y muerte relacionada con el descenso de masa muscular son los procesos infecciosos bacterianos y la sepsis, a consecuencia de la disfunción inmune secundaria (13,31,32,34). Del mismo modo, existe una mayor frecuencia de infecciones bacterianas peri y post TH en los pacientes sarcopénicos (14,15,31,32,34).

1.6. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE

El desarrollo de alteraciones nutricionales no está relacionado con el ingreso del paciente en la lista de espera de trasplante, sino que se inician cuando la enfermedad hepática está lo suficientemente avanzada como para afectar al estado nutricional (37).

La malnutrición no se considera una contraindicación de TH (35) pero sí se asocia a un peor pronóstico y aumento de la mortalidad tanto en el período pre-TH como en el post-TH (35,37). A consecuencia, ha de considerarse la terapia nutricional como parte fundamental del manejo integral del paciente sometido a TH (37).

Los objetivos principales de la terapia nutricional son (37):

- Realizar un cribado del estado nutricional mediante los métodos de valoración nutricional.
- Analizar si es necesario establecer un tratamiento nutricional en función de los resultados en los test de cribado.
- Determinar la pauta de nutrición postcirugía en función de las características del paciente y del tratamiento inmunosupresor.
- Prevenir complicaciones tardías a nivel metabólico y nutricional.

La elección del tratamiento nutricional varía en función del estadio de la enfermedad, comorbilidades y complicaciones asociadas, nivel de actividad física y del cálculo de las necesidades energéticas (28,35).

1.6.1 Recomendaciones nutricionales previas al trasplante

A pesar de las alteraciones en el metabolismo a consecuencia de la insuficiencia hepática no se recomienda reducir drásticamente el aporte lipídico, pero sí se aconseja conseguir el aporte calórico recomendado (25-40 kcal/kg/día) con una mayor ingesta de hidratos de carbono (45-65%) que de lípidos (1 g/kg/día). De este modo, se reduce la necesidad de síntesis de glucosa mediante el proceso de gluconeogénesis y se previene la utilización de aminoácidos y la consiguiente pérdida de tejido muscular (35,38,39). Es importante tener en cuenta que los pacientes con insuficiencia hepática, a consecuencia de las alteraciones metabólicas (aumento de gluconeogénesis y limitación del almacenamiento de glucógeno), presentan un elevado riesgo de hipoglucemia (35).

Para mantener la ingesta calórica adecuada no se debe limitar la ingesta de lípidos, pero esta no debe superar el 30%. Existen estudios en los que proponen la suplementación con ácidos grasos n-3 con el objetivo de retrasar la evolución de la hepatopatía y por tanto el trasplante (38).

En relación con la ingesta proteica, se recomienda un aporte aproximado de entre 0,8-1,5 g/kg/día ((28),(39)). Además, es aconsejable un mayor consumo de proteínas de origen vegetal (28,38); específicamente la asociación ESPEN recomienda que un tercio del aporte tenga origen vegetal, otro tercio lácteo y el tercio restante origen animal no lácteo (39).

Se recomienda un aporte de líquido de 1 ml/kcal/día, quedando únicamente restringido en aquellos pacientes con hiponatremia severa (<120 mmol/l) (28).

La enfermedad hepática avanzada también se asocia de déficit de micronutrientes, sobre todo si presenta etiología etílica. Son frecuentes los déficits de zinc, magnesio, selenio y fósforo (35,38,40); en caso de que se presenten se recomienda suplementación con el objetivo de intentar prevenir el avance de la hepatopatía (35,38).

También existe una alta prevalencia de déficit de vitamina D, alterando de forma secundaria el metabolismo del calcio y favoreciendo la aparición de osteomalacia y osteoporosis. En caso de deficiencia o de corticoterapia es importante la suplementación de ambos (38).

En el pasado era frecuente el recomendar la restricción proteica con el objetivo de prevenir la encefalopatía, pero esta medida en la actualidad se considera inapropiada (28,35,37). El aporte normoproteico no incrementa la EH pero el aporte inadecuado sí provoca alteraciones en el metabolismo proteico (35).

En situación de EH, a nivel del metabolismo proteico, se produce una alteración de la proporción normal entre aminoácidos de cadena ramificada (AACR; valina, leucina e isoleucina) y los aminoácidos aromáticos, a favor de estos últimos (35,40). Los AACR se consideran un método adecuado para conseguir el aporte nitrogenado en pacientes con intolerancia a las proteínas por riesgo de encefalopatía (28,37,38,41) y mejoran el grado de encefalopatía, sin favorecer su resolución (38) ni disminuyendo la morbimortalidad asociada (35). Existen estudios que correlacionan su administración con la estimulación de la síntesis hepática de proteínas y una mejoría del estado nutricional y de la calidad de vida del paciente cirrótico (28,39). El estudio de Kawaguchi, diseñado para evaluar el efecto de la administración de AACR en pacientes con cirrosis, sugiere que los BCAA mejoran el metabolismo de los carbohidratos, reduciendo de este modo la gluconeogénesis y el catabolismo proteico (42).

El uso de AACR no está indicado de manera sistemática en todos los pacientes que requieran NE (35). Las principales indicaciones son su uso como suplemento nutricional en EH y en pacientes con EH con verdadera intolerancia a las proteínas en las que otras líneas de tratamiento no han resultado eficaces, siguiendo la pauta de 0,25 g/kg/día de AACR y 0,5 g/kg/día de proteínas (41).

Uno de los principales factores de riesgo de EH es la hiperamonemia sérica. El amonio es producido por bacterias intestinales a través del mecanismo de desaminación enzimática de las proteínas. Con el objetivo de reducir la producción se emplean antibióticos o suplementos con prebióticos y probióticos, pero no de manera combinada (43).

Recomendaciones de la Asociación Americana para Estudio del Hígado (AASLD) sobre el manejo del paciente candidato a trasplante (44):

Factors Associated	Possible Etiologies	Potential Treatment
Diminished nutrient intake	Early satiety	Consider TIPS in patients with refractory ascites and low MELD 4-6 meals every day including a late evening snack Consider TIPS in patients with refractory ascites, and low MELD Consider the need of trace elements (zinc and magnesium) supplements based on patient's symptoms or serum levels Avoid unnecessary dietary restrictions Packing nutrition supplements when coming for paracentesis Resume regular meal patterns as soon as possible Provide calories for an amount of 120%-130% of the calculated basal energy expenditure Antibiotic prophylaxis in patients with previous episodes of spontaneous bacterial peritonitis Provide 1.5-2 g of protein per kilogram of dry weight in the early period Consider testosterone replacement in male patients with hypotestosteronemia Consider TIPS in patients with refractory ascites and low MELD 4-6 meals every day including a late evening snack 30 g/day of BCAA supplementation* 10 g/day leucine supplementation*
	Impaired gastric accommodation	
	Ascites	
	Impaired digestion and nutrient absorption	
	Portal hypertensive enteropathy	
	Loss of appetite	
	Dysgeusia due to micronutrient deficiencies (zinc or magnesium)	
	Cytokines (TNF- α)	
	Hospitalizations	
	Loss of regular meals for examinations and procedures	
Hypermetabolic state	Hyperdynamic circulation	Antibiotic prophylaxis in patients with previous episodes of spontaneous bacterial peritonitis
	Increase use of macronutrients and micronutrients	
	Cytokine-driven hypermetabolism	
	High-energy expenditure and demand	
	Compromised gut barrier function	
	Bacterial translocation	
Inadequate synthesis or absorption or micronutrients and macronutrients	Infections	Provide 1.5-2 g of protein per kilogram of dry weight in the early period Consider testosterone replacement in male patients with hypotestosteronemia Consider TIPS in patients with refractory ascites and low MELD 4-6 meals every day including a late evening snack 30 g/day of BCAA supplementation* 10 g/day leucine supplementation*
	Loss of body protein	
	Inadequate synthesis	
	Diminished storage capacity	
	Affected enterohepatic circle	
	Multiple paracentesis	
	Decrease hepatic glycogen reserves	
	Early switch to gluconeogenesis	
	Mobilization of amino acids from the skeletal muscles	

*Further studies needed.

Figura 3. Recomendaciones de la AASLD para el manejo del paciente candidato a trasplante

1.6.2 Recomendaciones nutricionales después del trasplante hepático

Las necesidades de macro y micronutrientes son similares a aconsejadas en cualquier período postquirúrgico, siendo relevante la monitorización de los niveles séricos de zinc, magnesio, fosfato y selenio (4,24,35).

Se considera de gran importancia disminuir al mínimo el tiempo de ayuno postquirúrgico (24). En el momento inmediatamente después del TH se produce un incremento del catabolismo proteico por lo que aumentan las necesidades proteicas y energéticas, recomendándose un aporte de entre 1,5-2 g/kg de proteínas y entre 25-30 kcal/kg, respectivamente. Además, son frecuentes las alteraciones electrolíticas a consecuencia del uso de diuréticos y el aporte de fluidos (24,38).

El soporte nutricional inmediato favorece la evolución de los pacientes, sin observarse cambios significativos al modificar la vía de aporte de nutrientes (enteral o parenteral) (35).

Como norma general, en los pacientes sometidos a TH se recomienda nutrición enteral (NE) precoz (< 12 horas), siempre que se encuentren hemodinámicamente estables y sin náuseas ni vómitos. La práctica más aconsejable es la colocación de la sonda naso-yeyunal (acceso transpilórico) durante la propia cirugía (24,35,37,38). En la mayoría de los casos, aproximadamente en el 5º día post-TH se recupera la alimentación vía oral (37).

En los pacientes en los que exista alguna contraindicación para nutrición enteral (aporte insuficiente con NE, no tolerancia de NE, tracto gastrointestinal no funcionando a causa de hemorragia digestiva o elevado riesgo de aspiración en EH), está indicada la NP para mantener el aporte nutricional. En estos pacientes se recomienda la combinación de NE-NP rica en tiamina a no ser que exista alguna alteración que desaconseje de forma absoluta la NE, en cuyo caso se administraría NP aislada (4). En estos casos, si el paciente presenta alteraciones hepáticas, se recomienda la suplementación con ácidos grasos n-3 (35).

El pronóstico post-TH inmediato mejora en los pacientes a los que se les pauta farmaconutrición (4,35), cuyo empleo no se asocia con un incremento del riesgo de rechazo del injerto (4). Algunas de las estrategias son:

- Nutrición parenteral (NP) con glutamina: mejoría de los parámetros bioquímicos hepáticos.
- Nutrición enteral enriquecida (arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega 3 disminuyen el riesgo infeccioso postquirúrgico e interviene de manera positiva en el mantenimiento de la reserva proteica.
- Nutrición enteral con prebióticos y probióticos también disminuye la probabilidad de infección.

Una de las alteraciones más prevalentes en el postoperatorio precoz es la hiperglucemia a consecuencia del tratamiento inmunosupresor, siendo necesario en algunos casos tratamiento con hipoglucemiantes orales o incluso insulino terapia (4,24). El desarrollo de diabetes se asocia con menor supervivencia a largo plazo (4).

Se considera que cuando la terapia con suplementos nutricionales se complementa con la realización planificada de ejercicio físico se obtienen mejores resultados a nivel global. Además, la realización de ejercicio físico presenta efectos positivos sobre la hipertensión portal. En el momento actual, no existe un protocolo estandarizado sobre las recomendaciones. En este estudio se propone un algoritmo terapéutico con diferentes modalidades de actividad física en función del estado funcional del paciente (45).

Resumen de las recomendaciones propuestas para el apoyo nutricional en el ámbito del trasplante hepático (37):

RECOMENDACIONES PARA EL APOYO NUTRICIONAL TRASPLANTE HEPÁTICO		
	PRETRASPLANTE Recomendaciones	POSTRASPLANTE Recomendaciones y consideraciones
Energía	Calorimetría indirecta o 25 a 40 kcal/kg/día (peso ideal) De acuerdo al estado nutricional y metabólico.	Calorimetría indirecta o * 22 a 30 kcal/kg de peso/día *individualizar según el estado nutricional y metabólico
Proteínas	1.2g /kg/día 1.5g/kg/día catabólico Encefalopatía hepática: 0.6 – 0.8g/kg/día + 0.25g/kg/día de aminoácidos de cadena ramificada.	* 1.5 – 1.8 g/kg/día inmediato 1 a 1.3 g/kg/día tardío
Hidratos de carbono	45 a 65% del total de la kcal	* 50% de las calorías no proteicas * Evitar hiperglucemia
Lípidos	25 – 30% del total de las kcal	* 30% de las calorías totales.
Electrolitos	Control de sodio	* Aporte estándar * Seguimiento con controles analíticos
Vitaminas Oligoelementos	Vitamina A, D Suplementar zinc 50mg/día	* Aporte estándar, reponer deficiencia del sustrato en caso de presentarla.
Otros	Suprimir la ingestión de alcohol	

Fuente:
Montejo G. Trasplante hepático. Implicaciones Nutricionales. Nutr Hosp. 2008.
ASPEN. JPEN 2014.;38 (6):673-681.

Figura 4. Recomendaciones para el apoyo nutricional en el trasplante hepático

1.7. VALORACIÓN NUTRICIONAL

Dado el peor pronóstico de la enfermedad hepática crónica a consecuencia de la malnutrición, es de especial relevancia la realización sistemática de la valoración nutricional, siendo especialmente importante en los pacientes descompensados (10).

Los pacientes con elevado riesgo de desnutrición, previamente al cribado nutricional, son aquellos con un IMC < 18 kg/m² y/o un estadio Child-Pugh C. En estos pacientes, además de la valoración nutricional general, se incluye el estudio de sarcopenia. En el resto de pacientes, se emplean distintas herramientas de cribado que permitan identificar a los pacientes con riesgo de desnutrición que necesiten una valoración nutricional completa, que permita confirmar y graduar la desnutrición (10,46). En los pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) se debe considerar la posibilidad de retención hídrica y calcular de nuevo el IMC teniendo en cuenta el peso seco. Si el cribado inicial es negativo, se repite la evaluación anualmente (10).

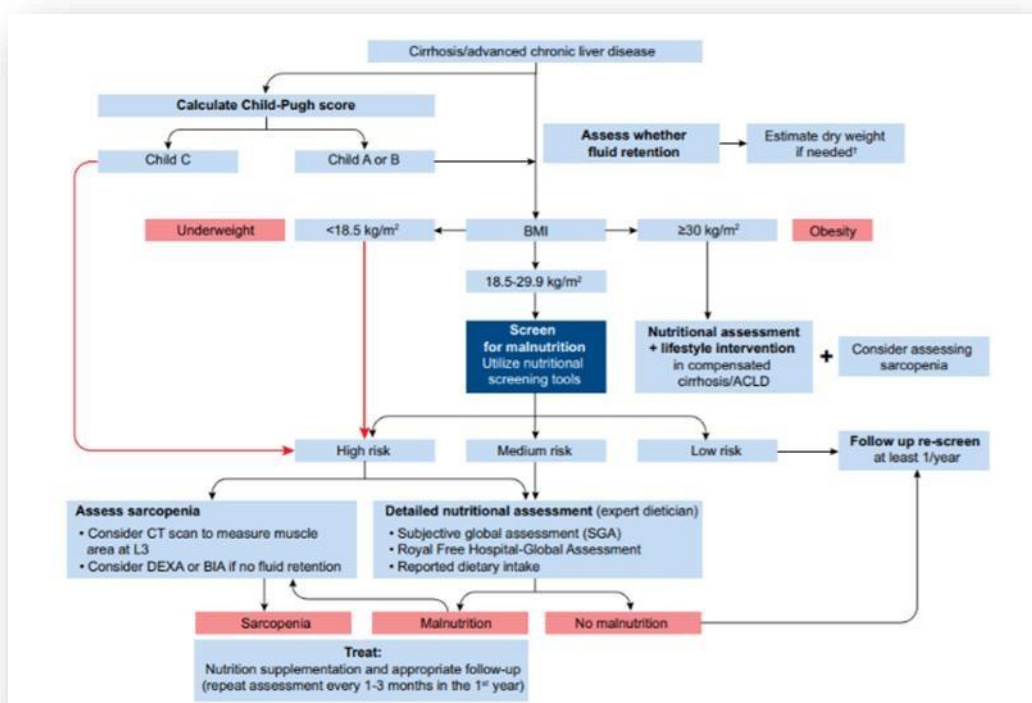


Figura 5. Protocolo de valoración nutricional RFH-NPT

Ninguno de los métodos que se emplean en la evaluación se considera superior al resto, no existiendo un “gold estándar”. La mayoría de los métodos no han sido validados en pacientes cirróticos y hay que tener en cuenta los posibles sesgos que pueden estar presentes en estos pacientes, siendo el más frecuente la retención hídrica, que pueden dificultar el diagnóstico de malnutrición (10,46). Una de las herramientas específicas para hepatopatía es el Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT) que tiene en cuenta el deterioro clínico, la presencia de ascitis, de hepatitis alcohólica grave así como aspectos relacionados con la capacidad para ingesta del paciente (10).

1.7.1 Parámetros empleados en valoración nutricional

1.7.1.1 Parámetros antropométricos

Las medidas antropométricas permiten comparar al paciente con la población de referencia y/o evidenciar variaciones en un período de terminado de tiempo (47).

Peso

Para su empleo como dato aislado se debe de tener en cuenta la población de referencia. También permite valorar variaciones en el peso del paciente, y en este caso es necesario conocer el peso basal del mismo (peso habitual en ausencia de enfermedad) (47).

La principal función del peso en la valoración nutricional es el cálculo del porcentaje de pérdida de peso o cambio reciente en el peso, mediante la fórmula: % pérdida de peso = [(peso habitual – peso actual) / peso habitual (47).

Índice de Masa Corporal (IMC)

Se trata de una herramienta sencilla, fiable y reproducible. Para su cálculo se relacionan los valores de peso (en kilos) y altura (en metros) mediante la fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$ (48).

Su valor se correlaciona, de manera más fiable que el dato del peso en solitario, con el porcentaje de masa corporal y con la cantidad de grasa corporal del paciente, pero no mide directamente la grasa corporal (49). Puede sobreestimar el peso en personas con sobrepeso y muy musculosas e infraestimar a personas con pérdida de masa muscular. Además, se considera el método de elección para determinar alteraciones en el peso corporal (48).

La clasificación del IMC se basa en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Si además se mide la circunferencia de la cintura aumenta la fiabilidad. (45). Las distintas categorías de la clasificación de la obesidad se asocian con un incremento de la morbimortalidad con respecto a la previa, pero también es importante tener en cuenta la variación en paralelo de la masa corporal y del riesgo cardiovascular, independientemente de la categoría en la que se encuentre el paciente (50).

El uso del IMC para valorar el nivel de desnutrición en pacientes cirróticos es controvertido ya que, en algunos pacientes, puede sobreestimar su estado nutricional. Por tanto, se establecen unos puntos de corte, basándose en el estudio de Campillo y cols.: 22 kg/m² para pacientes sin ascitis, 23 kg/m² para pacientes con ascitis leve y 25 kg/m² para pacientes con ascitis severa (51).

Porcentaje de grasa corporal (%)

La grasa corporal varía en función de la edad, el sexo y el origen étnico del paciente. Al aumentar la edad, aunque el peso no varíe, se produce un aumento del porcentaje de grasa corporal. Con respecto al sexo, las mujeres, independientemente de su IMC, presentan un 12% más de grasa corporal que los hombres (49).

Con un peso normal, el porcentaje de grasa corporal saludable oscila entre 20-30 % en las mujeres y entre 8-25 % en los hombres. Un aumento del porcentaje de grasa corporal con respecto a los valores normales se asocia a un incremento del riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares (49).

Pliegues cutáneos

La utilidad de la medición de los pliegues cutáneos radica en la relación entre la grasa corporal subcutánea y la grasa corporal total. Por tanto, se emplean para estimar de manera indirecta la reserva grasa subcutánea, que supone un 50% de la grasa corporal total (46). La medición los pliegues se considera el mejor método indirecto para estimar la masa magra en pacientes cirróticos (20).

Además, tanto la medición del pliegue cutáneo del tríceps como la circunferencia braquial sirven para estimar de manera precisa la masa muscular corporal (52).

En la medición de cualquiera de los pliegues cutáneos, un valor menor al quinto percentil (p5) implica un diagnóstico de desnutrición severa y una medición superior al percentil 90 es diagnóstico de obesidad. Las mediciones se comparan con los valores de referencia para cada edad y sexo (46,53).

Perímetros corporales: perímetro abdominal

Esta medida se correlaciona con el nivel de obesidad abdominal y ofrece información sobre el riesgo cardiovascular, independientemente del IMC (49,50).

El cálculo de la circunferencia abdominal es especialmente útil en los pacientes con un IMC que oscila entre 25-35 kg/m², es decir, en aquellos pacientes con sobrepeso. En estos pacientes, cuando la medición del perímetro abdominal se considera patológica existe indicación para un tratamiento más agresivo de la obesidad (50). Mientras que, la mayoría de las personas con IMC > 35 kg/m² presentan un perímetro abdominal patológico por lo que la medición no es imprescindible pero sí aumenta la precisión en la estimación del riesgo cardiovascular (49).

Se considera obesidad abdominal si el perímetro es mayor 88 cm en mujeres y mayor 102 cm en hombres. Esto supone un riesgo cardiometabólico muy elevado y por tanto un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad. Por otro lado, se considera riesgo elevado, aunque el perímetro abdominal se encuentra dentro de los límites normales, los valores mayores de 95 cm en hombres y de 82 cm en mujeres (49,50).

1.7.1.2 Parámetros bioquímicos

Proteínas viscerales

- **Albumina**

Es la proteína sérica más abundante cuantitativamente y su vida media oscila entre 14-20 días (52), por lo que su variación no es sensible a cambios nutricionales agudos (54).

En condiciones normales el hígado sintetiza 15 g/24 h, y en este proceso intervienen factores como el estado nutricional (46,55). La eliminación se debe al catabolismo celular.

La hipoalbuminemia es frecuente en la enfermedad hepática crónica severa por alteración de la función hepática de síntesis proteica. También en otras situaciones patológicas como síndrome nefrótico y cáncer. Además, existe un descenso de sus valores en situaciones de sobrecarga de volumen por efecto dilucional, por lo que un paciente con enfermedad hepática con la función de síntesis conservada pero con ascitis puede presentar valores descendidos de este marcador (55).

El nivel sérico de albumina tiene valor pronóstico, asociándose los valores inferiores a la normalidad a una mayor morbimortalidad (54).

No existe una evidencia fiable para el uso de la albumina como marcador de desnutrición. Existen estudios en los que no se observan variaciones en los niveles de albumina hasta situaciones extremas de desnutrición con IMC<12. Por tanto, el dato analítico aislado de hipoalbuminemia (Albumina < 3,5 g/dl) no es un marcador preciso para el diagnóstico de malnutrición (52).

- **Prealbumina**

Esta proteína presenta dos diferencias con la albumina que le permiten ofrecer información fiable sobre variaciones agudas del estado nutricional de un paciente: menor cantidad en plasma y menor vida media, oscila entre 2-3 días (52). Igual que ocurre con la albumina, su síntesis se reduce en presencia de enfermedad hepática crónica avanzada (54).

Presenta excreción renal por lo que alteraciones a este nivel se relacionan con un aumento de proteína en plasma (51,52).

- **Transferrina**

Es una beta-globulina de síntesis hepática con una vida media de entre 8-10 días (54).

Su valor disminuye en malnutrición proteico-energética pero diversos estudios que compararon los valores de transferrina y la masa libre de grasa no mostraron correlación entre ambos (52). Por lo que, al igual que ocurre con la albumina, no se considera un marcador fiable para valorar el estado nutricional cuando se analiza su valor de forma aislada (52,54).

Su uso en la valoración nutricional se descarta en pacientes con ferropenia crónica, alteración de la absorción intestinal y transfusiones múltiples (54).

Proteínas somáticas

- Creatinina

La creatinina es un producto final del metabolismo proteico que se excreta por orina sin sufrir alteraciones metabólicas previas. La cantidad de creatinina en orina depende de la masa muscular del paciente y refleja el nivel de catabolismo muscular (54). Por tanto, en ausencia de patología renal, la síntesis y excreción urinaria de creatinina en 24 horas es constante y se correlaciona de manera fiable con la masa muscular total del organismo, igual que el ICT (54,56).

En los pacientes con enfermedad hepática crónica en estado avanzado se produce un descenso de la síntesis hepática de creatinina, una reducción de la masa muscular y un aumento de la secreción tubular de creatinina. Por tanto, no está clara la utilidad de estos métodos de valoración (46).

El Índice de Creatinina-Talla [ICT = (Cr (orina 24h) / Cr (orina 24h ideal para talla) x 100], permite relacionar la excreción diaria de creatinina con la talla. En condiciones normales el valor es > 80%. Un valor de ICT < 80% implica que la excreción de creatinina del paciente es menor al 80% de la esperada en pacientes sanos no desnutridos. Esto orienta a una menor masa muscular del paciente y por tanto hacia el diagnóstico de desnutrición proteico-energética. Entre 80-60% del valor de referencia indica depleción proteica moderada y si ICT es < 80% depleción proteica grave (54,56).

- Número total de linfocitos

Los parámetros inmunológicos no se consideran fiables en la valoración de estos pacientes, debido a que su alteración también se encuentra influenciada por la propia enfermedad, independientemente del estado nutricional (46,57).

El número total de linfocitos es una prueba que permite valorar el estado nutricional. En situación de malnutrición se produce un descenso del recuento de los linfocitos T, siendo la principal hipótesis de la patogenia de esta alteración inmune es la reducción de la maduración de las células precursoras. Las variaciones en el recuento total de linfocitos (CTL) permiten identificar alteraciones en la respuesta inmune en las etapas más precoces de la desnutrición (58).

El recuento de linfocitos totales se calcula con la siguiente fórmula: Cuenta total de linfocitos (CTL) = [Linfocitos (%) × nº Leucocitos]/100 (59). En condiciones normales, el valor es > 2000/ml. Entre 1200 – 2000 /ml indica desnutrición leve, 800- 1200 /ml desnutrición moderada y < 800 /ml desnutrición grave (58).

- Potasio corporal total

Más del 50% del potasio corporal total (TBK) se encuentra en el músculo esquelético, por lo que la estimación de este parámetro permite determinar la masa muscular. Recientemente, se ha propuesto cuantificar el potasio corporal parcial (PBK), un nuevo método más sencillo que consiste en determinar la cantidad de potasio en los músculos del brazo (8).

El potasio corporal total (TBK) se calcula del promedio del potasio por kg de peso corporal (~55 mmol de K+/kg).

- Colesterol

Se ha observado hipocolesterolemia en pacientes con malnutrición y síndrome de malabsorción, también en patología hepática y renal. Los valores reducidos de colesterol se relacionan con aumento de la mortalidad (54).

Se considera colesterol sérico normal entre 4.13 mmol/l – 3.36 mmol/l. Los valores < 3.36 mmol/l están relacionados con desnutrición (47).

1.7.1.3 Índices de valoración nutricional

Índice CONUT (60)

Se trata de un sistema de cribado automatizado desarrollado por el Hospital Universitario de la Princesa (HUP). El programa informático evalúa de forma automática y a diario dos parámetros analíticos (albúmina plasmática y colesterol total) y un parámetro inmunológico (linfocitos totales).

El valor de albúmina determina el nivel de reserva proteica, el colesterol total se relaciona con el agotamiento calórico y los linfocitos totales determinan el grado de inmunosupresión asociado a desnutrición.

En función de los valores analíticos, el sistema CONUT establece tres grados de desnutrición. Las puntuaciones 0-1 se consideran dentro de la normalidad, entre 2-4 se relacionan con desnutrición leve, 5-8 desnutrición moderada y 9-12 desnutrición severa.

Si CONUT > 5, se considera desnutrición moderada y por tanto alarma nutricional, indicación de evaluación nutricional integral.

Mini Nutritional Assessment (MNA) (61)

El sistema de cribado “Mini Nutritional Assessment” ha sido desarrollado por Laboratorios Nestlé. Se trata de un formulario de 18 preguntas en el que se evalúan distintos ítems: valoración global, historia dietética, auto-percepción de la salud y valoración antropométrica. Sobre cada uno de ellos se realizan distintas preguntas, a las que se les otorga mayor o menor puntuación en función de las respuestas del paciente; justo con las medidas antropométricas.

Se suman las distintas puntuaciones obtenidas y se establece puntuación final del cribado. Si esta es mayor o igual a 12 indica que la persona está adecuadamente nutrida, entre 11-8 presenta riesgo de desnutrición y una puntuación igual o menos de 7 indica que la persona está desnutrida.

Además, el MNA propone preguntas adicionales para conseguir una mayor información sobre la nutrición de aquellos pacientes con una puntuación igual o menos de 11, es decir, aquellos en riesgo de desnutrición o desnutridos.

Se recomienda repetir el cribado con periodicidad anual en los pacientes ambulatorios y cada tres meses en los pacientes institucionalizados y los que han sido identificados como desnutridos o en riesgo de desnutrición.



Figura 6. Algoritmo de intervención nutricional recomendado por el cribado MNA

Índice Pronóstico Nutricional de Onodera (IPN-O) (62)

Se trata de un modelo predictivo lineal que correlaciona el estado nutricional del paciente con el riesgo de mortalidad y complicaciones quirúrgicas.

El índice relaciona los niveles de albúmina y los linfocitos totales según la fórmula: $10 \times \text{albúmina sérica [g/100 ml]} + 0,005 \times (\text{recuento de linfocitos totales (mm}^2))$.

Se considera un índice de Onodera patológico cuando su valor es < 40 . Este valor, además de indicar malnutrición, se relaciona con un alto riesgo de mortalidad en los dos meses posteriores. Lo mismo ocurre cuando el recuento de linfocitos totales permanece inferior a $1.000/\text{mm}^3$.

Índice de Riesgo Nutricional (IRN) (63)

Fue desarrollado por el grupo de estudio de Nutrición Parenteral Total "Veterans Affairs TPN cooperative study group", cuyo objetivo era determinar el número de pacientes desnutridos que iban a ser sometidos a laparotomía o toracotomía no cardíaca. Se correlaciona con el riesgo de complicaciones.

Este índice correlaciona el nivel sérico de albúmina con el cociente de peso actual y peso habitual, mediante la fórmula: $\text{IRN} = 1,519 \times \text{albúmina (g/l)} + 0,417 (\text{peso actual/peso habitual}) \times 100$.

Los puntos de corte son: $\text{IRN} > 100$: estado nutrición normal, $100-97.5$: desnutrición leve, $97.5-83.5$: desnutrición moderada, < 83.5 : desnutrición severa.

2. Hipótesis y objetivos

2.1. HIPÓTESIS

Mejoría del estado nutricional en el paciente trasplantado durante el seguimiento a corto plazo (6 meses).

2.2. OBJETIVOS

- Principal: determinar la variación del estado nutricional en el paciente cirrótico teniendo en cuenta las puntuaciones en los índices de valoración nutricional en la etapa pre-trasplante, al mes, a los tres meses y seis meses del mismo.
- Secundarios:
 - Estudiar la variación de los parámetros antropométricos desde el momento previo al trasplante hasta el sexto mes de seguimiento postquirúrgico.
 - Estudiar la variación de parámetros analíticos relacionados con el estado nutricional desde el momento previo al trasplante hasta el sexto mes de seguimiento postquirúrgico.
 - Estudiar la variación de los parámetros de función hepática desde el momento previo al trasplante hasta el sexto mes de seguimiento postquirúrgico.

3. Material y métodos

3.1. DISEÑO, ÁMBITO Y PERÍODO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional prospectivo de casos con carácter unicéntrico y longitudinal. En él se han analizado pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Universitario de A Coruña, centro sanitario de referencia de la Gerencia de Gestión Integrada de A Coruña.

Los pacientes objeto de estudio son aquellos que fueron intervenidos en el segundo semestre del 2019. Tras la cirugía se ha realizado un seguimiento postrasplante con duración de 6 meses, durante este período los pacientes han sido reevaluados al mes, a los tres y a los seis meses; por tanto, el estudio se extiende hasta marzo de 2020.

3.2. MUESTRA DE ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se han incluido de forma sistemática todos aquellos pacientes intervenidos durante el período de estudio, teniendo en cuenta la participación voluntaria en el mismo.

3.3. JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para determinar las características de los pacientes respecto a su estado nutricional con una seguridad del 95% ($\alpha=0.05$) y una precisión de $\pm 10\%$, asumiendo una prevalencia del 70%, el tamaño muestral que se requiere sería de 27 pacientes. Asumiendo una posibilidad de pérdidas en un 10% de los pacientes debidos a diversas causas, la cantidad de pacientes que precisaríamos sería de 30 pacientes.

3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyen aquellos pacientes mayores de 18 años intervenidos entre julio y septiembre de 2019 que autorizaron su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

3.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyen aquellos pacientes con alguna de las siguientes características:

- Pacientes intervenidos a consecuencia de Insuficiencia Hepática Aguda Grave, enfermedades metabólicas y retrasplante.
- Pacientes con deterioro del estado general que imposibilita la realización de la valoración nutricional o que no son capaces de comprender la metodología del estudio.
- Pacientes que no son capaces de cumplir con las visitas médicas establecidas para el seguimiento postrasplante.
- Pacientes que no aceptan participar en el estudio desde el primer momento y aquellos que abandonan el estudio tras firmar el consentimiento informado.

3.6. CRONOGRAMA DE VISITAS

El cronograma de visitas y recogida de información presenta una valoración pre-trasplante y tres estimaciones durante la etapa postrasplante, siendo estas al mes, tres meses y seis meses.

3.7. VARIABLES

Para la realización de la valoración nutricional se emplearon los siguientes datos en todos los pacientes del estudio:

3.7.1 Datos sociodemográficos

Las variables sociodemográficas que se han tenido en cuenta en este estudio son la edad (en años) y el sexo del paciente.

3.7.2 Patología indicadora del trasplante hepático

Se recoge la información acerca de la etiología de la enfermedad hepática crónica. En caso de coexistir varias potenciales etiologías, se recogerá aquella considerada como mayor responsable del daño hepático.

3.7.3 Descompensaciones hepáticas

Se registra la presencia, previa al trasplante, de descompensaciones propias de la hepatopatía: ascitis, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea y hemorragia por varices esofagástricas. Además, se recogerá la existencia de hepatocarcinoma.

3.7.4 Índices pronósticos en enfermedad hepática

Escala MELD

Se realizará el cálculo mediante la fórmula: $MELD\ Score = 9,57 \ln(Creat) + 3,78 \ln(Bili) + 11,2 \ln(INR) + 6,43$. Los valores oscilan entre 6-40 puntos (64).

Escala Child-Pugh (65)

Tabla 2. Puntuación escala Child-Pugh

	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina mg/dL	≤2	2-3	>3
Albúmina	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.8	1.8-2.3	>2.3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

3.7.5 Variables antropométricas

Para la determinación de estas variables se emplea material antropométrico preciso y calibrado: báscula, tallímetro, cinta métrica y lipocaliper o compás de pliegues cutáneos (47).

Peso

La determinación se realiza con una báscula calibrada. Si se quiere calcular el porcentaje de pérdida de peso en un período determinado se emplea la siguiente fórmula: % pérdida de peso = [(peso habitual – peso actual) / peso habitual] x 100. Teniendo en cuenta el resultado obtenido y el período en el que se produce, se determina el nivel de pérdida de peso (66):

Tabla 3. Porcentaje de pérdida de peso (%)

% Pérdida de peso=[peso habitual (kg)-peso actual (kg) / peso habitual] x 100			
Tiempo	1 mes	3 meses	6 meses
Pérdida significativa	5%	7,5%	10%
Pérdida severa	>5%	>7,5%	>10%

Talla

Para la determinación se emplea un tallímetro vertical. Sobre este deben de estar en contacto los talones, glúteos, espalda y región occipital del cráneo. La cabeza debe de mantenerse en el plano de Fráncfort horizontal, gracias a la tracción del maxilar inferior hacia arriba. En el momento de la medida se realiza una inspiración forzada con el objetivo de compensar el acortamiento intervertebral (47).

Índice de Masa Corporal (IMC)

Permite relacionar el peso (en kilos) y la altura (en metros) mediante la fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$.

Para determinar el estado nutricional, en función del IMC, se han tenido en cuenta los valores establecidos por la OMS (48):

Tabla 4. Índice de Masa Corporal (IMC)

Insuficiencia ponderal	BMI <18.5 kg/m ²
Peso normal	BMI ≥18.5-24.9 kg/m ²
Sobrepeso	BMI ≥25-29.9 kg/m ²
Obesidad	BMI ≥30 kg/m ²
Obesidad grado I	BMI ≥30-34.9 kg/m ²
Obesidad grado II	BMI ≥35-39.9 kg/m ²
Obesidad grado III	BMI ≥40 kg/m ²

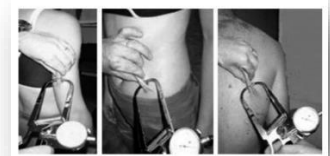
Porcentaje de grasa corporal (49)

El porcentaje de grasa corporal se calcula a partir del IMC del paciente con las siguientes fórmulas:

$$\%GC_{\text{Hombres}} = 1.2 \cdot \text{IMC} + 0.23 \cdot \text{Edad} - 10,8 - 5,4. \quad \%GC_{\text{Mujeres}} = 1.2 \cdot \text{IMC} + 0.23 \cdot \text{Edad} - 5,4.$$

Pliegues cutáneos

Para su medición se emplea un compás o lipocaliper, separando con los dedos índice y pulgar de la mano las dos capas de piel y el tejido celular subcutáneo que se encuentra entre ellas, sin incluir el músculo subyacente. El compás se sostiene con la otra mano de forma perpendicular al pliegue y a un centímetro del mismo. Emplearemos (46,52):



- El grosor del pliegue cutáneo del tríceps se mide en el punto medio entre el olecranon y el acromion, en la parte posterior del brazo.
- Pliegue braquial o bicipital: a la misma altura que el pliegue tricipital, en la parte anterior del brazo.

Perímetros

- **Perímetro abdominal**

Se determina con una cinta métrica flexible con la persona de pie y el abdomen relajado. Rodear el abdomen a la altura del ombligo, al nivel de las crestas ilíacas, y se realiza la medición tras una expiración después de una inspiración profunda (48,49).

- **Perímetro braquial**

Se mide con el brazo relajado, en el punto medio entre el acromion y el olecranon.

3.7.6 Parámetros bioquímicos

Se han determinado los parámetros analíticos en los pacientes en lista de espera a TH y posteriormente al mes, tres meses y 6 meses tras la cirugía. Los distintos parámetros incluidos han sido los siguiente:

- Recuento de linfocitos totales.
- Albúmina sérica, prealbúmina y transferrina.
- Colesterol total, cHDL y cLDL, valores de transaminasas, creatinina, glucosa, sodio y triglicéridos.

Se considerarán los puntos de corte de la Tabla 5 (67):

Tabla 5. Puntos de corte de los parámetros analíticos

	Valor normal	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición grave
Albúmina (g/dL)	3.6-4.5	2.8-3.5	2.1-2.7	<2.1
Transferrina (mg/dL)	250-350	150-200	100-150	<100
Prealbúmina (mg/dL)	18-28	15-18	10-15	<10
Linfocitos	>2000	1200-2000	800-1200	<800
Colesterol (mg/dL)	≥180	140-179	100-139	<100

3.7.7 Índices de valoración nutricional

Índice de Control Nutricional (CONUT) (60)

Se recogerá tanto el valor numérico calculado en cada control, así como la clasificación según los valores de referencia. Se consideran valores normales las puntuaciones 0-1, entre 2-4 se relacionan con desnutrición leve, 5-8 desnutrición moderada y 9-12 desnutrición severa.

Tabla 6. Puntuación índice CONUT

	Normal	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición severa
Albúmina (g/dL)	3.5-4.5	3-3.49	2.5-2.9	<2.5
Score	0	2	4	6
Linfocitos	>1600	1200-1599	800-1199	<800
Score	0	1	2	3
Colesterol	>180	140-180	100-139	<100
Score	0	1	2	3
Score global	0-1	2-4	5-8	9-12

Mini Nutritional Assesment (61)

Tabla 7. Puntuación índice MNA

Puntuación MNA	Estado nutricional
≥12	Adecuado
11-8	Riesgo de desnutrición
≤ 7	Desnutrición

Índice Pronóstico Nutricional de Onodera (IPN-O)

Este índice permite relacionar los niveles de albúmina y los linfocitos totales según la fórmula: $10 \times \text{albúmina sérica (g/100 ml)} + 0,005 \times (\text{recuento de linfocitos totales (mm}^2\text{)})$. Se considera patológico si es menor 40 (62).

Índice de Riesgo Nutricional (IRN)

Relacionan el nivel sérico de albúmina con el cociente de peso actual y peso habitual, mediante la fórmula: $IRN = 1,519 \times \text{albúmina (g/l)} + 0,417 (\text{peso actual/peso habitual}) \times 100$ (63).

Tabla 8. Puntuación índice IRN

>100	<i>Estado nutricional normal</i>
100-97,5	<i>Desnutrición leve</i>
97,5-83,5	<i>Desnutrición moderada</i>
<83,5	<i>Desnutrición severa</i>

3.7.8 Aspectos ético-legales

- Todos los pacientes que participan en el estudio han firmado el consentimiento informado.
- El estudio cuenta con la aprobación del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia (CAEIG). Código del Comité de Ética: 2019/273.
- La confidencialidad de los pacientes se ha respetado tanto en la recogida de datos como en el uso posterior de los mismos.
- El estudio se ha realizado siguiendo las normas éticas determinadas por la Declaración de Helsinki de 1975.

4. Resultados

4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DONANTE

La edad media de los donantes en el momento del trasplante fue de 58,8 años (DS 11,31), la mediana 58 y un rango de edad que oscila entre los 38 y 75 años (Tabla 9). La edad en función del sexo y las características antropométricas de los donantes se describen en la Tabla 9.

Tabla 9. Edad, en años, y características antropométricas de los donantes

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad (media \pm DS)	58,8 (\pm 11,31)	58	38	75
Antropometría:				
-Peso	80,9 kg	75	60	147
-Talla	165,5 cm	165	160	185
-IMC	29 kg/m ²	26,5	23	43

Las características generales de la población donante se describen en la Tabla 10.

Tabla 10. Características generales de los donantes

	N	%
Sexo del donante		
-Varón	2	20%
-Mujer	8	80%
Causa de muerte		
-ACV	6	60%
-Otras	4	40%
Presencia de esteatosis hepática:		
-Macroscópica (grado 0 - 1 -2 - 3)	0 / 10 / 0 / 0	0 / 100% / 0 / 0
-Microscópica (grado 0 - 1 -2 - 3)	0 / 9 / 1 / 0	0 / 90% / 10% / 0
Función hepática:		
-ALT (4-36 / >36)	6 / 4	60% / 40%
-Bilirrubina (0,1-1,2 / >1,2)	9 / 1	90% / 10%
Factores de riesgo CV:	5	50%
-HTA	4	40%
-DM	2	20%
-DLP	3	30%
-ECV previa	3	30%

Se observa un predominio femenino dado que entre la población donante el 80% fueron mujeres, siendo el accidente cerebro vascular la principal causa de muerte (60%).

En todos los pacientes existía esteatosis hepática, predominando el grado 1 tanto a nivel macroscópico (100%) como microscópico (90%).

Además, la función hepática se encontraba en rango de normalidad teniendo en cuenta los valores de alanina aminotransferasa (60%) y bilirrubina total (90%). La mitad de los pacientes presentaban algún factor de riesgo cardiovascular, siendo el más frecuente la hipertensión arterial (40%).

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES

4.2.1 Datos demográficos

La edad media de los receptores en el momento del trasplante fue de 58,6 años (DS 5,56), la mediana 59,5 y un rango de edad que oscila entre los 49 y 65 años (Tabla 11).

Tabla 11. Edad, en años, de los receptores en el momento del trasplante

	Media (\pm DS)	Mediana	Mínimo	Máximo
Varón	58 (\pm 5,43)	57	50	64
Mujer	59,2 (\pm 6,26)	61	49	65
Global	58,6 (\pm 5,56)	59,5	49	65

Las características generales de los pacientes se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Características generales de los receptores de TH

	Pacientes (n=10) n (%)
Sexo del receptor: - Varón - Mujer	5 (50%) 5 (50%)
Etiología del trasplante: - Cirrosis alcohólica - Otros	9 (90%) 1 (10%)
Historia de consumo de tabaco: - <20 paquetes/año - 20-35 paquetes/año - >35 paquetes/año	5 (50%) 1 (10%) 3 (30%) 2 (20%)
IMC: - Insuficiencia ponderal (<18,5) - Normalidad (18,5 - 24,9) - Sobrepeso (>25) - Obesidad (IMC>30)	0 2 (20%) 5 (50%) 3 (30%)
Índice Child-Pugh: - A - B - C	0 6 (60%) 4 (40%)
Índice MELD: - >40 - 30-39 - 20-29 - 10-19 - <9	0 2 (20%) 3 (30%) 4 (40%) 1 (10%)
Factores de riesgo CV: - HTA - DM - DLP - ECV previa	4 (40%) 2 (20%) 1 (10%) 1 (10%) 0
Complicaciones asociadas a cirrosis: - Ascitis - Encefalopatía - HDA - PBE	10 (100%) 9 (90%) 5 (50%) 2 (20%) 1 (10%)

La muestra de estudio está constituida por 10 pacientes que fueron trasplantados entre los meses de julio y septiembre de 2019, sin predominio de género, siendo cinco varones y cinco mujeres.

Se puede observar un claro predominio en lo que respecta a la indicación de trasplante en estos pacientes, siendo en el 90% la cirrosis alcohólica. Además, es remarcable que ninguno de estos pacientes estaba infectado por el virus de la hepatitis C, considerándose hasta hace poco tiempo, una de las principales indicaciones de TH.

En cuanto a la escala de clasificación pronóstica Child-Pugh se pone en manifiesto que ninguno de los pacientes presentaba una enfermedad hepática compensada (grado A). En la muestra, el grado B (60%) ha sido el más prevalente. Además, resulta destacable que ninguno de los pacientes tuviese un carcinoma hepatocelular insertado, ya que se trata de una indicación frecuente de trasplante en nuestro medio.

Con respecto a la escala MELD, la mayor parte de los pacientes presentaban una puntuación entre 10-19 (40%) y, en menor medida, entre 10-19 (30%).

El 50% de los pacientes se encontraban en situación de sobrepeso ($IMC > 25$) en el momento pre-trasplante. El 30% presentaban obesidad ($IMC > 30$) y únicamente un 20% se encontraban dentro de los valores normales.

Destaca que todos los pacientes han tenido alguna complicación asociada a la cirrosis hepática en el transcurso de su enfermedad, siendo la más prevalente la ascitis (90%) seguida de la encefalopatía hepática (50%).

Respecto a los factores de riesgo cardiovascular, destacar que el 40% presentaban alguna enfermedad asociada que incrementa este riesgo, siendo la más frecuente la hipertensión arterial (20%). Además, la mitad de los pacientes son fumadores.

4.2.2 Valoración en el momento pre-trasplante

Las determinaciones antropométricas y analíticas de los pacientes en el momento previo al trasplante se observan en la Tabla 13.

El peso medio de los pacientes en la etapa pre-trasplante era de 74,3 kg ($DS \pm 13,14$), mediana de 75 y un rango de valores que oscila entre 51-100. En relación a estos datos, se ha obtenido que la mediana del IMC es de 27 kg/m^2 , correspondiendo a situación de sobrepeso.

A consecuencia de las variaciones fisiológicas del porcentaje de grasa corporal con respecto al sexo del paciente, se han analizado las determinaciones de manera diferenciada. Atendiendo a esto, la mediana en varones es de 32% y en mujeres de 38%; considerándose en ambos casos valores de la categoría de "obesidad" (mayor que 25% en varones y mayor que 32% en mujeres).

En relación con los pliegues corporales, los valores de las medianas del pliegue tricúspital, perímetro braquial y perímetro abdominal son 19 mm, 28 cm y 94 cm; respectivamente. Con respecto al perímetro abdominal, la mediana en varones es de 98 cm y en mujeres de 93 cm. En este caso, el valor en los hombres se encuentra dentro de los límites de la normalidad mientras que el de las mujeres se considera riesgo elevado de obesidad central al ser mayor de 88 cm.

Tabla 13. Características antropométricas y analíticas en el momento pre-trasplante

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Peso	74,3 kg ($\pm 13,14$)	75	51	100
IMC	26,9 kg/m ²	27	19	33
% grasa corporal				
- Hombres	31,2%	32%	28%	33%
- Mujeres	38,4%	38%	30%	48%
Pliegue tricípital (mm)	19,9 mm	19	11	37
Perímetro braquial (cm)	28,2 cm	28	22	39
Perímetro abdominal (cm)	95,1 cm	94	84	111
-Varones	96,2 cm	98	88	104
-Mujeres	94 cm	93	84	111
Albumina (g/dL)	2,85 g/dL	2,8	2,2	3,4
Prealbumina (mg/dL)	7,9 mg/dL	8,5	3	14
Transferrina (mg/dL)	119,6 mg/dL	117,5	76	172
Proteínas (g/dL)	6,12 g/dL	6,3	4,5	7,6

Al analizar los datos obtenidos de los índices de valoración nutricional (Tabla 14) se pone en manifiesto que en el momento pre-trasplante ninguno de los pacientes presenta un estado nutricional dentro de los límites de la normalidad y únicamente un 10% de los mismos presenta un valor normal (>40) en la escala Onodera.

Con respecto al cribado mediante MNA se establece que la categoría “desnutrición” es la más prevalente (60%), seguida de la categoría de “riesgo de desnutrición” (40%). La categoría “riesgo moderado” del índice CONUT acumula un 60% de los pacientes mientras que “riesgo alto” presenta un 30% de los mismos, quedando únicamente un 10% en la categoría de “riesgo bajo”.

Por último, con respecto al índice INR, el 80% de los pacientes se distribuyen de manera equitativa entre las categorías de “desnutrición moderada y severa”, quedando el 20% restante como “desnutrición leve”.

Tabla 14. Índices de valoración nutricional en el momento pretrasplante

	N	%	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
MNA			7,2	7	5	10
-Normal (14-12)	0	0%				
-Riesgo desnutrición (11-8)	4	40%				
-Desnutrición (7-0)	6	60%				
CONUT			8	7	4	12
-Normal (0-1)	0	0%				
-Riesgo bajo (2-4)	1	10%				
-Riesgo moderado (5-8)	6	60%				
-Riesgo alto (9-12)	3	30%				
ONODERA			33,38	33,75	26,8	40,6
-Normal (>40)	1	10%				
-Bajo (<40)	9	90%				
IRN			86,84	86	74,4	99
-Buen estado nutricional (>100)	0	0%				
-Desnutrición leve (100-97,5)	2	20%				
-Desnutrición moderada (97,5-83,5)	4	40%				
-Desnutrición severa ($<83,5$)	4	40%				

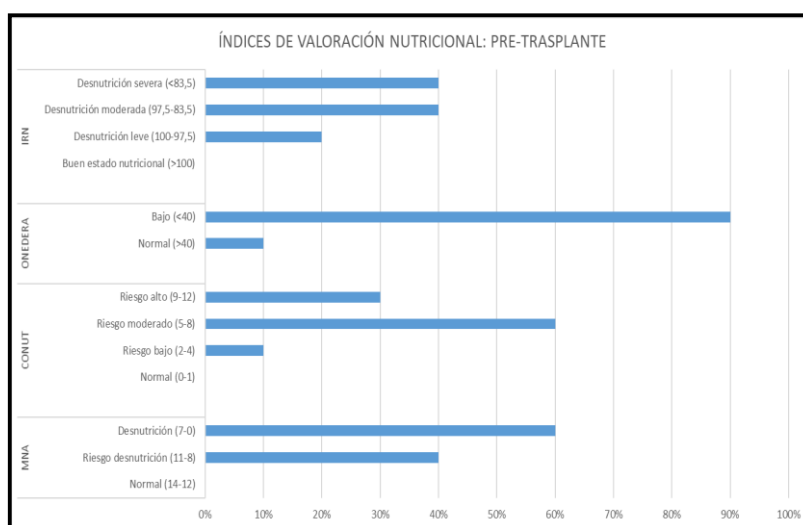


Figura 7. Índices de valoración nutricional en el momento pre-trasplante

4.2.3 Valoración en el seguimiento del primer mes post-trasplante

Las características de los pacientes en el seguimiento del primer mes se describen en la Tabla 15.

Tabla 15. Características antropométricas y analíticas en el momento seguimiento 1 mes

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Peso	69,6 kg (\pm 12,89)	67	53	90
IMC	25 kg/m ²	24	19	37
% grasa corporal				
-Hombres	27,6 %	28	24	31
-Mujeres	38 %	36	30	53
Pliegue tricipital (mm)	20 mm	20	10	36
Perímetro braquial (cm)	28,3 cm	28	22	38
Perímetro abdominal (cm)	93,1 cm	92	82	108
-Varones	94,4 cm	95	86	103
-Mujeres	91,8 cm	91	82	108
Albúmina (g/dL)	3,82 g/dL	3,85	3,3	4,4
Prealbúmina (mg/dL)	20,5 mg/dL	20	14	28
Transferrina (mg/dL)	274,7 mg/dL	280	174	321
Proteínas (g/dL)	6,51 g/dL	6,45	5,9	7,4
Linfocitos (mm ³)	1366/ mm ³	1055	500	3900

En el seguimiento del primer mes post-trasplante, se obtiene que el peso medio de los pacientes es de 69,6 kg (DS \pm 12,89), mediana de 67 y un rango de valores que oscila entre 53 y 90. Así mismo, la mediana del IMC es de 24 kg/m², es decir, dentro de los valores de normalidad. Por otro lado, el porcentaje de grasa corporal presenta una mediana de 28% en hombres y 36% en mujeres; cumpliéndose en ambos casos criterios de “obesidad”.

Atendiendo a las mediciones de los pliegues y perímetros corporales, los valores de las medianas del pliegue tricipital, perímetro braquial y perímetro abdominal son 20 mm, 28 cm y 92 cm; respectivamente.

Al analizar el perímetro abdominal por género, la mediana en varones es de 95 cm y en mujeres de 91 cm. Atendiendo a estos valores, la mediana de varones se encuentra dentro de los límites de la normalidad, excediendo en las mujeres el límite superior de la normalidad.

En este momento del seguimiento, las medianas de albúmina, prealbúmina, transferrina, proteínas totales y linfocitos son de 3,85 g/dL, 20 mg/dL, 280 mg/dL, 6,45 g/dL y 1055 mm³; respectivamente.

Los datos de los índices nutricionales se observan en la Tabla 16. La categoría con mayor incidencia en el CONUT es la de “riesgo bajo” de desnutrición con un 50% de los pacientes y un 40% presentan una puntuación indicativa de normalidad. Por otro lado, teniendo en cuenta el índice IRN, más de la mitad de los pacientes obtienen una puntuación correspondiente a “buen estado nutricional”. Por último, el 80% de los pacientes presentan un índice Onodera patológico.

Tabla 16. Índices de valoración nutricional en la consulta de seguimiento en el primer mes post-trasplante

	N	%	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
CONUT			1,9	2	0	5
-Normal (0-1)	4	40%				
-Riesgo bajo (2-4)	5	50%				
-Riesgo moderado (5-8)	1	10%				
-Riesgo alto (9-12)	0	0%				
ONODERA			45,66	43,9	38,5	63,5
-Normal (>40)	2	20%				
-Bajo (<40)	8	80%				
IRN			100,56	100	94,6	111,6
-Buen estado nutricional (>100)	6	60%				
-Desnutrición leve (100-97,5)	2	20%				
-Desnutrición moderada (97,5-83,5)	2	20%				
-Desnutrición severa (<83,5)	0	0%				

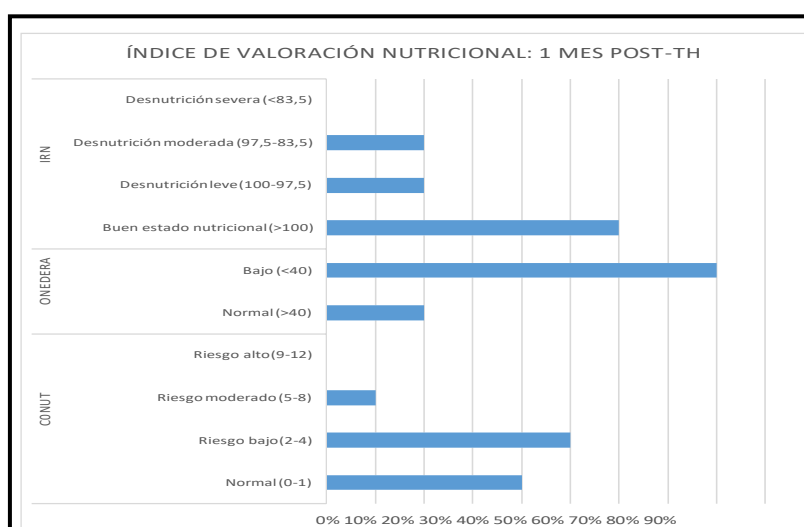


Figura 8. Índices de valoración nutricional el primer mes postrasplante

4.2.4 Valoración nutricional en la visita 3 meses post-trasplante

Al analizar los datos de la consulta de seguimiento tres meses después de la cirugía (Tabla 17), se determina un peso medio 71,6 kg (DS \pm 12,32), mediana de 69 y un rango de valores que oscila entre 54 y 90. El porcentaje de grasa corporal presenta una mediana de 27% en hombres y 38% en mujeres; cumpliéndose en ambos casos criterios de “obesidad”.

Las medianas del pliegue tricípital, perímetro braquial y perímetro abdominal son 22 mm, 28,5 cm y 93,5 cm; respectivamente. Con respecto al perímetro abdominal por sexo, la mediana en varones es de 94 cm y en mujeres de 93 cm, por lo que la mediana de varones se encuentra dentro de los límites normales pero la de las mujeres cumple criterios de “obesidad central”.

Con respecto a los valores analíticos, las medianas de albúmina, prealbúmina, transferrina, proteínas totales y linfocitos son de 3,8 g/dL, 24,5 mg/dL, 310,5 mg/dL, 6,45 g/dL y 1480 mm³; respectivamente. Sólo el valor de linfocitos totales es inferior al límite de normalidad.

Mediante el análisis de las escalas de valoración nutricional se objetiva que el 90% de los pacientes presentan una puntuación dentro de la normalidad en el índice Onodera. Además, con el índice CONUT e IRN, el 60% de los pacientes presentan un estado nutricional adecuada.

Tabla 17. Características antropométricas y analíticas al tercer mes de seguimiento

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Peso	71,6 kg (\pm 12,32)	69	54	90
IMC	25,9 kg/m ²	25	20	37
% grasa corporal				
-Hombres	27,6 %	27	24	33
-Mujeres	39 %	38	32	53
Pliegue tricípital (mm)	21,5 mm	22	9	39
Perímetro braquial (cm)	28,9 cm	28,5	21	28
Perímetro abdominal (cm)				
-Varones	94,6 cm	93,5	83	108
-Mujeres	95,2 cm	94	87	104
	94 cm	93	83	108
Albúmina (g/dL)	3,91 g/dL	3,8	3,4	4,6
Prealbúmina (mg/dL)	23,8 mg/dL	24,5	18	29
Transferrina (mg/dL)	309,8 mg/dL	310,5	263	341
Proteínas (g/dL)	6,54 g/dL	6,45	5,7	7,3
Linfocitos (mm ³)	1738/ mm ³	1480	200	3580

Tabla 18. Índices de valoración nutricional en la consulta de seguimiento en el tercer mes post-trasplante

	N	%	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
CONUT			1,5	1	0	4
-Normal (0-1)	6	60%				
-Riesgo bajo (2-4)	4	40%				
-Riesgo moderado (5-8)	0	0%				
-Riesgo alto (9-12)	0	0%				
ONODERA			47,81	44,85	38	63,5
-Normal (>40)	9	90%				
-Bajo (<40)	1	10%				
IRN			102,9	102,3	92,9	115,7
-Buen estado nutricional (>100)	6	60%				
-Desnutrición leve (100-97,5)	3	30%				
-Desnutrición moderada (97,5-83,5)	1	10%				
-Desnutrición severa (<83,5)	0	0%				

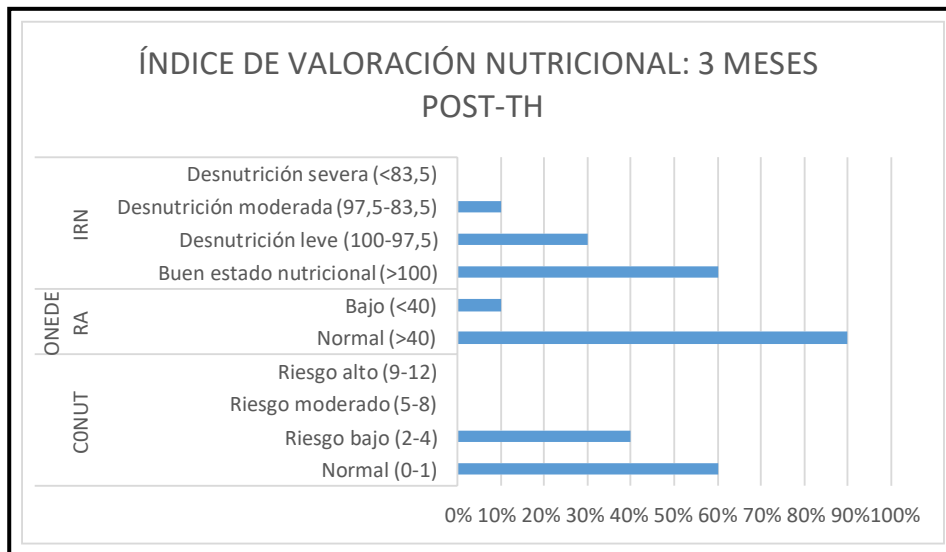


Figura 9. Índices de valoración nutricional el tercer mes postrasplante

4.2.5 Valoración nutricional en la visita 6 meses post-trasplante

En la Tabla 19 se describen los datos característicos de los pacientes de la muestra seis meses después de la cirugía, correspondiente a la última consulta de seguimiento del estudio.

En la misma se objetiva un peso medio de 73,9 kg (DS 13,41), con mediana de 71 y un rango de valores comprendido entre 57 y 95. Además, a nivel antropométrico, el IMC presenta una mediana de 25,5 kg/m², cumpliendo criterios de “sobrepeso”. En lo que respecta al porcentaje de grasa corporal, se establece una mediana de 27% en varones y 35% en mujeres, por tanto, en ambos casos se sobrepasa el límite de la normalidad.

El pliegue tricípital y el perímetro braquial presentan una mediana de 22 mm y 31,5 cm, respectivamente. El perímetro abdominal global presenta una media de 94,8 cm y una mediana de 95,5 cm mientras que al realizar la separación por sexos se obtiene una mediana de 95 en varones y de 97 en mujeres. Por tanto, se cumplen criterios de normalidad en hombres mientras que la mediana de mujeres pertenece a la categoría de “obesidad central”.

En la última consulta de seguimiento se observa que todos los pacientes presentan un índice Onodera normal. La categoría correspondiente al estado nutricional normal supone un 90% de los pacientes tanto con cribado con MNA como con el IRN. Por último, en el índice CONUT se distribuyen igualmente los pacientes entre las categorías de normalidad y riesgo bajo de desnutrición (Tabla 20).

Tabla 19. Índices de valoración nutricional el sexto mes postrasplante

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Peso	73,9 kg (± 13,41)	71	57	95
IMC	26,6 kg/m ²	25,5	21	39
% grasa corporal				
-Hombres	28 %	27	22	35
-Mujeres	39,2 %	35	33	55
Pliegue tricúspital (mm)	22,5 mm	22	9	40
Perímetro braquial (cm)	30,5 cm	31,5	19	40
Perímetro abdominal (cm)	94,8 cm	95,5	81	107
-Varones	95,8 cm	95	88	105
-Mujeres	94,5 cm	97	81	107
Albúmina (g/dL)	4,18 g/dL	4,2	3,8	4,6
Prealbúmina (mg/dL)	25,1 mg/dL	25,5	18	31
Transferrina (mg/dL)	316,8 mg/dL	311	289	352
Proteínas (g/dL)	6,86 g/dL	6,75	6,2	8,3
Linfocitos (mm ³)	1763/ mm ³	1420	380	4000

Tabla 20. Índices de valoración nutricional en la consulta de seguimiento en el sexto mes post-trasplante

	N	%	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
MNA			12,4	12,5	9	14
-Normal (14-12)	9	90%				
-Riesgo desnutrición (11-8)	1	10%				
-Desnutrición (7-0)	0	0%				
CONUT			1,7	1,5	0	4
-Normal (0-1)	5	50%				
-Riesgo bajo (2-4)	5	50%				
-Riesgo moderado (5-8)	0	0%				
-Riesgo alto (9-12)	0	0%				
ONODERA			50,615	50,25	42,05	64
-Normal (>40)	10	100%				
-Bajo (<40)	0	0%				
IRN			104,5	103,5	98	114
-Buen estado nutricional (>100)	9	90%				
-Desnutrición leve (100-97,5)	1	10%				
-Desnutrición moderada (97,5-83,5)	0	0%				
-Desnutrición severa (<83,5)	0	0%				

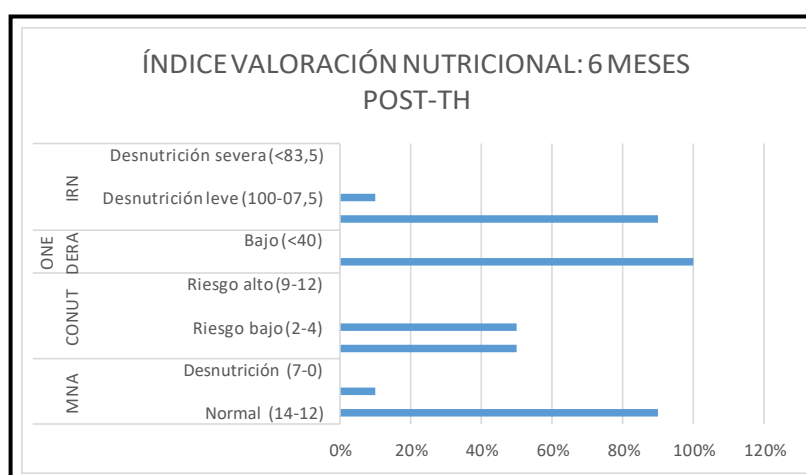


Figura 10. Índices de valoración nutricional el sexto mes postrasplante

4.2.6 Comparación de los índices de valoración nutricional y valores analíticos en el momento pre trasplante y en el seguimiento a 1, 3 y 6 meses

Tabla 21. Evolución de los índices de valoración nutricional

	Pre-TH	1 mes post-TH	3 meses post-TH	6 meses post-TH
Estado nutricional normal				
-MNA (12-14)	0	-	-	9 (90%)
-CONUT (0-1)	0	4 (40%)	6 (60%)	5 (50%)
-INR (>100)	0	6 (60%)	6 (60%)	9 (90%)
-Onodera (>40)	1 (10%)	2 (20%)	9 (90%)	10 (100%)
Riesgo de malnutrición				
-MNA (8-11)	4 (40%)	-	-	1 (10%)
-Onodera (<40)	9 (90%)	8 (80%)	1 (10%)	0
Malnutrición leve				
-CONUT (2-4)	1 (10%)	5 (50%)	4 (40%)	4 (40%)
-INR (97,5-100)	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)	1 (10%)
Malnutrición moderada				
-CONUT (5-8)	6 (60%)	1 (10%)	0	0
-INR (83,5- 97,4)	4 (40%)	2 (20%)	1 (10%)	0
Malnutrición severa				
-CONUT (9-12)	3 (30%)	0	0	0
-INR (<83,5)	4 (40%)	0	0	0

En la Tabla 21 se pone en manifiesto la evolución y las variaciones en las puntuaciones de los índices entre el momento previo al trasplante y la consulta de seguimiento a los seis meses de la cirugía.

En primer lugar, con respecto al cribado de desnutrición con el índice MNA, realizado en el momento pre-trasplante y en el seguimiento a los seis meses tras el mismo, se observa una evolución positiva. De este modo, en la primera medición el 60% de la muestra presenta una puntuación propia de “desnutrición” (0-7) mientras que en la última consulta de seguimiento el 90% de los pacientes presentan un estado nutricional dentro de los estándares de normalidad.

Con respecto al índice CONUT, más de la mitad de los pacientes se encontraban en la categoría de “malnutrición moderada” (5-8) y un 30% en “malnutrición severa” antes del trasplante hepático mientras que seis meses después del mismo los pacientes de la muestra se han distribuido de manera igualitaria en las categorías de “malnutrición leve” (2-4) y “estado nutricional normal” (0-1).

Lo mismo se observa con el índice INR que suma un 80% de la muestra en “malnutrición moderada y severa” (<97,4) antes de la cirugía y un 90% con nutrición correcta a los seis meses de la misma.

Por último, esta evolución favorable también se observa al estudiar el índice Onodera. Un 90% de los pacientes han presentado un valor patológico (<40) antes del trasplante mientras que un semestre después el mismo porcentaje de pacientes presentaba una puntuación normal (>40).

Tabla 22. Evolución de parámetros analíticos en la etapa pre-trasplante y en los seguimientos al mes, tres y seis meses

	Pre-TH	1 mes post-TH	3 meses post-TH	6 meses post-TH
Albumina (g/dL)	2,85 g/dL	3,82	3,91	4,18
Prealbumina (mg/dL)	7,9 mg/dL	20,5	23,8	25,1
Trasferrina (mg/dL)	119,6 mg/dL	274,7	309,8	316,8
Proteínas (g/dL)	6,12 g/dL	6,51	6,54	6,86
Linfocitos (mm ³)	982	1366	1738	1763

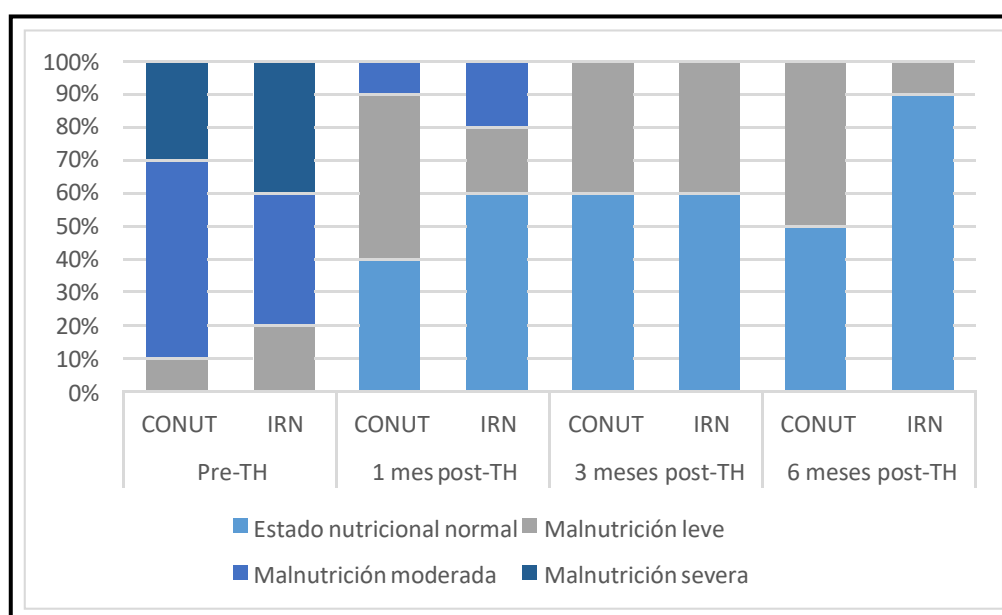


Figura 11. Evolución de los índices CONUT e IRN

En la Tabla 22 se observa la evolución de cinco parámetros analíticos que se relacionan con el estado nutricional.

La evolución a lo largo del estudio de las cifras de albúmina, prealbúmina y transferrina siguen un patrón semejante, con valores patológicos en el momento previo al trasplante y cifras dentro de la normalidad en el seguimiento al mes, tres meses y seis meses después del mismo.

En el momento previo al trasplante, atendiendo a la mediana de los valores analíticos, se observa una cifra de albúmina (mediana: 2,8 g/dl - VN 3,5-4,5 g/dl) que se enmarca en la categoría de “depleción leve”, unos valores de prealbúmina (mediana: 20 mg/dl - VN 18-28 mg/dl) indicativos de “depleción grave” por ser menor de 10 mg/dl y una “depleción moderada” (100-150 mg/dl) de transferrina (mediana: 280 mg/dl – VN 250-350 mg/dl).

En lo que respecta a la variación en las medianas de proteínas totales (VN 6,4-8,3 g/dl) se observa que son escasamente significativas. A pesar de esto, antes de la cirugía, la cifra de la mediana es ligeramente inferior al intervalo de normalidad mientras que en los tres seguimientos post-trasplante se encuentra dentro del rango fisiológico.

Por último, la cifra de linfocitos totales (VN 1500-5000/mm³) durante las consultas de seguimiento prequirúrgico (mediana 982/mm³) y postquirúrgico (medianas 1055, 1480, 1420/mm³ al mes, tres y seis meses; respectivamente) es inferior a la considerada normal. Encontrándose en rango de desnutrición moderada (800 – 1200/mm³) antes del trasplante y desnutrición leve (1200 – 2000/mm³) después del mismo.

Tabla 23. Evolución de parámetros antropométrico en la etapa pre-trasplante y en los seguimientos al mes, tres y seis meses

	Pre-TH	1 mes post-TH	3 meses post-TH	6 meses post-TH
Peso	74,3 kg	69,6 kg	71,6 kg	73,9 kg
IMC	26,9 kg/m ²	25 kg/m ²	25,9 kg/m ²	26,6 kg/m ²
Pliegue tricípital (mm)	19,9 mm	20	21,5	22,5
Perímetro braquial (cm)	28,2 cm	28,3	28,9	30,5
Perímetro abdominal (cm)	95,78 cm	93,1	94,6	94,8
-Varones	96,2 cm	94,4	95,2	95,8
-Mujeres	94 cm	91,8	94	94,5
Grasa corporal (%)				
-Varones	31,2 %	27,6 %	27,6 %	28 %
-Mujeres	38,4 %	38 %	39 %	39,2 %

Al analizar las variaciones de los datos antropométricos (Tabla 23) se observa un descenso en la mediana del peso desde antes del trasplante hasta un semestre después del mismo, desde 75 kg hasta 71 kg. Lo mismo ocurre con el IMC, que varía de 27 kg/m² a 25,5 kg/m², superando durante todo el período a estudio el punto de corte de “sobrepeso” (IMC>25 kg/m²). De forma paralela se reproduce la evolución del porcentaje de grasa corporal, tanto en varones como en mujeres, manteniéndose en ambos casos en la categoría de “obesidad” durante todo el período.

En lo que respecta a los pliegues y perímetros corporales se diferencian dos patrones, con un aumento de la mediana de los pliegues braquial y perímetro tricípital y un descenso de la mediana del perímetro abdominal, lo que supone una evolución favorable de las mediciones.

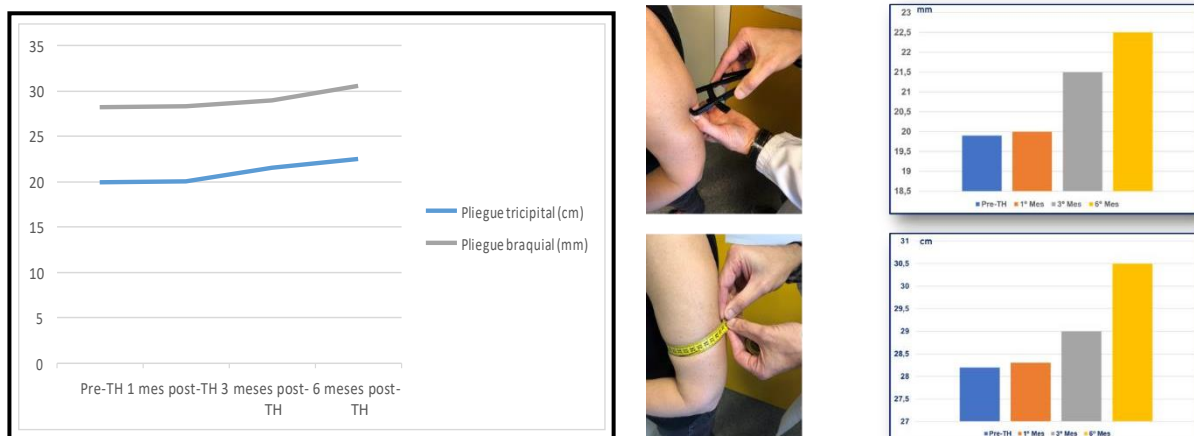


Figura 12. Variación de la media del pliegue braquial y tricípital

4.2.7 Evolución de la función hepática

Tabla 24. Evolución de los parámetros de función hepática

	Pre-TH	1 mes post-TH	3 meses post-TH	6 meses post-TH
Albumina (g/dL)	2,85 g/dL	3,82	3,91	4,18
Proteínas totales (g/dL)	6,12 g/dL	6,51	6,54	6,86
ALT (UI/L)	49,2 UI/L	33,9	25,2	19,6
Bilirrubina (mg/dL)	7,33 mg/dL	1,27	0,68	0,61

Como se ha comentado con anterioridad, la mediana de la cifra de albúmina en el momento previo a la cirugía (mediana: 2,8 g/dl - VN 3,5-4,5 g/dl) supone una “depleción leve”, que se recupera en los seis meses de seguimiento alcanzando valores dentro de la normalidad. Lo mismo ocurre con el valor de proteínas totales (VN 6,4-8,3 g/dl), que, a pesar de sufrir variaciones escasamente significativas, se objetiva que la mediana previa al trasplante se encuentra por debajo de los límites de normalidad, superándose en los meses siguientes.

Los valores medios de alanina transaminasa (ALT) durante todo el período a estudio se encuentran dentro de los niveles fisiológicos, entre 7-55 U/L.

Por último, los niveles de bilirrubina sufren variaciones destacables a lo largo del estudio. La mediana supera los valores normales (0,1-1,1 mg/dl) en el momento previo al trasplante (mediana: 4,15 mg/dl) mientras que se normaliza en los seguimientos posteriores con medianas de 0,7; 0,5 y 0,45 mg/dl; respectivamente.

3. Discusión

En el presente estudio se ha constatado la mejoría del estado nutricional, durante los seis meses de seguimiento postquirúrgico, de los pacientes sometidos a trasplante hepático durante el segundo semestre de 2019 en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). Para ello se ha empleado el índice de cribado Mini Nutritional Assesment (MNA), el Índice Pronóstico Nutricional de Onedera (IPN-O), el Índice de Riesgo Nutricional (IRN) y el índice de Control Nutricional (CONUT). Así mismo, se ha observado variación tanto en los parámetros antropométricos como en parámetros analíticos relacionados con el estado nutricional y la función hepática.

La malnutrición proteico-energética se considera predictor de mortalidad y la complicación más frecuente de la cirrosis hepática, variando la prevalencia entre 50-90% de pacientes, en función de los estudios consultados. Además, si se tiene en cuenta la etiología de la cirrosis hepática, en los pacientes con cirrosis etílica la prevalencia puede llegar a alcanzar el 100% al potenciarse con alteraciones nutricionales propias del etilismo (15,17–19). Debido a las alteraciones de la composición corporal de estos pacientes, las escalas de valoración nutricional presentan importantes limitaciones, especialmente por la sobrecarga hídrica presente en la mayor parte de los pacientes con hepatopatía crónica, por lo que es una identidad infradiagnosticada (15). Es conocido que además de la variabilidad de los parámetros en el curso evolutivo de la enfermedad, también existe una gran variabilidad entre los distintos métodos del estado nutricional, como se evidencia en la literatura. En el momento actual, no existe ningún método que pueda considerarse como de referencia.

En el presente trabajo se han empleado distintos métodos para la valoración del estado nutritivo y que podemos agrupar en grupo; 1) métodos que exclusivamente emplean parámetros analíticos tales como el índice de Control Nutricional (CONUT) o el Índice Pronóstico Nutricional de Onodera (IPN-O) y 2) aquellos que utilizan parámetros analíticos y antropométricos como el Índice de Riesgo Nutricional (IRN). Dado que un reciente trabajo concluyó que los métodos con mayor precisión diagnóstica para la desnutrición fueron el IRN y el CONUT, nos hemos centrado fundamentalmente en ellos para la estimación de la malnutrición en nuestro estudio (68).

La principal demostración del estudio es la elevada prevalencia de malnutrición entre nuestros pacientes, que oscilaría entre el 90% (Onodera) y el 100% (CONUT, INR). Esta elevada prevalencia se justifica por la insuficiencia hepática de los pacientes, ya que ninguno de ellos presentaba una enfermedad hepática compensada, lo que conlleva una disminución en los valores de albúmina (parámetro incluido en los tres índices referenciados), colesterol y linfocitos. Estos últimos, además de ser un indicador de depleción proteica y malnutrición, puede estar incrementado por el hiperesplenismo secundario a la hipertensión portal, circunstancia presente en el 100% de nuestros pacientes. Esta prevalencia es superior a la evidenciada en otros trabajos realizados en pacientes con cirrosis hepática, en los cuales, y en función del método empleado oscilan entre el 41-87% (69–71). Esta diferencia la podemos justificar por la clasificación de la desnutrición en el grupo de estudio, ya que mientras que este trabajo incluye como desnutrición a los pacientes con desnutrición leve, en otros sólo se incluyen pacientes con desnutrición moderada y grave (72).

De hecho, si diferenciamos el grado de desnutrición mediante el CONUT y el IRN (el Onodera sólo diferencia un riesgo de desnutrición alto o bajo), encontramos un 60% de desnutrición moderada y un 30% de desnutrición severa (CONUT) y un 40% de desnutrición moderada y un 40% de desnutrición severa (IRN), datos más acordes con la literatura. Una justificación adicional reside en la población estudiada, ya que nuestro estudio se centró en pacientes receptores de un trasplante, presumiblemente más graves que los pacientes incluidos en otros trabajos. Mientras que algunos trabajos incluyen pacientes con mejor función hepática al estudiar pacientes con cirrosis compensada, todos nuestros pacientes presentaban una enfermedad descompensada, ya que ninguno de nuestros pacientes había accedido al trasplante por la existencia de un carcinoma hepatocelular insertado y, por tanto, no incluimos ningún paciente en estadio A de la clasificación de Child. Uno de los escasos trabajos que emplean el CONUT es el publicado por Taniguchi et al, en una población de 165 pacientes (72). A diferencia de nuestra serie, su estudio incluye mayoritariamente paciente con hepatitis C (68%), siendo el 38% catalogados como Child A. Sus resultados, explicados por lo anterior, arrojan una tasa de malnutrición del 81.2% cuando se emplea el IPN-O y del 78,3% al utilizar el CONUT.

La mayoría de los trabajos publicados, emplean como herramienta de screening el Test de valoración global subjetiva, basado en un cuestionario que ha sido adaptado para pacientes con hepatopatías. En estos estudios (69,70) se refleja una prevalencia de 53-87%. En nuestro estudio hemos decidido no incluir este método debido a su conocida limitación de subestimar la malnutrición en estos pacientes (73). No obstante, sí hemos incluido otra herramienta como el sistema de cribado “Mini Nutritional Assessment”, formulario de 18 preguntas en el que se evalúan distintos ítems. Según el mismo, el 70% de nuestros pacientes presentan malnutrición, encontrándose el 30% restante en la categoría de “riesgo”. Estos resultados se sitúan en el rango de los descritos para el Test de valoración global, probablemente porque ambos incluyan una valoración subjetiva.

Si existen limitados estudios sobre la prevalencia de la malnutrición en el paciente receptor de trasplante hepático, menor información conocemos sobre la evolución tras el mismo, uno de los objetivos de nuestro estudio. Nuestros datos demuestran una mejoría del estado nutricional de los pacientes, con independencia del método empleado. Tomando como referencia el índice de Control Nutricional (CONUT) podemos apreciar como al mes de la intervención el 40% de los pacientes muestran un estado nutricional normal, el 50% una desnutrición leve y ningún paciente era considerado como severo. Al 3º y 6º mes, el 60% presentaban un estado nutricional normal, siendo el 40% restante considerado como leve. Similares resultados de obtienen al aplicar el Índice de Riesgo Nutricional (IRN); al mes del TH el 60% presentan un estado normal y ningún paciente una malnutrición severa y al 6ª mes el 90% de los pacientes presentan un estado nutricional normal.

En relación al IPN-O, el cambio evidenciado trasplante resulta aún más llamativo, por cuanto al mes de la intervención sólo un 20% de los pacientes presentan riesgo elevado de desnutrición, porcentaje que disminuye al 10% a los tres meses y que desaparece al 6ª mes de la misma. Probablemente el hecho de que identifique pacientes con riesgo de desnutrición al menos de grado moderado, explique estos resultados.

Tal y como se mencionó con anterioridad, es muy escasa la información sobre la evolución postrasplante. La mayoría de los estudios realizados en los últimos años se han centrado en la evaluación de la sarcopenia, según las mediciones características de la tomografía computarizada, confirmando el impacto negativo de la misma en el pronóstico tras el trasplante (74,75).

A pesar de no haber empleado el índice de Masa Corporal como método para estimar el estado nutricional, este parámetro fue calculado en nuestros pacientes. Atendiendo a sus valores, ninguno de los pacientes del estudio se encontraba desnutrido. Este resultado está motivado por la alteración de la composición corporal propia de los pacientes cirróticos, ya que el 90% de nuestros pacientes tenían descompensación ascítica. Este efecto de sobreestimación del IMC se ha descrito en otras publicaciones como el estudio de Campillo y cols. que propone otros puntos de corte para estos pacientes (50,53). En el seguimiento tras el trasplante, se aprecia que los valores medios del índice de Masa Corporal son idénticos al periodo pretrasplante (valor de 27 kg/m²), hallazgo ya apreciado en otras publicaciones (76).

Al contrario de lo que ocurre con el IMC, la medición de los pliegues cutáneos se considera el mejor método indirecto para calcular la masa muscular de pacientes cirróticos (21,54). En el período de estudio se puede observar una ligera mejoría en ambos, dato ya comprobado por otros autores (77). Lo mismo ocurre con el porcentaje de grasa corporal, que experimenta una leve mejoría, encontrándose en todo momento por encima de los valores de normalidad.

En el presente estudio incluimos una valoración secuencial de diferentes determinaciones analítica, utilizadas en la práctica habitual para la valoración nutricional. Asumiendo las limitaciones inherentes a la enfermedad basal del paciente, nuestro estudio confirmó unos valores inferiores a lo normal en el periodo pre-TH, encontrándose todos ellos y de forma uniforme, en grado moderado (media de albúmina de 2,85 g/dL, de prealbúmina de 7,9 mg/dL y de transferrina de 119,6 mg/dL). En la valoración realizada tras la intervención se puede comprobar como siguen un patrón en paralelo, con cifras dentro de la normalidad ya al mes de la intervención (media de albúmina de 3,8 g/dL, de prealbúmina de 20,5 mg/dL y de transferrina de 274,7 mg/dL).

Otro de los parámetros que permiten valorar el estado nutricional de un paciente es el valor de linfocitos totales, produciéndose un descenso desde etapas precoces (60). En los pacientes con hepatopatía crónica no es fiable su análisis aislado debido a las alteraciones inmunológicas asociadas a la propia enfermedad y a la iatrogenia farmacológica (48,59). En el estudio se han objetivado valores inferiores de la normalidad en todo el seguimiento con una mejoría después de la cirugía, al variar la mediana de linfocitos totales de la categoría de “desnutrición moderada” a “desnutrición leve”.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones: en primer lugar, es relevante el pequeño tamaño muestral estudiado a consecuencia de una segunda limitación que es el tiempo del estudio. Esta limitación impide analizar la concordancia existente entre los distintos métodos empleados, un objetivo sustentado en la intención de poder proponer alguno de ellos como patrón de referencia.

Pese a ello, pudimos apreciar como con independencia del método empleado, ambos test arrojan resultados similares, por lo que es posible que en práctica clínica ambos métodos puedan emplearse de manera aleatoria. Pero nuestro estudio también presenta algunas fortalezas, tales como la homogeneidad de la muestra incluida, representativa de la población habitual de trasplante en nuestro entorno. El carácter unicéntrico del mismo, que permite asegurar la homogeneidad en la recogida y análisis de datos y su carácter prospectivo, son otras fortalezas del estudio.

4. Conclusiones

- La malnutrición proteico-energética es una complicación prevalente en los pacientes con enfermedad hepática crónica a la espera de trasplante hepático, estando presente en el 90% de los pacientes de este estudio.
- En el momento pretrasplante el 90% de los pacientes de la muestra presentaron una puntuación considerada como “riesgo de malnutrición” (<40) en el Índice Pronóstico Nutricional de Onodera mientras que seis meses después del mismo todos los pacientes presentaron valores normales en esta escala.
- Mediante el empleo de la escala de cribado MNA, en el pretrasplante toda la muestra se distribuyó en las categorías de “riesgo de desnutrición” (40%) y en “desnutrición” (60%). Mientras que seis meses después, el 90% de la muestra presentaba una puntuación dentro de la normalidad en este índice.
- Las escalas CONUT e IRN evolucionaron con un patrón semejante, con una mayoría de pacientes con malnutrición moderada (60% y 40%, respectivamente) previo a la cirugía en contraposición a un 90% con estado nutricional adecuado seis meses después teniendo en cuenta la escala INR y un 60% el CONUT.
- Atendiendo a las medidas antropométricas, se observa una evolución favorable de los pliegues braquial y tricipital.
- Los parámetros de función hepática mejoran en la etapa postrasplante, influyendo en las puntuaciones de aquellos índices que tienen en cuenta parámetros como la albúmina.
- En el estudio nutricional de estos pacientes, a consecuencia de las dificultades por la propia hepatopatía, es recomendable el empleo de múltiples parámetros con el objetivo de aumentar la fiabilidad y evitar el infradiagnóstico.

5. Bibliografía

1. Gastrointestinal and Liver Disease. Sleisenger and Fordtrans. Pathophysiology Diagnosis Management. Vol. 2. 6° Edición.
2. Thomas D. Boyer, Theresa L. Wright, Michael P. Manns. A Textbook of Liver Disease. Elsevier Health Sciences, 2011.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016 Feb;64(2):433-485.
4. Bodzin AS, Baker TB. Liver Transplantation Today: Where We Are Now and Where We Are Going. *Liver Transpl.* 2018 Oct;24(10):1470-1475.
5. Rodríguez-Perálvarez M, Gómez-Bravo MÁ, Sánchez-Antolín G, De la Rosa G, Bilbao I, Colmenero J; Spanish Society of Liver Transplantation (SETH). Expanding Indications of Liver Transplantation in Spain: Consensus Statement and Recommendations by the Spanish Society of Liver Transplantation. *Transplantation.* 2020 Apr 27. doi: 10.1097/TP.0000000000003281. (Epub ahead of print).
6. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* febrero de 2017;36(1):49-64. *Clin Nutr.* 2017 Feb;36(1):49-64.
7. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* 2015 Jun;34(3):335-40.
8. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2010 Jul;39(4):412-23.
9. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol.* 2016 Dec;65(6):1232-1244.
10. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019 Jan;70(1):172-193.
11. Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Yoshikawa K, Terasaka E, et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis. *Intern Med.* 2016;55(8):863-70
12. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology.* 2017;65(3):1044-57.
13. Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 7;20(25):8061-7.
14. Mazurak VC, Tandon P, Montano-Loza AJ. Nutrition and the transplant candidate. *Liver Transpl.* 2017;23(11):1451-64.

15. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: Its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl.* 2012 Oct;18(10):1209-16.
16. Fernandes SA, de Mattos AA, Tovo CV, Marroni CA. Nutritional evaluation in cirrhosis: Emphasis on the phase angle. *World J Hepatol.* 2016 Oct 18;8(29):1205-1211.
17. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis. and portal hypertension. *Liver Int* 2009; 29: 1396-140.
18. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and Mechanisms of Malnutrition in Patients With Advanced Liver Disease, and Nutrition Management Strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Feb;10(2):117-25.
19. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):64-77.
20. Canicoba M, Domínguez N, Gutiérrez SC. Nutrición en las enfermedades hepáticas crónicas. *Nutr Clin Med* 2014; VIII (3): 121-135.
21. Gómez N, Herrero J, Quiroga J. La nutrición en el enfermo hepático. En: Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares (Editores: Berenguer J, Bruguera M, García M, Rodrigo L). Editorial Elba SA. Madrid: 2001. pp. 499-516.
22. Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient. *Liver Transpl.* 2006;12(9):1310-6.
23. Hammad A, Kaido T, Aliyev V, Mandato C, Uemoto S. Nutritional Therapy in Liver Transplantation. *Nutrients.* 2017 Oct 16;9(10). pii: E1126. doi: 10.3390/nu9101126.
24. Shuja A, Malespin M, Scolapio J. Nutritional Considerations in Liver Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018 Mar;47(1):243-252.
25. Aydos MED, Fernandes SA, Nunes FF, Bassani L, Leonhardt LR, Harter DL, et al. One-year follow-up of the nutritional status of patients undergoing liver transplantation. *Nutr Hosp Organo Of Soc Esp Nutr Parenter Enter.* 2016;33(1 (Enero-Febrero)):8-13.
26. Vasco M, Paolillo R, Schiano C, Sommese L, Cuomo O, Napoli C. Compromised nutritional status in patients with end-stage liver disease: Role of gut microbiota. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018 Aug;17(4):290-300.
27. Silva M, Gomes S, Peixoto A, Torres-Ramalho P, Cardoso H, Azevedo R, et al. Nutrition in Chronic Liver Disease. *GE Port J Gastroenterol.* 2015 Aug 31;22(6):268-276.
28. Ruiz-Margáin A, Méndez-Guerrero O, Román-Calleja BM, González-Rodríguez S, Fernández-del-Rivero G, Rodríguez-Córdova PA, et al. Dietary management and supplementation with branched-chain amino acids in cirrhosis of the liver. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018 Oct - Dec;83(4):424-433.

29. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *Hepatology*. 1996;23(5):1041-6.
30. Kalafateli M, Konstantakis C, Thomopoulos K, Triantos C. Impact of muscle wasting on survival in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 28;21(24):7357-61.
31. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE, Prado CMM, Ma M, Meeberg G, et al. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20(6):640-8.
32. Kim HY, Jang JW. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 7;21(25):7637-47.
33. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and Post-Liver Transplant Mortality. *J Am Coll Surg*. 2010 Aug;211(2):271-8.
34. Uchiyama H. Sarcopenia in liver transplant recipients: its relevance to peritransplant morbidity and mortality. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2017 Jun;6(3):196-199.
35. Montejo González JC, Mesejo A, Bonet Saris A; Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE). [Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): liver failure and transplantation]. *Med Intensiva*. 2011 Nov;35 Suppl 1:28-32.
36. Castellanos Fernández M, Santana Porbén S, García Jordá E, Rodríguez de Miranda A, Barreto Penié J, López Díaz Y, et al. Influencia de la desnutrición en la aparición de complicaciones y mortalidad en pacientes cirróticos. *Nutr Hosp*. 2008;23(1):68-74.
37. González JCM, Hernández MVC. Trasplante hepático. Implicaciones nutricionales. *Nutr Hosp*. 2008;23(Suppl 2):S34-40.
38. Anastácio LR, Davisson Correia MI. Nutrition therapy: Integral part of liver transplant care. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28; 22(4): 1513-1522.
39. Vasques J, Guerreiro CS, Sousa J, Pinto M, Cortez-Pinto H. Nutritional support in cirrhotic patients with sarcopenia. *Clin Nutr ESPEN*. 2019 Oct;33:12-17.
40. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in Cirrhosis: Contribution and Consequences of Sarcopenia on Metabolic and Clinical Responses. *Clin Liver Dis*. 2012 Feb;16(1):95-131.
41. Cortés-García L. Papel de la nutrición en la encefalopatía hepática: es tiempo de cambiar. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 2013;33(2):89-97.
42. Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Effects of oral branched-chain amino acids on hepatic encephalopathy and outcome in patients with liver cirrhosis. *Nutr Clin Pract*. 2013 Oct;28(5):580-8.

43. Bosques-Padilla FJ, Flores-Rendón ÁR. Tratamiento de la encefalopatía hepática con probióticos y prebióticos. *Rev Gastroenterol Mex.* 2005 Jul-Sep;70(3):372-4.
44. Burra P, Lucey MR. Trasplante hepático en la hepatopatía alcohólica. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2014 Jan 13;2(Suppl 5):98-102.
45. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margáin A, Montañó-Loza AJ, Macías-Rodríguez RU, Ferrando A, Kim WR. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl.* 2018;24(1):122-39.
46. Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, DiBaise JK. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013;28:15-29.
47. García de Lorenzo A, Álvarez Hernández J, Planas M, Burgos R, Araujo K; multidisciplinary consensus work-team on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp.* 2011 Jul-Aug;26(4):701-10.
48. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387:1377.
49. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Sep;11(5):566-72.
50. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for and management of obesity in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157:373-8.
51. Aceves-Martins M. Cuidado nutricional de pacientes con cirrosis hepática. *Nutr Hosp.* 2014 Feb 1;29(2):246-58.
52. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2016 Nov;4(4):272-280.
53. Rönnecke E, Vogel M, Bussler S, Grafe N, Jurkutat A, Schlingmann M, et al. Age- and Sex-Related Percentiles of Skinfold Thickness, Waist and Hip Circumference, Waist-to-Hip Ratio and Waist-to-Height Ratio: Results from a Population-Based Pediatric Cohort in Germany (LIFE Child). *Obes Facts.* 2019;12(1):25-39.
54. Montejo González JC, Culebras-Fernández JM, García de Lorenzo y Mateos A. Recommendations for the nutritional assessment of critically ill patients. *Rev Med Chil.* 2006 Aug;134(8):1049-5.
55. Lawrence YA, Steiner JM. Laboratory Evaluation of the Liver. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017 May;47(3):539-553.
56. Walser M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(Suppl 5):73S-78S.

57. Rivera Irigoien R, Abilés J. Soporte nutricional en el paciente con cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct;35(8):594-601.
58. Zapatera B, Prados A, Gómez-Martínez S, Marcos A. Inmunonutrición: metodología y aplicaciones. *Nutr Hosp*. 2015;31(Supl. 3):145-15.
59. Baltazar Luna E, Omaña Guamán LI, Ortiz Hernández L, Ñamendis-Silva S.A, De Nicola L. Estado nutricional en pacientes de primer ingreso a hospitalización del Servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología. *Nutr Hosp*. 2013;(4):1259-65.
60. Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NG, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp*. 2005;20(1):38-45.
61. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2009; 13:782-788.
62. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984 Sep;85(9):1001-5.
63. Rueda EV, Yepes H, Mora CS, Botello GA. Comportamiento de las fórmulas índice de pronóstico nutricional adaptado (IPNa) de la original de Mullen y el índice de riesgo nutricional (IRN) en pacientes de cirugías electivas. *Rev Chil Nutr*. 2009;36(1):75-88.
64. sharing UNfo: Talking about transplantation. Questions and answers for transplant candidates about MELD and PELD. In Richmond: United Network for Organ Sharing web site at www.unos.org/docs/MELD_PELD.pdf. Accessed January 19, 2014.
65. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
66. Murphy J, Bracher M, Tkacz D, Aburrow A, Allmark G, Steward K, et al. Malnutrition in community-dwelling older people: lessons learnt using a new procedure. *Br J Community Nurs*. 2020 Apr 2;25(4):193-195.
67. Bellido D, Carreira J, Bellido V. Evaluación del estado nutricional: antropometría y composición corporal. En: Ángel Gil. *Tratado de Nutrición: Nutrición Humana en el estado de salud*. Tomo V. Madrid: Panamericana; 2017. pp. 99-132.
68. García-Rodríguez MT, Pérttega-Díaz S, López-Calviño B, Piñón-Villar M del C, Otero-Ferreiro A, Suárez-López F, et al. Nomogram and Validity of a Model for Predicting Malnutrition in Patients on Liver Transplant Lists. *Dig Dis Sci*. 2018;63(7):1952-61.
69. Selberg O, Bottcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Muller MJ. 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):652-7.
70. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int*. 2010;30(2):208-14.

71. Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, Kasparova P, Therneau T, Malinchoc M, et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation*. 2000 Nov 15;70(9):1347-52.
72. Patton HM. Nutritional Assessment of Patients with Chronic Liver Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012 Oct;8(10):687-90.
73. Taniguchi E, Kawaguchi T, Itou M, Oriishi T, Ibi R, Torii M, et al. Subjective global assessment is not sufficient to screen patients with defective hepatic metabolism. *Nutrition*. 2011 Mar;27(3):282-6.
74. Oey RC, Aarts P, Erler NS, Metselaar HJ, Lakenman PLM, Riemsdijk Baas-van der Ree S, et al. Identification and prognostic impact of malnutrition in a population screened for liver transplantation. *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Apr;36:36-44.
75. Kuo SZ, Ahmad M, Dunn MA, Montano-Loza AJ, Carey EJ, Lin S, et al. Sarcopenia Predicts Post-transplant Mortality in Acutely Ill Men Undergoing Urgent Evaluation and Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019 Nov;103(11):2312-2317.
76. de Luis DA, Izaola O, Velicia MC, Sánchez Antolín G, García Pajares F, Terroba MC, et al. Impact of dietary intake and nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006 Jan;98(1):6-13.
77. Giusto M, Lattanzi B, Di Gregorio V, Giannelli V, Lucidi C, Merli M. Changes in nutritional status after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 21;20(31):10682-90.