

Aplicabilidad del índice de fragilidad hepática en pacientes cirróticos evaluados para trasplante

García-Caraballo, Matías; Hughes-López, María Gimena; Ipar-De Giorgi, Tatiana; Ksiazienicki-Ruiz, Mercedes; Lafourcade-Luna, Gonzalo

Matías García-Caraballo

Universidad de la República, Uruguay

María Gimena Hughes-López

melizondo20@gmail.com.

Hospital Militar, Hospital de Clínicas, Uruguay

Tatiana Ipar-De Giorgi

Hospital Militar, Hospital de Clínicas, Uruguay

Mercedes Ksiazienicki-Ruiz

Hospital Militar, Hospital de Clínicas, Uruguay

Gonzalo Lafourcade-Luna

Hospital Militar, Hospital de Clínicas, Uruguay

HepatoLogía

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 5, núm. 1, 2024

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 27 Junio 2023

Aprobación: 05 Septiembre 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744789007/>

DOI: <https://doi.org/10.59093/27112330.93>.

Revista Hepatología



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: Introducción. En las últimas décadas se han desarrollado diferentes scores y modelos para predecir el pronóstico en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada. Los más reconocidos y utilizados son el sistema de estadificación de Child-Pugh (CP) y el score de MELD, pero estos carecen de herramientas para evaluar objetivamente otros factores pronósticos. Por este motivo, se ha incorporado el concepto de fragilidad a la hepatología clínica. El objetivo de este artículo es examinar la aplicabilidad del índice de fragilidad hepática (IFH) en pacientes con cirrosis evaluados para trasplante hepático en Uruguay. **Metodología.** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el Servicio de Enfermedades Hepáticas del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA) de enero de 2018 a diciembre de 2021. **Resultados.** Se evaluaron un total de 78 pacientes, excluyéndose 19 de estos, culminando con una muestra final de 59 pacientes. La edad media fue de 52 años, siendo el 66 % hombres. La principal etiología de la cirrosis fue la alcohólica, y la comorbilidad más frecuente fue el sobrepeso/obesidad (66 %). La media de IFH fue de $4,03 \pm 0,45$. El 90 % de los pacientes eran prefrágiles, el 10 % frágiles y ningún paciente fue clasificado como no frágil. El 76 % presentaba un estadio avanzado de la enfermedad al momento de la evaluación: 42 % CP estadio B, 34 % CP C, 24 % CP A, con una media de MELD-Na de $17,8 \pm 7,6$. El 17 % tuvo complicaciones infecciosas. La mortalidad global ($n=78$) fue del 12 %, y la de los pacientes con IFH calculado fue del 22 %. **Conclusiones.** El cálculo del IFH es realizable en cirróticos como herramienta objetiva que brinda una mirada integral del paciente. A mayor severidad de la cirrosis, mayor es el IFH. Sin embargo, este índice no parece ser un predictor de la eventual realización del trasplante hepático, ni de muerte en lista de espera en nuestros pacientes.

Palabras clave: cirrosis, trasplante hepático, fragilidad, índice, Child-Pugh, MELD-Na.

Abstract: Introduction. In recent decades, several scores and models have been proposed to predict prognosis in patients with advanced chronic liver disease. The most recognized and used are the Child-Pugh (CP) and the Model for End-stage Liver Disease (MELD) scores, but they lack tools to objectively evaluate other prognostic factors. For this reason, the concept of fragility has been incorporated into clinical hepatology. The

objective of this study was to evaluate the applicability of the liver frailty index (LFI) in patients with cirrhosis evaluated for liver transplantation in Uruguay. **Methodology.** Observational, descriptive and retrospective study at the Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA) Liver Disease Service from January 2018 to December 2021. **Results.** A total of 78 patients were evaluated, 19 were excluded, culminating in a final sample of 59 patients. The mean age was 52 years, with 66% being men. The main etiology of cirrhosis was alcoholic and the most frequent comorbidity was overweight/obesity (66%). The mean LFI was 4.03 ± 0.45 . 90% of patients were pre-fragile, 10% were fragile, and no patient was classified as non-fragile. 76% had an advanced stage of the disease at the time of evaluation: 42% CP stage B, 34% CP C, 24% CP A, with a mean MELD-Na of 17.8 ± 7.6 . 17% had infectious complications. Overall mortality (n=78) was 12%, and that of patients with calculated LFI was 22%. **Conclusions.** The LFI can be calculated in cirrhotic patients, and it is an objective tool that provides a comprehensive view of the patient. LFI depends on the severity of the cirrhosis. However, this index is not a predictor of liver transplantation or death on the waiting list in our patients.

Keywords: cirrhosis, liver transplantation, frailty, index, Child-Pugh, MELD-Na.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas han sido propuestos varios scores con el fin de establecer el pronóstico en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada. Los más reconocidos y utilizados son el clásico sistema de estadificación de Child-Pugh (CP) y el MELD (del inglés, *Model for End-stage Liver Disease*) [1]. Estos scores, a pesar de ser los más utilizados y validados para determinar el pronóstico en pacientes con cirrosis, carecen de herramientas para evaluar objetivamente otros factores pronósticos como la sarcopenia, la desnutrición y la declinación funcional, hallazgos frecuentes en estos pacientes y con un impacto significativo en la sobrevida [2]. Por tal motivo, el concepto de fragilidad, considerado en su génesis como parte del envejecimiento cronológico, ha sido incorporado en la hepatología clínica debido a su impacto en la disminución de la reserva fisiológica y la vulnerabilidad biológica en este escenario clínico [3].

Existen trabajos internacionales que demostraron la asociación entre el grado de fragilidad de un candidato para trasplante hepático (TH) con la incidencia de descompensaciones, hospitalización, salida de la lista de espera (*delisting*), por la condición general del paciente, y muerte [4].

Adicionalmente, el cálculo del índice de fragilidad es de utilidad para optimizar la selección de candidatos para trasplante, dado que predice la mortalidad en lista de espera e identifica pacientes con riesgo de complicaciones postrasplante [5]. Este trabajo de investigación evaluó si este índice, ya utilizado en otros países, es aplicable a los pacientes candidatos para TH de nuestro país.

Enfermedad hepática crónica avanzada

La cirrosis representa el estadio final común en el cual convergen diferentes enfermedades hepáticas crónicas. La evolución de la misma se caracteriza por una fase asintomática de duración variable en la cual los pacientes pueden presentar elementos subclínicos de hipertensión portal y disfunción hepática. A medida

que la enfermedad progresa, con el desarrollo de un mayor grado de hipertensión portal y deterioro de la función hepática, aparecen complicaciones tales como ictericia, ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía hepática. El desarrollo de cualquiera de estas complicaciones marca una transición del estadio con notable impacto pronóstico. Posteriormente, la progresión de la enfermedad toma un curso acelerado, con riesgo de desarrollar otras complicaciones, tales como sangrado digestivo, ascitis refractaria, hiponatremia dilucional, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar, peritonitis bacteriana espontánea, infecciones intercurrentes, lesión renal y muerte o necesidad de trasplante [1].

El desarrollo de un hepatocarcinoma puede acelerar el curso de la enfermedad tanto en la fase compensada como descompensada [6]. En estos estadios avanzados de la cirrosis, el TH es el tratamiento de elección, ya que generalmente han fracasado otras alternativas terapéuticas. Dada la discordancia entre la oferta y demanda de donantes, el TH es una medida terapéutica limitada en la que se deben seleccionar adecuadamente aquellos candidatos que tengan mayor probabilidad de beneficio postrasplante y sobrevida en el futuro [7].

Dentro de los scores previamente detallados para la valoración de los pacientes existe una variante del MELD (MELD-Na) que se utiliza para la priorización de pacientes en lista de espera para TH. Sin embargo, estos scores no expresan una visión integral del candidato para trasplante, ya que no contemplan otras variables con impacto pronóstico [8].

Fragilidad y cirrosis

El concepto de fragilidad es difícil de definir debido a que no existe un consenso al respecto [9]. El mismo contempla fundamentalmente la fuerza muscular, el equilibrio y la velocidad en la marcha [10], así como la desnutrición, la sarcopenia y el deterioro cognitivo, todo lo cual se traduce en una declinación funcional, con una marcada reducción de la reserva fisiológica [11]. El desarrollo de la fragilidad ocurre de forma evolutiva, y a la hora de valorarla debe clasificarse al paciente en tres niveles: sin fragilidad, prefrágil y frágil [12]. La importancia de este parámetro radica en que su evaluación es dinámica, y por tanto representa el estado de salud del paciente en un momento dado [7]. Originalmente fue utilizado en el área de la geriatría, aplicándose en adultos mayores con el objetivo de documentar su vulnerabilidad ante factores estresantes de la salud [10,13]. Sin embargo, ya en ese momento se había identificado una asociación independiente entre la fragilidad de un paciente y la mortalidad.

Hoy en día es utilizado por diferentes disciplinas y especialidades clínicas, y ha ganado terreno como parámetro creciente de investigación, despertando interés en el área de la hepatología clínica [12]. En el contexto de pacientes cirróticos avanzados, el cálculo de dicha fragilidad permite contar con una prueba objetiva que estima con mayor precisión el pronóstico en aquellos pacientes valorados para TH [7]. En la actualidad se utiliza el cálculo del índice de fragilidad hepática (IFH), que consta de tres pruebas: fuerza de prensión, prueba de incorporación de la silla y test de equilibrio [12]. La fuerza de prensión se valora mediante el uso de un dinamómetro manual en la mano dominante del paciente; la prueba de incorporación de la silla consiste en medir la cantidad de segundos que le lleva al paciente completar cinco paradas de silla con los brazos cruzados sobre el tórax; por último, la prueba del equilibrio se realiza midiendo la cantidad de segundos durante los cuales el paciente es capaz de mantener el equilibrio en tres posiciones diferentes (pies juntos, semi-tándem y tándem), siendo el máximo 10 segundos en cada una [12]. Cuanto peor sea el grado de fragilidad, mayor es la incidencia de descompensación, hospitalización, complicaciones y muerte, así como la exclusión de la lista de espera para TH y complicaciones postrasplante [7,14]. De todas formas, cabe aclarar que la fragilidad es una condición reversible, potencialmente corregible con intervenciones terapéuticas, que en definitiva están destinadas a mejorar el pronóstico del paciente [13].

Por lo ya expuesto, la pregunta central de nuestro trabajo fue constatar si la fragilidad, evaluada mediante el IFH, tiene implicaciones pronósticas en pacientes cirróticos evaluados para TH [15]. De ser así, esta

herramienta podría identificar un subgrupo de pacientes de alto riesgo, lo que permitiría adoptar medidas tales como una adecuada rehabilitación y el acceso precoz al trasplante para aquellos pacientes de mayor vulnerabilidad. Por lo tanto, el objetivo general de esta revisión fue estimar la aplicabilidad del IFH en pacientes con cirrosis evaluados para trasplante hepático, asistidos en la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático del Hospital de Clínicas y Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA), desde enero de 2018 a diciembre de 2021. Con respecto a los objetivos específicos, estos fueron cuantificar el IFH en pacientes con cirrosis evaluados para TH, valorar la asociación entre el IFH y la etiología y severidad de la enfermedad hepática, valorar el impacto del IFH en la morbimortalidad, y valorar la asociación entre el IFH y la realización de TH.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Población objetivo

Pacientes con cirrosis evaluados para TH asistidos en la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático del HCFFAA desde enero de 2018 a diciembre de 2021.

Estrategia de búsqueda

Se realizó la revisión sistematizada de las historias clínicas de los pacientes evaluados para TH, con base en un formulario preestablecido, con el fin de obtener los datos que permitieran cumplir con los objetivos del trabajo. La recolección de datos se volcó a una planilla Excel creada ad hoc para su posterior análisis estadístico.

Criterios de inclusión y exclusión

Como criterios de inclusión se tomaron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de cirrosis (demostración histológica de la misma o por la suma de criterios bioquímicos, clínicos, endoscópicos y de métodos de imágenes) evaluados para TH. Los criterios de exclusión fueron pacientes evaluados para trasplante combinado (hepatorrenal) y pacientes evaluados para retrasplante hepático.

Tamaño muestral y procedimiento de muestreo

Se incluyeron un total de 78 individuos en la base de datos que conformó la muestra inicial. El proceso de obtención de la misma se llevó a cabo mediante la revisión de historias clínicas registradas a lo largo del proceso de seguimiento longitudinal del paciente en la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático del HCFFAA.

El procedimiento se repitió sistemáticamente para cada uno de los pacientes cirróticos evaluados para TH, enmarcados dentro de la ventana temporal elegida para el desarrollo del estudio. La elección del tiempo en estudio estuvo signada por el inicio de la aplicación del IFH en la práctica asistencial, sin calcularse el mismo previo al año 2018. Dicho cálculo se realizó el día del ingreso del paciente para el proceso de evaluación pre TH por un médico fisiatra responsable del área de Medicina Física y Rehabilitación de la Unidad.

Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas para caracterizar los aspectos demográficos de la población en estudio, estas se describieron empleando frecuencia absoluta, frecuencia relativa y porcentaje en forma de tablas o gráficas; mientras que en el caso de las variables cuantitativas se utilizaron medidas de resumen de tendencia central y de dispersión para la variable en cuestión.

A continuación, se llevó a cabo el análisis del IFH como variable cuantitativa continua, a través de una descripción univariada del mismo, utilizando medidas de resumen de tendencia central y de dispersión para dicha variable. A su vez, se llevó a cabo el análisis de esta variable como cualitativa, a través de la categorización en tres clases (no frágil, prefrágil, frágil), elaborando una tabla de frecuencias.

Con el objetivo de estudiar la presencia de la asociación entre el IFH y la etiología de la cirrosis, e IFH y la severidad de la enfermedad hepática, se utilizó el modelo estadístico ANOVA. La etiología de la cirrosis se consideró como variable cualitativa nominal de acuerdo con cada etiología. En cuanto a las variables consideradas para valorar la severidad, se utilizó el estadio CP, score MELD-Na, y el estadio de D'Amico como variables cualitativas categorizadas en distintas clases según la severidad. El score D'Amico se dividió en seis categorías. El estadio de CP se categorizó en "A", "B" y "C", mientras que el score MELD-Na se dividió en categoría 0 (<15), categoría 1 (entre 15 a 21) y categoría 2 (≥ 22), tomando estos valores como punto de corte de acuerdo a su implicancia a la hora de valorar la realización del TH. Se estimó la asociación entre IFH y la severidad de la enfermedad teniendo en cuenta las variables CP y MELD-Na como cuantitativas y utilizando como modelo estadístico una correlación lineal.

Se realizó un análisis de sobrevida mediante regresión de Cox para valorar si el IFH es efectivamente un buen predictor de mortalidad. Finalmente, respecto al análisis de la relación entre el valor del IFH y la realización de trasplante hepático (sí/no), la misma se calculó con el modelo de regresión logística simple.

Normas éticas

La presente investigación fue aprobada sin modificaciones por el Comité de Ética y Científico de Investigación en Seres Humanos (CECISH) de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, previo a su realización.

De acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki 2000, de la Asociación Médica Mundial, que deben regir la ejecución de la investigación en seres humanos, se utilizó el Consentimiento Para el Uso de Datos Personales en Evaluaciones de Resultados Sanitarios del Fondo Nacional de Recursos, firmado por los pacientes al ingresar a la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático del HCFFAA.

RESULTADOS

Características demográficas

En el período analizado fueron evaluados para TH 78 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática. De la totalidad de la muestra se excluyeron 19 pacientes en los cuales no se realizó IFH, conformando una muestra final de 59 pacientes (**figura 1**). De los 59 pacientes incluidos en el estudio el 66 % (n=39) fueron hombres y el 34 % (n=20) mujeres. La media de edad fue de 52 años, con un desvío estándar (DE) de ± 13 años.

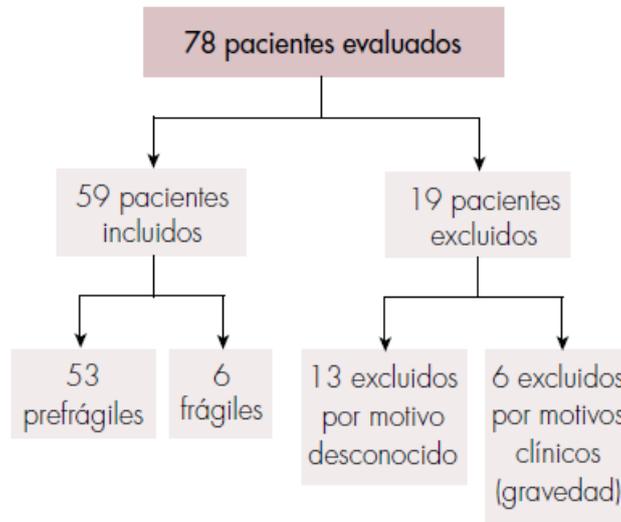


FIGURA 1.
Número de pacientes incluidos en el estudio.

Etiología y severidad de los pacientes evaluados

Como principal etiología de la cirrosis se destacó la alcohólica 25 % (n=15), y la esteatosis hepática no alcohólica 22 % (n=13), luego la enfermedad colestásica y la infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) que compartían la misma frecuencia 15 % (n=9), seguida de la hepatitis autoinmune 12 % (n=7), la infección por virus de la hepatitis B (VHB) 2 % (n=1) y otras etiologías 8 % (n=5).

Dentro de las comorbilidades de los pacientes estudiados se destacó que el 35 % (n=21) presentaban diabetes mellitus (DM) tipo II y 39 % (n=23) eran hipertensos. En lo respectivo al índice de masa corporal (IMC) el 42 % (n=25) presentaba sobrepeso, el 17 % (n=10) obesidad grado I, el 5 % (n=3) obesidad grado II y el 2 % (n=1) obesidad grado III.

En relación con la severidad de la cirrosis, el 76 % (n=45) presentó un estadio avanzado de la enfermedad al momento de la evaluación, correspondiendo el 42 % (n=25) al estadio CP B, el 34 % (n=20) al estadio CP C, y el 24 % (n=14) al estadio CP A. La media de MELD-Na al momento de la evaluación fue de 17,8, con un DE de $\pm 7,6$, y un 69 % con MELD-Na ≥ 15 . Los estadios de D'Amico se dividieron en: estadio 6 (29 %), estadio 5 (19 %), estadio 4 (20 %), estadio 3 (2 %), estadio 2 (19 %) y estadio 1 (6 %), hallándose un 5 % con puntuación 0. Al momento de la evaluación, el 15 % (n=9) presentaron falla hepática aguda sobre crónica (ACLF). La analítica sanguínea extraída se visualiza en la **tabla 1**.

TABLA 1.
Analítica sanguínea de los pacientes incluidos en el estudio.

Parámetro	Media \pm DE	Valores de referencia
Hemoglobina (g/dl)	11,78 \pm 2,04	12,0-15,2
INR	1,47 \pm 0,51	1
Plaquetas/ μ L	115.593 \pm 87.537	140.000-400.000
Bilirrubina total (mg/dl)	5,65 \pm 1,34	0,30-1,20
Albúmina sérica (mg/dl)	3,5 \pm 0,7	3,5-5,20
Creatinina (mg/dl)	0,93 \pm 0,39	0,50-1,10
Na ⁺ (mEq/L)	135,9 \pm 6,0	132-146

Índice de fragilidad hepática

El valor del IFH de los pacientes evaluados presentó una media de 4,03 con un DE de \pm 0,45, siendo el mínimo valor de IFH obtenido 3,07 y el máximo 5,31.

De la totalidad de los pacientes en los que se calculó el IFH, 90 % eran prefrágiles (n=53) y el 10 % restante eran frágiles (n=6), no clasificándose ningún paciente dentro de la categoría no frágil. Dentro del grupo de pacientes prefrágiles la media del valor de IFH fue de 3,9 con un DE \pm 0,4; y en el caso de los pacientes frágiles, la media del valor fue de 4,7 con un DE de \pm 0,2.

Del 32 % de individuos no evaluados, en el 68,5 % se desconoce el motivo de la falta de realización del IFH, y en el 31,5 % restante no se pudo calcular debido a un estado clínico de severidad.

Características de los pacientes excluidos

De los pacientes en los que no se pudo calcular el IFH se obtuvieron los siguientes datos: 1 paciente presentaba un estadio CP B, y los 5 restantes fueron categorizados como CP C. Para el *score* MELD-Na se incluyeron 2 pacientes dentro de la categoría 1, y 4 pacientes categorizados como 2. Por último, en relación con el estadio de D'Amico, 1 paciente fue estadio 4, 3 estadio 5, y 2 estadio 6. De los 6 pacientes en quienes no se realizó el IFH, dado su estado clínico de severidad, 4 de ellos cumplían criterios diagnósticos de ACLF.

Etiología de la cirrosis e IFH

Con el objetivo de estudiar si existía asociación entre la etiología de la cirrosis y el valor del IFH se utilizó el modelo ANOVA. Previamente, para poder aplicar dicho test estadístico, se debió excluir del análisis el VHB como categoría etiológica por contar con una única observación dentro del grupo, imposibilitando la comparación de medias. El resultado no halló asociación estadísticamente significativa entre la etiología y el valor del IFH ($p > 0,05$).

IFH y severidad de la cirrosis

Cuando se valoró, mediante el modelo ANOVA, el IFH en relación con la severidad de la cirrosis, representada por el estadio de CP, se observó una asociación objetivable entre el estadio A y C, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre A y B ni esta última con respecto al estadio C (**figura 2**). Dicho procedimiento se repitió para el score MELD-Na tomado como variable cualitativa, evidenciando una relación entre la categoría 0 y la categoría 2, no así al comparar las categorías 0 y 1, y esta última respecto a la 2. Esta misma asociación se valoró tomando ambas variables como cuantitativas a través de una correlación lineal, demostrando una dependencia lineal moderada con un índice de Pearson de 0,49 (**figura 3**). Sobre la severidad reflejada mediante el score D'Amico, no se estableció asociación estadísticamente significativa. Finalmente, en la comparación de las tres formas de valorar la severidad respecto al IFH se observó una tendencia creciente entre severidad y fragilidad.

Se utilizó como método estadístico el modelo ANOVA para relacionar la presencia de ACLF y el valor promedio del IFH. No se evidenció asociación estadísticamente significativa entre ambas variables, con un valor $p=0,067$. Sin embargo, al observar la **figura 4** se evidencia cierta tendencia creciente al relacionarlas.

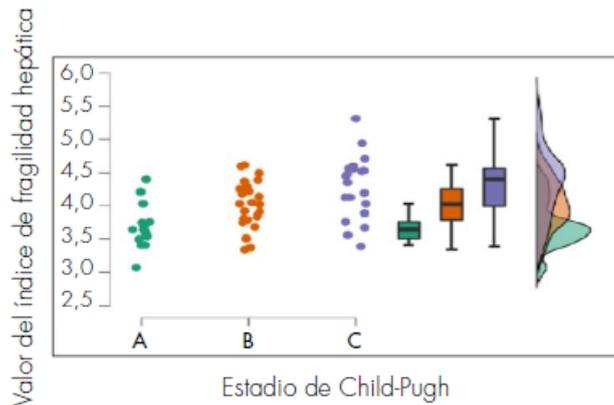


FIGURA 2.
Asociación entre el valor del índice de fragilidad hepática y el estadio de Child-Pugh.

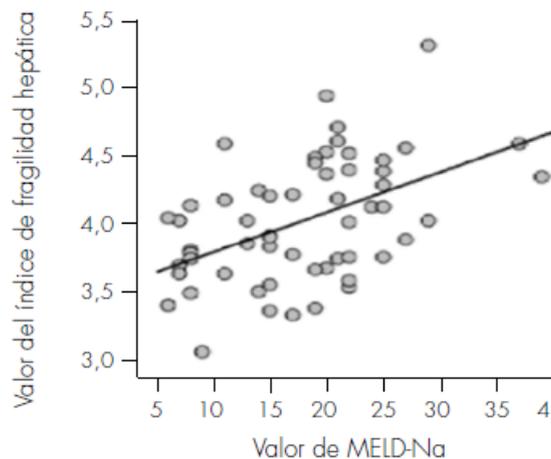


FIGURA 3.
Correlación entre el valor del índice de fragilidad hepática y el MELD-Na.

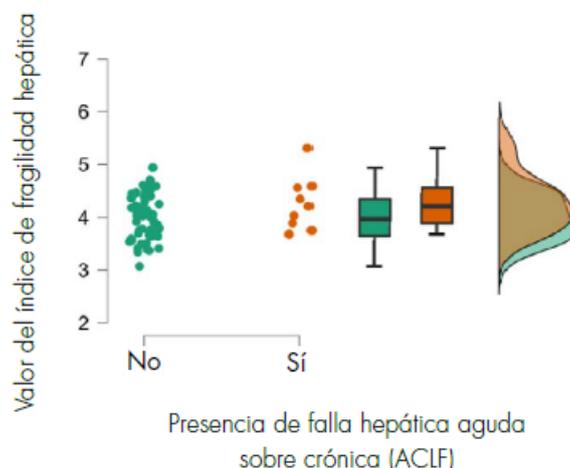


FIGURA 4.

Presencia de falla hepática aguda sobre crónica y valor promedio del índice de fragilidad hepática.

IFH y morbimortalidad

De los 59 pacientes en estudio 10 presentaron complicaciones infecciosas (17 %). Dentro de las complicaciones, 2 pacientes presentaron neumonía asociada a la ventilación, 1 paciente presentó infección del sitio quirúrgico y 8 otras infecciones no especificadas.

La mortalidad global de todos los pacientes valorados para TH (n=78) fue de 12 %. De aquellos individuos con IFH calculado (n=59) fue de 22 %; en los pacientes con un estadio prefrágil se observó una mortalidad de 11 %, y en los que presentaron un estadio frágil la mortalidad fue de 16 %.

En el análisis de sobrevida, mediante la utilización del modelo de Kaplan-Meier, que pretende valorar el impacto del IFH en la mortalidad en lista de espera, no se pudo determinar la mediana de sobrevida dado que solo fallecieron 9 pacientes de los 59 en estudio en el tiempo de observación, siendo la mortalidad acumulada aproximadamente 15,25 por cada 100 pacientes. En la **figura 5** se representa la curva de sobrevida.

Aplicando la regresión de Cox, el valor del IFH no parece estar asociado con un mayor riesgo de muerte ($p=0,401$ [$>0,05$], IC95% 0,41-9,2).

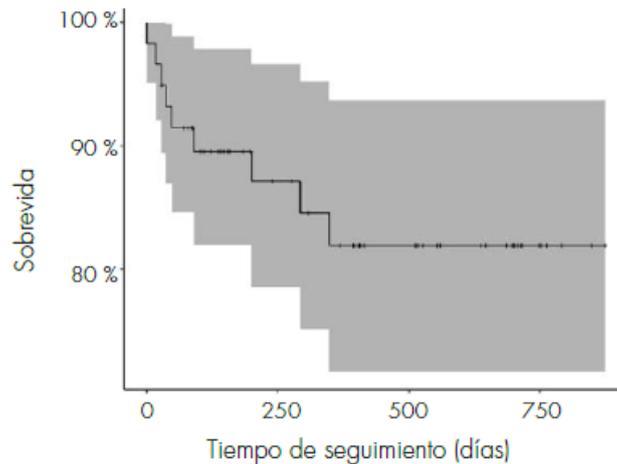


FIGURA 5.
Curva de supervivencia bruta (ejes escalados de 70 % a 100 %).

IFH y trasplante hepático

De la totalidad de pacientes considerados ($n=59$), 33 (56 %) fueron trasplantados. Dentro de los pacientes con estadio prefrágil, el TH se realizó en 30 de ellos (57 %), y dentro de los pacientes con estadio frágil, se realizó en 3 de ellos (50 %). En cuanto a la relación entre el valor del IFH y la realización o no del TH, la misma se valoró por medio de la elaboración de una regresión logística simple, donde no se evidenció que existiera asociación entre la ocurrencia de TH en función de los valores que adopta el IFH ($p=0,387$), por lo que la realización del trasplante no parece estar definida por la fragilidad.

DISCUSIÓN

La inclusión de la fragilidad como herramienta de evaluación en pacientes cirróticos ha justificado su uso en diversos países, e investigaciones internacionales destacan su relevancia por ser un parámetro reproducible y dinámico, contemplando los cambios clínicos de los pacientes cirróticos [7]. A su vez, constituye un factor pronóstico, y el empeoramiento de la fragilidad se asocia significativamente con mayor mortalidad y exclusión de la lista por gravedad, independientemente del estatus de fragilidad inicial y del score MELD-Na. En tal sentido, un cambio del IFH de 0,1 unidades en 3 meses se ha asociado con un riesgo 2,04 veces mayor de muerte o *delisting* [4].

Previo a cotejar esta investigación con series internacionales, cabe destacar que no existen datos nacionales sobre las particularidades de la fragilidad en pacientes con enfermedad hepática avanzada, como tampoco en el contexto del TH, y a nivel regional las publicaciones son escasas. Las características de la muestra poblacional de esta investigación difieren de las poblaciones evaluadas en otros países en cuanto al tamaño muestral, dado que la nuestra es significativamente menor; sin embargo, en lo que respecta al valor del IFH, las medias poblacionales fueron similares con predominancia de los pacientes prefrágiles [3].

Desde que se comenzó a implementar el IFH en la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático, se observó que valorar la fragilidad mediante dicho score es factible, ya que en el 76 % ($n=59$) de los pacientes se contaba con la realización del mismo. De la totalidad de los pacientes en los que se realizó el IFH, fue llamativamente superior el número de pacientes catalogados como prefrágiles en comparación con aquellos

frágiles, correspondiendo estos últimos a la minoría. No se logró clasificar a ningún paciente dentro de la categoría no frágil, es decir, todos los cirróticos evaluados presentaban algún grado de fragilidad según el IFH.

Respecto a la severidad valorada mediante CP y MELD-Na y la relación con el IFH, se evidenció que conforme aumentaba la severidad de la enfermedad, mayor era el grado de fragilidad [5]. Si bien no se logró demostrar la relación entre el estadio de D'Amico con el IFH, existe una tendencia entre el aumento de ambos. Es probable que con un incremento del tamaño muestral pueda demostrarse una correlación con significancia estadística entre cada uno de los *scores* de severidad y la fragilidad medida por el IFH.

La severidad fue considerada un impedimento a la hora de la realización del IFH, ya que en 6 de los 19 pacientes excluidos no se contaba con el cálculo del mismo dada la gravedad de su estado clínico al momento de la evaluación pretrasplante, y la mayoría de estos pacientes (4 de 6) presentaban la forma más grave de descompensación de la cirrosis (ACLF).

En lo referente al eventual trasplante hepático, su realización no parece estar definida por el IFH que presenta el paciente al momento de la evaluación, dado que no se observó una asociación significativa entre la ocurrencia del TH y los valores obtenidos del IFH. Por ende, el grado de fragilidad no parecería representar una limitante para la realización del trasplante según nuestros hallazgos.

De todas formas, estos resultados no descartan que el IFH pueda utilizarse como un predictor de TH, como lo demuestran otras series, siendo un método fidedigno para objetivar, estandarizar y categorizar a los pacientes con cirrosis hepática en lista de espera. A peor estado de fragilidad, mayor es la incidencia de exclusión de la lista de espera para TH, y mayores son las complicaciones en el postrasplante [8].

Respecto a los resultados obtenidos a través del análisis de sobrevida, donde se comparó el tiempo de seguimiento hasta la muerte con el IFH, únicamente ocurrieron 9 muertes, constituyendo estadísticamente una limitante. Para dicha asociación, el mayor número de eventos permitiría estimar la relación entre el valor adoptado por el IFH y el riesgo de muerte en lista de espera.

DEBILIDADES Y FORTALEZAS

En lo que concierne a las limitaciones, al enmarcarse la investigación dentro de una unidad curricular, el tipo de estudio se vio sesgado por dificultades temporales. Se trató de un estudio retrospectivo, conformando un tamaño muestral reducido debido a la reciente implementación del IFH como parámetro a nivel nacional.

Los individuos deben cumplir ciertos criterios utilizados como requisitos para poder ser evaluados, ya que en su selección no solo se debe valorar al paciente candidato a TH, sino también el momento óptimo para realizarlo, en busca de un beneficio en su sobrevida y en la calidad de vida. Por dicha razón, pueden perderse aquellos con enfermedad hepática muy avanzada y/o que presentan contraindicaciones mayores para el TH, en los que no sea realizable esta evaluación. A pesar de la utilidad de esta herramienta, únicamente se estima el IFH en la primera evaluación del individuo como posible candidato a TH, a sabiendas de la característica dinámica de esta patología. Contar con registros progresivos de mediciones, en diferentes momentos posteriores al primer contacto con el paciente cirrótico, permitiría valorar los cambios en la fragilidad suscitados conforme pasa el tiempo, y de esta forma relacionarlos con la evolución de su enfermedad.

De la totalidad de los pacientes excluidos, desconocemos la causa por la cual no fue posible valorar la fragilidad en 13 de ellos. Conocer dichos motivos hubiese enriquecido las conclusiones aportadas por el trabajo.

Referente a las fortalezas, se destacan el ser un estudio nacional, con una muestra poblacional que abarcó los subsectores público y privado de la asistencia sanitaria, y procedentes de todo el país. A su vez, existe un protocolo de evaluación aplicable a los pacientes preestablecido y un plan de seguimiento longitudinal una vez incluidos en el programa, a manera de generar un monitoreo continuo en su asistencia integral sin que se pierdan datos relacionados a su asistencia médica y evolución de su enfermedad.

CONCLUSIONES

En primer lugar, se concluye que la fragilidad a través del cálculo del IFH es realizable en pacientes cirróticos en lista de espera para TH, y es una herramienta clínica objetiva que brinda una mirada integral del paciente.

Es probable que los candidatos en etapas más severas de la cirrosis sean más frágiles, ya que se obtuvo un mayor puntaje al aplicar el IFH, demostrando de este modo su capacidad para medir con precisión la gravedad de la enfermedad hepática avanzada. Sin embargo, el IFH no fue un predictor en la eventual realización de TH, no habiéndose establecido con claridad una asociación entre el grado de fragilidad y la ocurrencia de trasplante. Tampoco se pudo asociar la fragilidad con la mortalidad en lista de espera.

Este es uno de los primeros estudios sobre el tema realizado en el país, que valora la fragilidad en pacientes cirróticos en el contexto de la evaluación para TH. Creemos necesario continuar con la medición sistemática del IFH en pacientes con enfermedad hepática avanzada, abriendo la puerta a futuros estudios donde se continúe indagando el impacto del IFH en la hepatología nacional.

AGRADECIMIENTOS

Al conjunto de integrantes de la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático del Hospital de Clínicas y Hospital Central de las FFAA.

REFERENCIAS

1. Kim HJ, Lee HW. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:105-115. <https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.2.105>.
2. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2017;66:564-574. <https://doi.org/10.1002/hep.29219>.
3. Haugen CE, McAdams-DeMarco M, Holscher CM, Ying H, Gurakar AO, Garonzik-Wang J, et al. Multicenter study of age, frailty, and waitlist mortality among liver transplant candidates. *Ann Surg* 2020;271:1132-1136. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003207>.
4. Lai JC, Dodge JL, Kappus MR, Dunn MA, Volk ML, Duarte-Rojo A, et al. Changes in frailty are associated with waitlist mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2020;73:575-581. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.029>.
5. Fozouni L, Mohamad Y, Lebsack A, Freise C, Stock P, Lai JC. Frailty is associated with increased rates of acute cellular rejection within 3 months after liver transplantation. *Liver Transpl* 2020;26:390-396. <https://doi.org/10.1002/lt.25669>.
6. Valverde M. Cirrosis y sus complicaciones. Uruguay: Departamento de Educación Médica, Facultad de Medicina, Universidad de la República; 2020. Acceso 10 de mayo de 2023. Disponible en <https://www.youtube.com/watch?v=iEYP8ijMFwU>.
7. Tapper EB. Frailty and outcomes after liver transplantation. *Curr Transplant Rep* 2019;6:1-6. <https://doi.org/10.1007/s40472-019-0222-4>.
8. Kardashian A, Ge J, McCulloch CE, Kappus MR, Dunn MA, Duarte-Rojo A, et al. Identifying an optimal liver frailty index cutoff to predict waitlist mortality in liver transplant candidates. *Hepatology* 2021;73:1132-1139. <https://doi.org/10.1002/hep.31406>.
9. Laube R, Wang H, Park L, Heyman JK, Vidot H, Majumdar A, et al. Frailty in advanced liver disease. *Liver Int* 2018;38:2117-2128. <https://doi.org/10.1111/liv.13917>.

10. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-263. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.3.m255>.
11. Haugen CE, McAdams-DeMarco M, Verna EC, Rahimi RS, Kappus MR, Dunn MA, et al. Association between liver transplant wait-list mortality and frailty based on body mass index. *JAMA Surg* 2019;154:1103-1109. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.2845>.
12. Wang CW, Lebsack A, Chau S, Lai JC. The range and reproducibility of the liver frailty index. *Liver Transpl* 2019;25:841-847. <https://doi.org/10.1002/lt.25449>.
13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-M156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>.
14. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019;38:485-521. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022>.
15. Lai JC, Rahimi RS, Verna EC, Kappus MR, Dunn MA, McAdams-DeMarco M, et al. Frailty associated with waitlist mortality independent of ascites and hepatic encephalopathy in a multicenter study. *Gastroenterology* 2019;156:1675-1682. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.028>.