



Ciclo de Metodología Científica II – 2022 – Grupo 16
Montevideo – Uruguay

APLICABILIDAD DEL ÍNDICE DE FRAGILIDAD HEPÁTICO EN PACIENTES CIRRÓTICOS EVALUADOS PARA TRASPLANTE

INTEGRANTES: GARCÍA MATÍAS, HUGHES MARÍA GIMENA¹,
IPAR TATIANA¹, KSIAZENICKI MERCEDES¹, LAFOURCADE
GONZALO MARTÍN¹, OSORES ADRIANA BELÉM¹

ORIENTADORES: DR. ELIZONDO MARTÍN², PROF. AGDO. DR.
VALVERDE MARCELO^{2 3}

1, Ciclo de Metodología Científica II 2022-Facultad de Medicina Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

2, Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático – UDA Centro Nacional Hepato-Bilio Pancreático – Servicio de Enfermedades Hepáticas HCFFAA.

3, Prof. Agdo. Clínica Médica A – Hospital de Clínicas . Facultad de Medicina Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Resumen	2
Introducción	4
Objetivos	6
Metodología	7
Resultados	11
Discusión	16
Conclusiones	19
Referencias	20
Anexos	22

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Muestra poblacional	11
Figura 2: Etiologías de la cirrosis en los pacientes evaluados para TH, que se realizó IFH	11
Figura 3: Asociación IFH y el estadio C-P	14
Figura 4: Correlación entre IFH y MELDNa	14
Figura 5: Presencia de AoCLF y valor promedio de IFH	15
Figura 6: Curva de sobrevida bruta	16

RESUMEN

Introducción: Varios scores predicen el pronóstico en cirróticos. Los más utilizados son el Child-Pugh (C-P) y el MELD, aunque ambos omiten factores pronósticos relevantes como la fragilidad. Dicha valoración debería ser incorporada en la hepatología clínica.

Objetivo: Evaluar la aplicación del Índice de Fragilidad Hepática (IFH) en pacientes cirróticos evaluados para trasplante hepático (TH) en Uruguay.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado en el Programa Nacional de TH, desde enero 2018 a diciembre 2021.

Resultados: En 59 pacientes se calculó el IFH. La media de edad fue de 52 años, con un 66% de hombres. La etiología principal de la cirrosis fue la alcohólica y la comorbilidad más frecuente el sobrepeso/obesidad (66%). Un 76% eran Child-Pugh B o C, y la media de MELD-Na de 17.8 ± 7.6 . La media del IFH fue de $4.03 \pm 0,45$. El 90% de los pacientes eran pre frágiles y el 10% frágiles. No se encontró una asociación estadística entre la etiología de la cirrosis y el valor del IFH, pero sí entre el IFH y la severidad de la cirrosis. La presencia de falla hepática aguda sobre crónica no se asoció con peor IFH ($p 0.067$), aunque existió cierta tendencia a mayor fragilidad en esta entidad. La mortalidad fue de 22%. El valor del IFH no parece estar asociado con un mayor riesgo de muerte (valor $p 0.401$, IC al 95% entre 0.41-9.2). Tampoco se evidenció asociación entre el IFH y la posibilidad de llegar al TH ($p 0.387$).

Discusión y 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 TH, ni de muerte en lista de espera.

Palabras clave: cirrosis, trasplante hepático, fragilidad, IFH, Child-Pugh, MELD-Na, Estadío de D' Amico.

ABSTRACT

Numerous scores predict the prognosis in cirrhotic patients. The most widely used are the Child-Pugh (C-P) and the MELD, although both omit relevant prognosis factors such as frailty. Such assessment should be incorporated into clinical hepatology. **Objective:** To evaluate the application of the Liver Frailty Index (LFI) in cirrhotic patients being considered as candidates for liver transplant (LT) in Uruguay. **Methodology:** Observational, descriptive and retrospective study, carried out in the National LT Program, from January 2018 to December 2021. **Results:** the LFI was calculated in 59 patients. The average age was 52 years old, 66% of whom were men. The main etiology of cirrhosis was alcoholic, while the most frequent comorbidity was overweight/obesity (66%). 77% of the subjects were Child-Pugh B or C, and

the average MELD-Na was 17.8 ± 7.6 . The average LFI was 4.03 ± 0.45 . 90% of the patients were prefrail, whereas 10% of them were frail. No statistical association was found between the aetiology of cirrhosis and the LFI value, however there is one between LFI and how severe cirrhosis is. The presence of acute on chronic liver failure was not associated with a worse LFI ($p 0.067$), although there was certain tendency towards greater frailty in this entity. Mortality was 22%. The LFI does not seem to be associated with an increased risk of death (p value 0.401, 95% CI, between 0.41-9.2). Furthermore, there was no evidence of an association between the LFI and the possibility of reaching the instance of LT ($p 0.387$) either. **Discussion and conclusions:** calculating the LFI is feasible in cirrhotic patients, being an objective tool that provides a comprehensive understanding of the patient. The more severe cirrhosis is, the greater the LFI. Nevertheless, this index does not seem to predict eventual LT, nor death on the waiting list.

Key words: cirrhosis, liver transplant, fragility, LFI, Child-Pugh, D' Amico.

ABREVIATURAS

AoCLF: falla hepática aguda sobre crónica

BT: bilirrubina total

CeNaHBP: Centro Nacional Hepato-Bilio-Pancreático.

C-P: score Child-Pugh

DE: desvío estándar

DM II: diabetes mellitus tipo 2

Hb: hemoglobina

HCFFAA: Hospital de Clínicas y Hospital de las Fuerzas Armadas

HTA: hipertensión arterial

IFH: índice de fragilidad hepático

IMC: índice de masa corporal

Na: sodio

TH: trasplante hepático

TP: tiempo de protrombina

VHC: virus de hepatitis C

VHB: virus de hepatitis B

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

En las últimas décadas han sido propuestos varios scores con el fin de predecir el pronóstico en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada. Los más reconocidos y utilizados son el clásico score de Child y Pugh (C-P) y el MELD (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).

Justificación y uso de los resultados

Existen trabajos internacionales que demostraron la asociación entre el grado de fragilidad de un candidato a TH con la incidencia de descompensaciones, hospitalización y muerte (4). Adicionalmente, el cálculo del índice de fragilidad es de utilidad para optimizar la selección de candidatos a trasplante, dado que predice mortalidad en lista de espera e identifica pacientes con riesgo de complicaciones postrasplante (5). Este trabajo de investigación está dirigido a evaluar si este índice, ya utilizado en otros países, es aplicable a los pacientes evaluados para TH de nuestro país.

Enfermedad hepática crónica avanzada

La cirrosis representa el estadio final común al 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 sub-clínicos de hipertensión portal y disfunción hepatocítica. 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 de estadio con notable impacto pronóstico. Posteriormente, la progresión de la enfermedad toma un curso acelerado, con riesgo de desarrollar complicaciones tales como sangrado digestivo,

ascitis refractaria, hiponatremia dilucional, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, hipertensión porto-pulmonar, peritonitis bacteriana espontánea, infecciones intercurrentes, injuria renal y muerte o necesidad de trasplante.

El desarrollo de 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.

Dado 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 a 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 a trasplante, ya que como se mencionó anteriormente 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, pre-frágil 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 identificó 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). Actualmente se utiliza el cálculo del Índice de Fragilidad Hepático (IFH), que consta de 3 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, 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 exclusión de 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 (15).

Por lo anteriormente expuesto, la pregunta central de la presente investigación es si la fragilidad, evaluada mediante el IFH, tiene implicancias pronósticas en pacientes cirróticos evaluados para TH (16). 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.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la aplicabilidad del Índice de Fragilidad Hepático (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, desde enero de 2018 a diciembre de 2021.

Objetivos específicos

1. Cuantificar el IFH en pacientes con cirrosis evaluados para TH.
2. Valorar la asociación entre el IFH y la etiología y severidad de la enfermedad hepática.
3. Valorar el impacto del IFH en la morbi-mortalidad.
4. 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 Hospital de Clínicas y Hospital Central de las Fuerzas Armadas 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, en base a un formulario preestablecido, con el fin de obtener los datos que permitan 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

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con cirrosis (demostración histológica de la misma o por la suma de criterios bioquímicos, clínicos, endoscópicos y de métodos de imágenes) evaluados para TH.

Criterios de exclusión

- Pacientes evaluados para trasplante combinado (hepato-renal).
- Pacientes evaluados para re-trasplante 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 que toma contacto con la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático del Hospital de Clínicas y Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

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, no siendo calculado el mismo previo al año 2018. Dicho cálculo se realizó el día del ingreso del paciente para el proceso de evaluación pre TH por Médico Fisiatra responsable del área de Medicina física y rehabilitación de la Unidad.

Variables

- Datos patronímicos:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Procedencia (interior/Montevideo), institución de origen: Sanidad Militar, Asociación de Servicios Sanitarios del Estado (ASSE), Instituciones de Asistencia Médica Colectiva (IAMC), Seguros Privados de Salud.
- Hospitalizados y no hospitalizados en la evaluación.
- Diabetes Mellitus (DM).
- Hipertensión arterial (HTA).
- Sobrepeso u obesidad.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Etiología de cirrosis (alcohólica, esteatosis hepática no alcohólica, hepatitis autoinmune, enfermedades colestásicas, infección por virus hepatitis B (VHB), infección por virus hepatitis C (VHC), otras).
- Severidad de la cirrosis.
 - Estadio C-P.
 - Score Meld-Na.
 - Clasificación D´Amico (Estadios de 1 a 6).
 - Presencia de Falla Hepática Aguda sobre Crónica o Acute on Chronic Liver Failure (AoCLF).
- Elementos de Hipertensión portal u otras complicaciones:
 - Ascitis (grado).
 - Varices esofágicas.
 - Sangrado variceal.
 - Presencia de ascitis complicada (infección o ascitis refractaria).
 - Encefalopatía porto-sistémica.
 - Injuria renal.
 - Síndrome hepato-renal.

- Hiperesplenismo.
- Trombosis portal.
- Hepatocarcinoma.
- Variables analíticas:
 - Hemoglobina (Hb).
 - Hematocrito.
 - Recuento plaquetario.
 - Glóbulos blancos.
 - Creatininemia.
 - Natremia.
 - Bilirrubina total (BT).
 - Índice internacional normalizado (INR).
 - Tiempo de protrombina (TP).
 - Niveles de albúmina en sangre.
- Índice de fragilidad hepática:
 - Calculado si/no.
 - Nivel (no frágil, frágil, pre frágil).
 - Valor.
- Realización de TH (si o no).
- Muerte en lista de espera (si o no).
- Complicaciones post trasplante (infecciosas, hemorrágicas).
- Días de internación en centro de terapia intensiva (CTI) post TH.
- Días de internación en sala post TH.
- Muerte post TH (si/no).

Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas para caracterizar los aspectos demográficos de la población en estudio. Las variables cualitativas se describen 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 (frágil, pre frágil, no frágil), elaborando su tabla de frecuencias correspondiente.

Con el objetivo de estudiar la presencia de asociación entre el IFH y la etiología de la cirrosis e IFH y la severidad de la enfermedad hepática, se utilizó como modelo estadístico ANOVA. La etiología de la cirrosis se consideró como variable cualitativa nominal de acuerdo a cada etiología. En cuanto a las variables consideradas para valorar la severidad, se utilizó el estadio C-P, score MELD-Na, y estadio de D´Amico como variables cualitativas categorizadas en distintas clases según la severidad. El estadio de C-P se categoriza en C-P “A”, C-P “B” y C-P “C”; mientras que el score MELD-Na se dividió en categoría 0 (MELDNa <15), categoría 1 (entre 15-21) y categoría 2 (MELDNa \geq 22) tomando estos valores como punto de corte de acuerdo a su implicancia a la hora de valorar la realización de TH. El score D´Amico se divide en 6 categorías. Se valoró la asociación entre IFH y la severidad de la enfermedad tomando las variables C-P 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 si/no, la misma se valoró mediante 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, es que se utiliza 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 Hospital de Clínicas y Hospital Central de las Fuerzas Armadas. *(Se adjunta documento en anexos).*

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 un N final de 59 pacientes (*Figura 1*). De los 59 pacientes incluidos en el estudio el 66% (n=39) fueron hombres y 34% (n=20) mujeres. La media de edad fue de 52 años con un desvío estándar (DE) de ± 13 años.



Figura 1 - Muestra poblacional.

Etiología y severidad de los pacientes evaluados

Como principal etiología de la cirrosis se destacan la alcohólica 25% (n=15), y la esteatosis hepática no alcohólica 22% (n=13), luego las enfermedades colestásicas y la infección crónica por VHC que comparten la misma frecuencia: 15% (n=9), seguidas de la hepatitis autoinmune 12% (n=7), infección por VHB 2% (n=1) y otras etiologías 8% (n=5). (*Figura 2*)

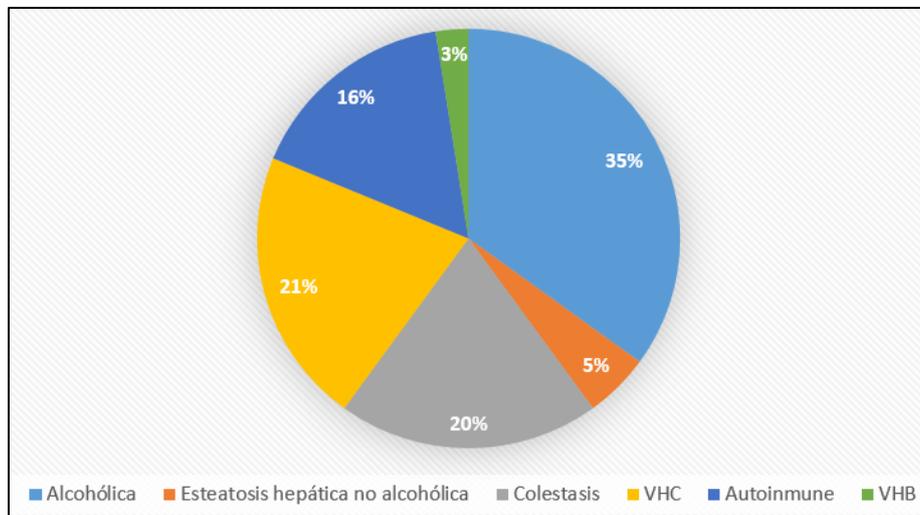


Figura 2 - Etiologías de la cirrosis en los pacientes evaluados para TH y que se realizó IFH.

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

En relación con la severidad de la cirrosis, 76% (n=45) se presentaron con un estadio avanzado de la enfermedad al momento de la evaluación, correspondiendo 42% (n=25) al estadio C-P B, y 34% (n=20) al estadio C-P C. Existiendo 24% (n=14) en estadio C-P A. La media de MELD-Na al momento de la evaluación fue de 17.8, con un DE de $\pm 7,6$, con un 69% con MELD-Na ≥ 15 . Los estadios de D'Amico se dividieron de la siguiente manera: Estadio 6: 29%; Estadio 5: 19%; Estadio 4: 20%; Estadio 3: 2%; Estadio 2: 19%; Estadio 1: 6%. Hallándose un 5% con puntuación 0. Al momento de la evaluación 15% (n=9) presentaron AoCLF.

La analítica sanguínea extraída se visualiza en Tabla 1.

Tabla 1 - Analítica sanguínea de los pacientes incluidos en el estudio.

	Media \pm DE	Valores de referencia
Hemoglobina (mg/dL)	11.78 \pm 2.04	12.0 – 15.2 mg/dl
INR	1.47 \pm 0.51	1
Plaquetas (mcL)	115.593 \pm 87537	140.000-40.000 mcL
Bilirrubina total (mg/dL)	5.65 \pm 13.40	0.30 – 1.20 mg/dL
Albúmina (mg/dL)	3.5 \pm 0.7	3.50 – 5.20 g/dL
Creatininemia (mg/dL)	0.93 \pm 0.39	0.50 – 1.10 mg/dL
Na+ (mEq/L)	135.91 \pm 6.02	132-146 mEq/L

IFH

El valor del IFH de los pacientes evaluados presentó una media de 4.03 con un DE de ± 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 pre frágiles (n=53) y el 10% restante eran frágiles (n=6), no clasificando ningún paciente dentro de la categoría no frágil. Dentro del grupo de pacientes pre frágiles la media del valor de IFH fue de 3.9 con un DE de ± 0.4 ; y en el caso de los pacientes frágiles, la media del valor fue de 4.7 con un DE de ± 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 su 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 C-P B, y los 5 restantes fueron categorizados como C-P 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 al score 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 AoCLF.

Etiología e IFH

Con el objetivo de estudiar si existía asociación entre la etiología de la cirrosis y el valor del IFH, se utilizó 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

Cuando se valoró mediante ANOVA el IFH en relación a la severidad de la cirrosis, representada por el estadio de C-P, 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 3*). 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 4*). 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.

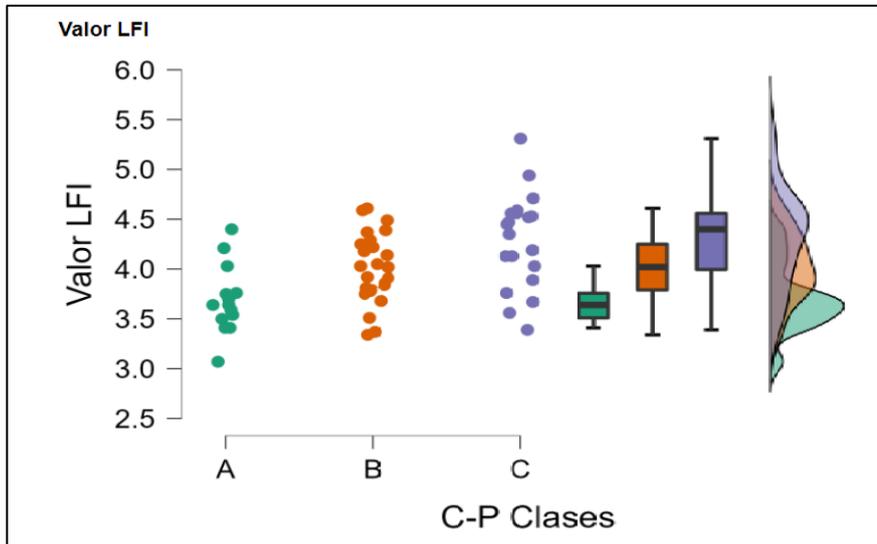


Figura 3 – Asociación entre IFH y el estadio de C-P.

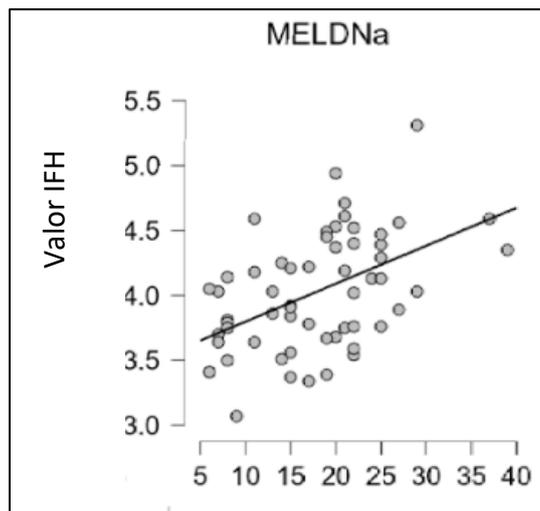


Figura 4 - Correlación entre IFH y MELDNa

Se utilizó como método estadístico ANOVA para relacionar la presencia de AoCLF y el valor promedio del IFH. No se evidencia asociación estadísticamente significativa entre ambas variables, con un valor p 0,067. Sin embargo, al observar la *figura 5* se evidencia cierta tendencia creciente al relacionarlas.

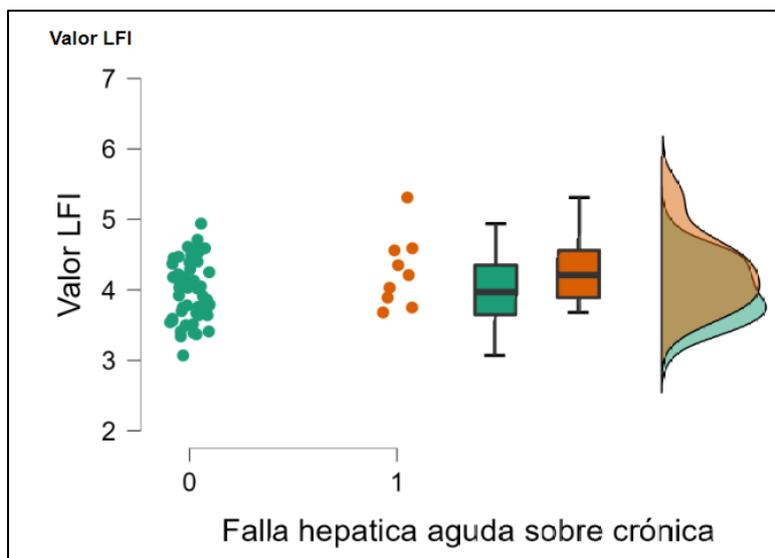


Figura 5 - Presencia de AoCLF y valor promedio del IFH.

IFH y morbimortalidad

De los 59 pacientes en estudio, 10 pacientes 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 pacientes presentaron otras infecciones no especificadas.

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

Sobre 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 cada 100 pacientes. En la *figura 6* 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 (valor p 0.401 > 0.05, IC al 95% entre 0.41-9.2).

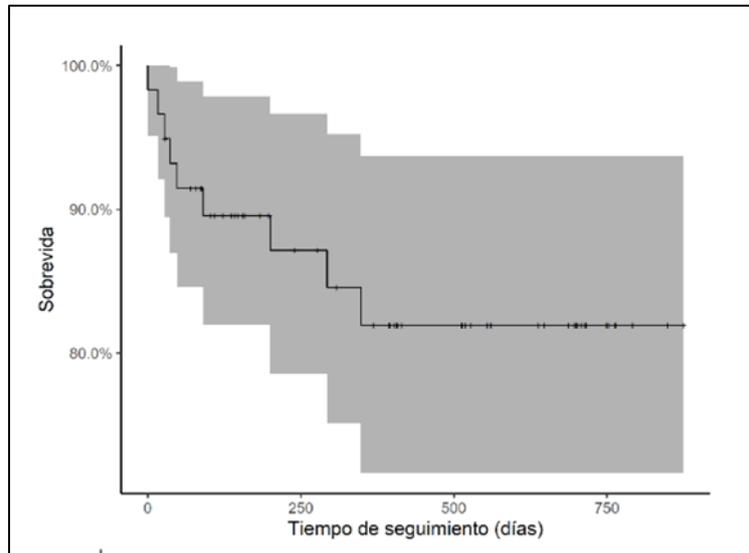


Figura 6 - Curva de sobrevida bruta. (Ejes escalados de 70 a 100%)

IFH y TH

De la totalidad de pacientes considerados ($n=59$), fueron trasplantados 33 (56%). Dentro de los pacientes con estadio pre frágil 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 (valor 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 que el empeoramiento de la fragilidad se asocia significativamente con mayor mortalidad y exclusión de lista por gravedad, independientemente del estatus de fragilidad inicial y score de MELD-Na. (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 la 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 de IFH las medias poblacionales fueron similares con predominancia de los pacientes pre frágiles (IFH: 3.2-4.4).

(3)

Desde que se comenzó a implementar del 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 pre-frágiles 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.

IFH y severidad

Respecto a la severidad valorada mediante C-P y MELD-Na y la relación con el IFH se evidenció conforme aumenta la severidad de la enfermedad, mayor es 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 pre trasplante, y la mayoría de estos pacientes (4 en 6), presentaban la forma más grave de descompensación de la cirrosis (AoCLF).

IFH Y TH

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 de 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 lista de espera para TH y mayores son las complicaciones en el postrasplante. (8)

IFH y mortalidad

Respecto a los resultados obtenidos a través del análisis de sobrevida, dónde 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 limitaciones 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 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 corresponde al primer estudio de estas características 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 Dr. Rodrigo Sosa, responsable del área de Medicina física y rehabilitación de la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático del Hospital de Clínicas y Hospital Central de las Fuerzas Armadas, por el aporte de los datos obtenidos, la generosidad y disposición permanente.
- Al licenciado Santiago Mansilla, asistente titular del Departamento de Métodos cuantitativos de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, por sus continuos aportes al proyecto.
- Al conjunto de integrantes de la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático del Hospital de Clínicas y Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

CONFLICTO DE INTERESES Y FINANCIACIÓN

No se presentaron conflictos de interés para el desarrollo de la investigación. No se contó con financiación de terceros para el proyecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Kim, H. J., & Lee, H. W. (2013). Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. In *Clinical and molecular hepatology* (Vol. 19, Issue 2, pp. 105–115). <https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.2.105>

2- Lai, J. C., Covinsky, K. E., Dodge, J. L., Boscardin, W. J., Segev, D. L., Roberts, J. P., & Feng, S. (2017). Development of a Novel Frailty Index to Predict Mortality in Patients With End-Stage Liver Disease. <https://doi.org/10.1002/hep.29219/supinfo>

3- Haugen, C. E., McAdams-Demarco, M., Holscher, C. M., Ying, H., Gurakar, A. O., Garonzik-Wang, J., Cameron, A. M., Segev, D. L., & Lai, J. C. (2020). Multicenter study of age, frailty, and waitlist mortality among liver transplant candidates. *Annals of Surgery*, 271(6), 1132–1136. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003207>

4-Lai, J. C., Dodge, J. L., Kappus, M. R., Dunn, M. A., Volk, M. L., Duarte-Rojo, A., Ganger, D. R., Rahimi, R. S., McCulloch, C. E., Haugen, C. E., McAdams-DeMarco, M., Ladner, D. P., Segev, D. L., & Verna, E. C. (2020). Changes in frailty are associated with waitlist mortality in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 73(3), 575–581. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.029>

5-Fozouni, L., Mohamad, Y., Lebsack, A., Freise, C., Stock, P., & Lai, J. C. (2020, February 3). Frailty is Associated with Increased Rates of Acute Cellular Rejection Within 3 Months After Liver Transplantation. HHS Public Access.

6-Valverde. M. Cirrosis y sus complicaciones [Internet]. Uruguay: Departamento de educación médica, Facultad de Medicina, Universidad de la República.; 2020. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=iEYP8iJMFwU>

7 - Tapper, E. B. (2019). Frailty and Outcomes After Liver Transplantation. In *Current Transplantation Reports* (Vol. 6, Issue 1). Springer. <https://doi.org/10.1007/s40472-019-0222-4>

8- Kardashian, A., Ge, J., McCulloch, C. E., Kappus, M. R., Dunn, M. A., Duarte-Rojo, A., Volk, M. L., Rahimi, R. S., Verna, E. C., Ganger, D. R., Ladner, D., Dodge, J. L., Boyarsky, B., McAdams-DeMarco, M., Segev, D. L., & Lai, J. C. (2021). Identifying an Optimal Liver Frailty Index Cutoff to Predict Waitlist Mortality in Liver Transplant Candidates. *Hepatology*, 73(3), 1132–1139. <https://doi.org/10.1002/hep.31406>

9- Laube, R., Wang, H., Park, L., Heyman, J. K., Vidot, H., Majumdar, A., Strasser, S. I., McCaughan, G. W., & Liu, K. (2018). Frailty in advanced liver disease. In *Liver International* (Vol. 38, Issue 12, pp. 2117–2128). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/liv.13917>

10- Fried L, Ferrucci L, Darer J, Williamson J, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol.* 2004;59:255 -63.

11- Haugen, C. E., McAdams-Demarco, M., Verna, E. C., Rahimi, R. S., Kappus, M. R., Dunn, M. A., Volk, M. L., Gurakar, A., Duarte-Rojo, A., Ganger, D. R., O’Leary, J. G., Ladner, D., Garonzik-Wang, J., Segev, D. L., & Lai, J. C. (2019). Association between Liver Transplant Wait-list Mortality and Frailty Based on Body Mass Index. *JAMA Surgery*, 154(12), 1103–1109. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.2845>

12- Wang, C. W., Lebsack, A., Chau, S., & Lai, J. C. (2019). The Range and Reproducibility of the Liver Frailty Index. *Liver Transplantation*, 25(6), 841–847. <https://doi.org/10.1002/lt.25449>

13- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56 (3):M146-M156. doi:10.1093/gerona/56.3.M146

14- Plauth, M., Bernal, W., Dasarathy, S., Merli, M., Plank, L. D., Schütz, T., & Bischoff, S. C. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition*, 38(2), 485–521. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022>

15 - Fried L, Tangen C, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146 -M56.

16- 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.,

CONSENTIMIENTO PARA EL USO DE DATOS PERSONALES EN EVALUACIONES DE RESULTADOS SANITARIOS

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) es una persona pública no estatal creado en 1980 y regulado por la Ley 16.343 de 1992, cuya misión es financiar en forma eficiente procedimientos de medicina altamente especializada y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y la sostenibilidad económico-financiera del sistema”.

El art. 465 de la Ley 19.355, faculta al FNR a realizar auditorías en las Historias clínicas de los pacientes de los institutos y entidades a quienes se les financian actos médicos o medicamentos con la finalidad de que las prestaciones asistenciales se desarrollen con los mejores estándares de calidad y de seguridad.

Para cumplir tal cometido, un equipo de técnicos del FNR realiza auditorías y evaluaciones de resultados de los procedimientos y medicamentos financiados.

Estas evaluaciones también pueden ser realizadas por entidades académicas o científicas debidamente avaladas por el FNR.

Para que esto último pueda llevarse a cabo, es necesario que usted otorgue el consentimiento a efectos de que la información que resulta de su tratamiento forme parte de las evaluaciones referidas.

La información que se utilice no identificará a su persona bajo ningún concepto, ya que los datos se manejan de forma innominada, es decir, anónima.

Este consentimiento puede ser revocado en cualquier momento y sin expresión de causa alguna, sin que ello altere la cobertura financiera de esta Institución.

Por las razones expresadas, que he comprendido, puedo consentir:

Que la información que surge de los registros existentes en el Fondo Nacional de Recursos, en cuanto a la prestación que se me brinda actualmente, pueda ser utilizada por los técnicos del organismo o entidades académicas o científicas debidamente avaladas por el FNR, con el único objetivo de realizar evaluaciones de los resultados y manteniendo siempre la reserva de mis datos personales.

Firma del/de la paciente: _____ Aclaración: _____

Cédula de Identidad: _____ Fecha: _____

Teléfono de contacto del/de la paciente: _____

Prestación solicitada: _____

**La sola firma habilita al uso de los datos. En caso de no consentir debe marcar en
NO AUTORIZO**

En cualquiera de ambas situaciones se debe completar el formulario con todos los datos requeridos.

De no saber o no poder firmar, se recabará la huella digital y la firma de dos testigos.

Las siguientes son situaciones especiales en las cuales no firma el paciente:

Paciente circunstancialmente impedido de entender y consentir por razones de su estado de salud.	a) Firmará el familiar, cónyuge o concubino que lo acompañe. b) Si no se encuentra acompañado firmarán dos testigos, uno de los cuales puede ser el médico.
Paciente menor de 18 años	Deberá firmar su padre, madre o tutor.
Paciente declarado legalmente incapaz	Deberá firmar su curador.

En todos los casos se deberá dejar constancia de: **a)** la calidad en que se firma (padre, madre, tutor, familiar, esposo, concubino o testigo), **b)** la imposibilidad del paciente de hacerlo, **c)** siempre deberá firmar el médico tratante.

Nombre/s de quien/es firma/n:

C.I.:

Vínculo con el paciente: Padre /Madre Tutor Curador Testigo

Causa de la imposibilidad: Impedimento circunstancial Menor de 18 años

Incapacidad legal