

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia. Departament de Medicina

Programa de Doctorado 3139 Medicina

TESIS DOCTORAL

Evaluación funcional en el paciente cirrótico candidato a trasplante hepático



Doctoranda: Lorena Puchades Renau

HOSPITAL LA FE Directora de tesis: Marina Berenguer Haym

Octubre 2023

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia. Departament de Medicina

Programa de Doctorado 3139 Medicina



TESIS DOCTORAL

Evaluación funcional en el paciente cirrótico candidato a trasplante hepático

Doctoranda: Lorena Puchades Renau

Directora de tesis: Marina Berenguer Haym

Octubre 2023

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: BERENGUER HAYM MARINA N.I.F. 29162137T,
Departamento/Instituto: MEDICINA Centro: UNIVERSIDAD DE
VALENCIA

Directora y tutora, de la tesis doctoral: “EVALUACIÓN FUNCIONAL EN
EL PACIENTE CIRRÓTICO CANDIDATO A TRASPLANTE HEPÁTICO”

de D/Dña. LORENA PUCHADES RENAU,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en
Medicina de la Universitat de València, emite informe FAVORABLE para
la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: Valencia, a 16 de octubre de 2023

Fdo.: Marina Berenguer

Directora

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo cierra una etapa profesional estrechamente vinculada a una etapa de cambios vitales personales. En 2017, al mismo tiempo que este proyecto de tesis se gestaba con la concesión de un contrato Río Hortega en el IIS-Fe, también se gestaba en mi interior mi primera hija. Tras una pandemia y cambios laborales varios, los primeros resultados del estudio vieron la luz a los pocos meses del nacimiento de mi segunda criatura. El viaje de la maternidad me ha acompañado profundamente en el de la tesis, siendo tanto la gasolina para avanzar como la piedra en el camino, el motivo para querer abandonarlo todo como para decidir continuar; ambos aspectos integrados en mí compartiendo ilusión, miedo, aprendizaje, dudas, dolor, sacrificio, pero, sobre todo, agradecimiento.

En primer lugar, agradecimiento a la Dra, Marina Berenguer, mi directora de tesis, por su ayuda laboral constante desde que acabé la residencia; por su tiempo, dedicación y paciencia como guía del proyecto y, sobre todo por su ejemplo de esfuerzo, perseverancia y sororidad.

Gracias a todo el grupo de investigación de Hepatología, Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes del IIS-La Fe por su ayuda y aliento en la realización del trabajo, por enseñarme a trabajar en equipo, por ser excelentes compañeras de trabajo y en

especial a Julia, Caren, María G. y Toya a las que también considero amigas.

Gracias a todos los investigadores de los hospitales colaboradores que han participado en el estudio: Gonzalo Crespo, Manolo Rodríguez-Perálvarez, Luis Cortés, Érick Reyes y Ainhoa Fernández-Yunquera, por la ayuda prestada para conseguir terminar el proyecto y publicar los resultados.

Gracias a Marisa por ayudarme a poner las prioridades en orden y hacerme ver la manera de terminar con el trabajo sin renunciar a la conciliación familiar.

Por último, y más importante, gracias a mi familia. Gracias a mi tía Ana por ayudarme en todo cuanto podía siendo mi soporte estadístico y bibliográfico. Gracias a mis padres, (Amparo y Vicente) y a mis abuelos (Conchín y Vicente), por inculcarme el valor del trabajo y el esfuerzo, pero, sobre todo, por su amor. Gracias a mi hermana Ana, por interesarse por mí y por el proyecto, como necesitaba, sutilmente, con amor. Gracias a Onofre, mi compañero de vida, por su incondicionalidad en éste y todos los viajes. Finalmente, gracias infinitas a mis hijas Neus y Emma por ser mi fortaleza y mi debilidad.

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS	9
LISTA DE TABLAS	11
LISTA DE FIGURAS	14
I. INTRODUCCIÓN	14
1. Trasplante Hepático: Generalidades	15
2. Problema: Cambio en el perfil de los candidatos a trasplante hepático, pacientes más frágiles.....	16
3. Antecedentes sobre la fragilidad y la sarcopenia en pacientes con cirrosis	19
3.1.- Definición de sarcopenia y fragilidad	19
3.2.- Prevalencia de la sarcopenia y la fragilidad.....	20
3.3.- Etiología de la sarcopenia y la fragilidad.....	21
3.4.- Herramientas pronósticas para la evaluación de la sarcopenia y la fragilidad física.....	29
3.5.- Historia natural de la sarcopenia y la fragilidad	53
3.6.- Utilidad de la sarcopenia y la fragilidad física en la práctica clínica.....	55
4. Conclusiones	69

II. METODOLOGÍA	71
1. Hipótesis	72
2. Objetivos	73
3. Diseño del estudio.....	74
4. Resultados de Interés del estudio	75
5. Sujetos del estudio y Seguimiento	78
6. Evaluaciones de fragilidad objetiva y subjetiva	80
7. Momentos de las evaluaciones de fragilidad	85
8. Recopilación de datos clínico-analíticos adicionales	87
9. Fuentes de recogida de datos y definiciones clínicas empleadas.....	91
10. Aspectos éticos y de confidencialidad.	93
11. Cálculo del tamaño muestral.....	94
12. Análisis estadístico.....	96
III. RESULTADOS	100
1. Participantes	101
2. Características de los clínicos	103
3. Distribución por hospitales	104

4. Características basales de los pacientes	105
4.1.- Características basales de los 212 candidatos a trasplante hepático.....	105
4.2.- Características basales asociadas con la fragilidad evaluada mediante el Índice Hepático de Fragilidad	109
4.3.- Características basales asociadas con la fragilidad evaluada mediante la Impresión Clínica Subjetiva	116
5. Resultados Pretrasplante: Mortalidad en lista de espera de trasplante hepático	123
5.1.- Resultados de los 212 candidatos a trasplante hepático	123
5.2.- Valor predictivo del Índice Hepático de Fragilidad en el pretrasplante	124
5.3.- Valor predictivo de la Impresión Clínica Subjetiva en el pretrasplante	128
6. Resultados Postrasplante: Morbi-mortalidad en los 6 meses siguientes al trasplante	130
6.1.- Resultados de los 180 receptores de trasplante hepático	130
6.2.- Valor predictivo del Índice Hepático de Fragilidad pretrasplante respecto al postrasplante	136

6.3.- Valor predictivo de la Impresión Clínica Subjetiva pretrasplante respecto al postrasplante	143
7.Cambios en la fragilidad después del trasplante hepático	146
8. Concordancia entre las clasificaciones de la fragilidad objetiva y subjetiva	155
IV. DISCUSIÓN	158
V. CONCLUSIONES FINALES	178
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	181

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

ABVD	Actividades Básicas de la Vida Diaria
ANOVA	Análisis de la Varianza
CHC	Carcinoma Hepatocelular
EE. UU	Estados Unidos
SLD	Enfermedad Hepática Esteatósica
FrAILT	<i>Functional Assessment in Liver Transplantation</i>
HFRS	Riesgo de Fragilidad Hospitalaria
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC95%	Intervalo de Confianza al 95%
ICS	Impresión Clínica Subjetiva
IHF	Índice Hepático de Fragilidad
IMC	Índice de Masa Muscular
IME	Índice de Músculo Esquelético
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
KPS	Escala funcional de <i>Karnofsky</i>
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
6MWD	Prueba de 6 minutos de marcha
ONT	Organización Nacional de Trasplante
OR	Odds Ratio
REA	Reanimación
RIC	Rango Intercuartílico
RM	Resonancia Magnética

SPPB	Batería Rápida de Rendimiento Físico
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TH	Trasplante Hepático
UBE	Unidades de Bebida Estándar
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Asociación entre fragilidad/sarcopenia y resultados adversos pre y postrasplante hepático	30
Tabla 2: Instrumentos para medir la sarcopenia y la fragilidad física	39
Tabla 3: Selección del método de evaluación y estadificación de la sarcopenia y la fragilidad en función del entorno clínico del paciente	41
Tabla 4: Recomendaciones sobre evaluación de la fragilidad y prehabilitación en base al estado de fragilidad de los candidatos a TH.....	58
Tabla 5: Estudios que investigan programas de ejercicio físico en pacientes con cirrosis y receptores de trasplante hepático	63
Tabla 6: Clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones postquirúrgicas.....	77
Tabla 7: Características de los facultativos que han dado su Impresión Clínica Subjetiva	103
Tabla 8: Características basales de la totalidad de la cohorte.	106
Tabla 9: Características basales por categorías de fragilidad según el Índice Hepático de Fragilidad [◊]	111
Tabla 10: Características basales por categorías de fragilidad en base a la Impresión Clínica Subjetiva	118

Tabla 11: Resultados pretrasplante de los 212 pacientes incluidos en el estudio	123
Tabla 12: Resultados pretrasplante por categoría de fragilidad basada en el Índice Hepático de Fragilidad ^o	125
Tabla 13: Asociación entre la fragilidad pretrasplante y la mortalidad en lista de espera de trasplante hepático.....	126
Tabla 14: Resultados pretrasplante por categoría de fragilidad basada en la Impresión Clínica Subjetiva.....	129
Tabla 15: Características basales de los 180 receptores de trasplante hepático y de los 32 candidatos no trasplantados al final del periodo de seguimiento del estudio.	131
Tabla 16: Resultados postrasplante de los 180 receptores de trasplante hepático	135
Tabla 17: Resultados postrasplante por categorías de fragilidad basadas en el Índice Hepático de Fragilidad ^t	137
Tabla 18: Asociación entre la fragilidad pretrasplante (puntuación del IHF o categoría “mala” de la ICS) y la morbi-mortalidad en los 6 primeros meses postrasplante	139
Tabla 19: Resultados postrasplante por categorías de fragilidad basadas en la Impresión Clínica Subjetiva	145
Tabla 20: Cambios en la fragilidad postrasplante.....	148

Tabla 21: Categorías de fragilidad pre- y postrasplante entre los 118 y los 140 receptores de trasplante hepático con una evaluación de fragilidad mediante el Índice Hepático de Fragilidad a los 3 y 6 meses postrasplante, respectivamente* .150

Tabla 22: Categorías de fragilidad pre- y postrasplante entre los 118 y los 140 receptores de trasplante hepático con una evaluación de fragilidad mediante la Impresión Clínica Subjetiva a los 3 y 6 meses postrasplante, respectivamente*151

Tabla 23: Cambios globales en las categorías de fragilidad basas en el Índice Hepático de Fragilidad y en la Impresión Clínica Subjetiva a los 3 y 6 meses después del trasplante hepático en comparación con el pretrasplante.152

Tabla 24: Asociación entre el Índice Hepático de Fragilidad pretrasplante y la probabilidad de ser robusto a los 3 y 6 meses postrasplante154

Tabla 25: Concordancia entre las clasificaciones de fragilidad mediante el Índice Hepático de Fragilidad y mediante la Impresión Clínica Subjetiva en el pretrasplante y a los 3 y 6 meses postrasplante.157

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Evolución grupos de edad de los pacientes trasplantados hepáticos en España entre 2010 y 2019. 18
- Figura 2:** Fuerza de agarre medida con un dinamómetro hidráulico con la mano dominante en posición estándar. 81
- Figura 3:** Prueba “chair-stands” incluida en el Índice Hepático de Fragilidad 82
- Figura 4:** Posiciones de equilibrio incluidas en el Índice hepático de fragilidad 83
- Figura 5:** Pacientes incluidos en el estudio 102
- Figura 6:** Distribución por hospitales 104
- Figura 7:** Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los 212 candidatos a trasplante hepático por categorías de fragilidad según el Índice Hepático de Fragilidad 127
- Figura 8:** Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los 180 receptores trasplante hepático por categorías de fragilidad según el Índice Hepático de Fragilidad 142
- Figura 9:** Evolución de las evaluaciones de fragilidad basadas en el Índice Hepático de Fragilidad y en la Impresión Clínica Subjetiva después del trasplante hepático. 147

I. INTRODUCCIÓN

1. Trasplante Hepático: Generalidades

El trasplante hepático (TH) supone un tratamiento capaz de salvar la vida de pacientes con complicaciones de la cirrosis, fallo hepático fulminante y carcinoma hepatocelular (CHC) en estadio T2 (1 lesión de tamaño superior o igual a 2cm e inferior o igual a 5cm o; 2 o 3 lesiones cada una de ellas con un tamaño superior o igual a 1cm e inferior o igual a 3cm) y valores de alfafetoproteína inferiores a 1000ng/mL¹. En la actualidad, la mayoría de los centros con TH del mundo priorizan la asignación de órganos a sus pacientes con cirrosis descompensada en función de su riesgo de muerte en lista de espera, basado en el sistema de puntuación MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), añadiendo o no la concentración de sodio en sangre (MELDNa), ampliamente reconocido por su objetividad, justicia y éxito a la hora de reducir la mortalidad en lista de espera de TH². Este sistema determina la gravedad de los pacientes con hepatopatía terminal a partir de los valores séricos de bilirrubina, creatinina e *international normalized ratio* (INR), mediante una fórmula matemática logarítmica e indica la necesidad de trasplante cuando la puntuación es igual o superior a 15 puntos³. No obstante, existen diversas condiciones, como el CHC o ciertas complicaciones de la cirrosis (el síndrome hepato-pulmonar, el hidrotórax refractario o la encefalopatía hepática grave recurrente), que debido a su asociación con mortalidad tienen indicación de TH independientemente de la puntuación MELD, y

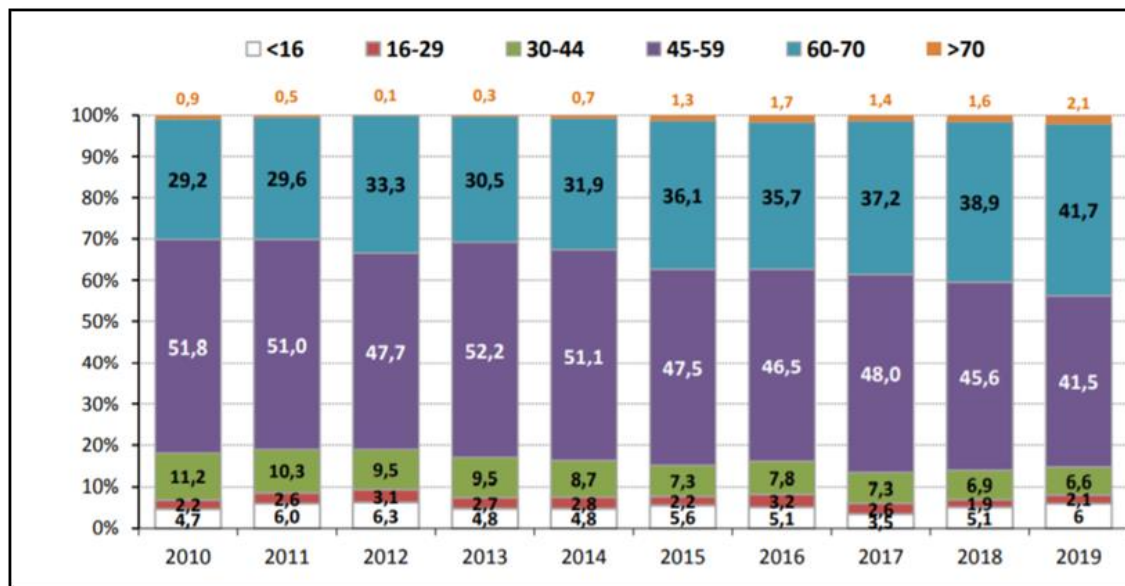
que se conocen como “excepciones al MELD”¹. En estos casos, se otorga una puntuación MELD a cada una de estas excepciones teniendo en cuenta la historia natural de las mismas y su probabilidad de muerte en 3 meses, de tal forma que todo individuo incluido en una lista de espera de TH pueda ser priorizado utilizando una puntuación numérica (MELD) pronóstica.⁴ A lo largo de los años, los puntos otorgados a estas excepciones, en concreto al CHC, han ido variando a medida que mejora el conocimiento de la historia natural de estas condiciones¹. En efecto, la utilización de órganos de donantes, tanto vivos como cadáver, de manera que suponga una utilidad y equidad aceptables es uno de los desafíos más grandes y dinámicos que existen en el ámbito del TH¹.

2. Problema: Cambio en el perfil de los candidatos a trasplante hepático, pacientes más frágiles

España es el país con mayor tasa de donaciones del mundo, y sus tasas de mortalidad y exclusiones por empeoramiento clínico en lista de espera de TH son mucho mejores que en otros países. A pesar de estos impresionantes logros, en el año 2019, de los 1686 adultos incluidos en lista de TH en nuestro país, 45 fallecieron (3%) y 85 (5%) fueron excluidos debido a empeoramiento de su situación clínica (n=28) y/o al desarrollo de contraindicaciones médicas (n=57) según datos de la Organización Nacional de Trasplante (ONT)⁵. Estos datos

sugieren la existencia de factores distintos del MELD y de las “excepciones al MELD” consideradas hasta el momento, que impactan en la mortalidad de los candidatos a TH y que deberían ser considerados por los facultativos en la toma de decisiones respecto al trasplante. De hecho, en un intento de mejorar el MELD mediante la incorporación de variables adicionales se ha publicado recientemente el MELD 3.0 que incluye el sexo femenino y la albúmina con el fin de abordar otros factores determinantes de resultados adversos en lista de espera de TH, incluida la disparidad de sexos⁶. Además, en los últimos años estamos asistiendo a un cambio en el perfil de los candidatos a TH caracterizado por un aumento tanto de la proporción de pacientes añosos (entre 60-69 años y mayores de 70 años) en lista de espera de TH como de la prevalencia de la enfermedad hepática esteatósica (SLD) como indicación de TH, frecuentemente asociada con la existencia de factores de riesgo cardiovascular⁵ (**Figura 1**). Todo ello está contribuyendo a la aparición de un nuevo fenotipo del típico candidato a TH que se caracteriza por estar más enfermo, ser medicamente más complejo y considerarse un “paciente “frágil”⁷.

Figura 1: Evolución grupos de edad de los pacientes trasplantados hepáticos en España entre 2010 y 2019.



Fuente: Memoria Actividad de Donación y Trasplante Hepático de 2021 de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Disponible online en: <http://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Actividad-de-Donacion-y-Trasplante-Hepatico-en-Espana-2021.pdf>.

3. Antecedentes sobre la fragilidad y la sarcopenia en pacientes con cirrosis

3.1.- Definición de sarcopenia y fragilidad

La sarcopenia es una disminución crítica de la masa de músculo esquelético. Inicialmente se consideró que estaba relacionada con el envejecimiento propio de la edad, pero posteriormente pasó a describirse en una amplia variedad de patologías fuera de la población geriátrica y asociada a eventos clínicos negativos⁸.

La fragilidad fue definida por primera vez en el campo de la geriatría, como un estado de mayor vulnerabilidad frente a los factores de estrés físico (por ejemplo, una intervención quirúrgica) y de disminución de la reserva fisiológica^{9,10}. Los principales componentes del fenotipo frágil descrito originariamente por *Fried* son: sarcopenia (disminución de la masa del músculo esquelético), inmovilidad progresiva, disminución del gasto energético y malnutrición⁹. Actualmente, se considera un concepto multidimensional que representa la manifestación final de las alteraciones de múltiples sistemas fisiológicos, incluidos todos los órganos sólidos individualmente (p. ej., hígado, riñón, corazón) así como los sistemas inflamatorio, endocrino, cognitivo y musculoesquelético y factores psicosociales⁷.

En el campo de la hepatología, la fragilidad y la sarcopenia están despertando un interés creciente dada su alta prevalencia en candidatos a TH y su fuerte asociación con resultados adversos en relación a la cirrosis y al TH^{7,8,11}. En este contexto y con el fin de poder medir objetivamente la fragilidad en los candidatos a TH, la investigación se ha centrado fundamentalmente en la fragilidad física relacionada con el deterioro funcional del paciente, es decir, la pérdida de su capacidad para realizar actividades diarias y mantener su salud/bienestar, sin incluir aspectos cognitivos, sociales o emocionales⁷. Así, aunque la sarcopenia es el componente central y dominante de la fragilidad en los pacientes con cirrosis, este síndrome abarca más allá de la simple pérdida de masa muscular ya que integra los conceptos de rendimiento funcional, capacidad funcional y discapacidad y representa una situación de disfunción física global^{7,8}.

3.2.- Prevalencia de la sarcopenia y la fragilidad

La fragilidad y la sarcopenia son frecuentes entre los adultos con cirrosis y aunque, en general, su prevalencia aumenta con la gravedad de la enfermedad hepática, en el caso de la sarcopenia, esto sólo se ha demostrado en hombres, no en mujeres^{11,12}. Además, la prevalencia de la **sarcopenia** en los candidatos a TH, varía mucho según el sexo (al igual que ocurre en la población general), siendo del 21% en mujeres y del 54% en

hombres con cirrosis evaluados mediante el Índice de Músculo Esquelético (IME)¹³. En relación con la **fragilidad física**, los datos de prevalencia varían según la literatura consultada debido al gran número de herramientas diferentes empleadas para su evaluación en el campo de la Hepatología. Entre los pacientes con cirrosis evaluados en el ámbito ambulatorio, la prevalencia de la fragilidad oscila entre el 17% y el 43%^{10,11,14,15}. Entre los pacientes con cirrosis hospitalizados, la prevalencia de la fragilidad alcanza el 38% en pacientes con encefalopatía hepática (18% en pacientes sin encefalopatía hepática) al evaluarse mediante un cuestionario de salud que interroga al paciente sobre su capacidad para realizar Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD)^{11,16} y el 68% cuando se evalúa mediante la escala funcional de Karnofsky (KPS por sus siglas en inglés) que interroga al médico sobre la capacidad de rendimiento físico del paciente^{11,17}.

3.3- Etiología de la sarcopenia y la fragilidad

En los candidatos a TH, la fragilidad física y la sarcopenia están condicionadas en parte por la gravedad de la hepatopatía de base pues la insuficiencia hepática en sí conduce inevitablemente a este proceso. Sin embargo, otros factores, tales como la edad cronológica, la malnutrición, la inactividad física y las comorbilidades extrahepáticas (obesidad, diabetes mellitus, insuficiencia renal, cardiopatías...) contribuyen al desarrollo de

este fenotipo frágil en pacientes con cirrosis¹¹. Pese a que muchos de estos factores están interrelacionados, los hemos descrito por separado con el fin de facilitar su intervención desde el punto de vista clínico.

En primer lugar, la **cirrosis** conduce a la fragilidad y la sarcopenia a través de diversos mecanismos. A nivel fisiopatológico, la alteración del catabolismo en pacientes con hepatopatía terminal conduce a un desequilibrio entre las necesidades energéticas y la ingesta¹¹. La alteración del metabolismo de las proteínas, en particular de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) que son esenciales para la síntesis de glutamina y la desintoxicación extrahepática del amonio, conlleva una reducción de los niveles circulantes de AACR que conduce a una degradación muscular acelerada¹¹. La alteración del aclaramiento hepático del amonio debido a la disminución de la capacidad del hígado para metabolizarlo junto con el aumento de los *shunts* portosistémicos aumenta la concentración de amonio en la circulación sistémica y produce efectos deletéreos sobre el músculo¹¹. El amonio es tóxico para los músculos a través de una serie de mecanismos que incluyen la disminución de la síntesis de proteínas, el aumento de la autofagia, la proteólisis y la disfunción oxidativa mitocondrial en el músculo esquelético¹¹. Además, la etiología de la enfermedad hepática se ha asociado con diferencias en la prevalencia de sarcopenia^{11,18,19}. Por ejemplo, las tasas más elevadas de sarcopenia se han descrito en pacientes con hepatopatía alcohólica (hasta el 80%), aunque en

pacientes con cirrosis secundaria a SLD, infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y hepatitis autoinmune también se han recogido tasas altas, superiores al 60%¹⁸. Los pacientes con cirrosis por alcohol son también los que presentan la tasa de pérdida de masa muscular más rápida en comparación con otras etiologías¹⁹. La exposición al alcohol aumenta la autofagia muscular, inhibe la actividad del proteasoma y disminuye el efecto anabólico del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1^{20,21,22}. Los pacientes con cirrosis secundaria a SLD podrían tener un mayor riesgo de sarcopenia debido al efecto sinérgico de la resistencia a la insulina y de la inflamación sistémica crónica²³. Por último, las complicaciones de la hipertensión portal también contribuyen a la malnutrición y a la disfunción muscular. La encefalopatía hepática se asocia con anorexia, reducción de actividad física e ingresos hospitalarios frecuentes¹¹. Por su parte, la ascitis contribuye a la anorexia, la saciedad precoz, al hipermetabolismo y a la limitación de la actividad física¹¹. Tanto la encefalopatía hepática como la ascitis se asocian con la fragilidad¹⁴.

En segundo lugar, la **malnutrición** debida a la alteración de la ingesta y/o la absorción de micro y macronutrientes también predispone a la fragilidad y a la sarcopenia en los pacientes con cirrosis¹¹. Factores como la saciedad precoz, la anorexia, las náuseas y los vómitos, la disgeusia, una dieta poco atractiva (por ejemplo, baja en sodio o en potasio), la alteración del nivel de conciencia, la restricción de agua libre y los ayunos frecuentes

debido a procedimientos médicos y hospitalizaciones conllevan una reducción de la ingesta oral en los pacientes con cirrosis²⁴. El exceso de ingesta oral es una de las causas fundamentales de la obesidad y está influenciado por varios factores biológicos, socioculturales y psicológicos²⁵. Muchos pacientes con cirrosis tienen conocimientos limitados sobre el manejo de su hepatopatía, incluido el soporte nutricional. La falta de conocimientos sobre alimentación, preparación de los alimentos y la inseguridad alimentaria pueden impactar en la ingesta de alimentos ya sea a través de una ingesta reducida o excesiva dentro de un espectro de trastornos nutricionales que van desde la desnutrición hasta la obesidad¹¹. Por otro lado, la alteración en la absorción de nutrientes resulta de la malabsorción, mal digestión y alteración en el metabolismo de macronutrientes¹¹. La colestasis conlleva una alteración de la circulación enterohepática de las sales biliares y una desregulación de estas. Esto puede resultar en niveles elevados de sales biliares potencialmente tóxicas tanto en sangre como en los tejidos, en una alteración del metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga y en el déficit de vitaminas liposolubles^{11,26}. Los *shunts* porto-sistémicos, el déficit de enzimas pancreáticas, el sobrecrecimiento bacteriano, la alteración de la flora intestinal y la enteropatía son otros de los factores que pueden contribuir a la malabsorción y mal digestión en pacientes con cirrosis²⁴. La alteración de metabolismo de los macronutrientes o “hipermetabolismo” se debe a la reducción de la síntesis y almacenamiento del glucógeno hepático tras las

comidas, a un cambio prematuro de la glucogenólisis a la gluconeogénesis, a la oxidación de ácidos grasos y al aumento de la degradación de las proteínas de todo el cuerpo¹¹. Este hipermetabolismo con un estado catabólico asociado contribuye al desequilibrio entre la ingesta y los requerimientos energéticos, lo cual ocurre en al menos el 15% de los pacientes con cirrosis sin una clara correlación con la gravedad de la hepatopatía de base u otros predictores¹¹. La alteración de la ingesta y la absorción de nutrientes conduce a altas tasas de déficits de micronutrientes en estos sujetos. En particular, el déficit de ácido fólico, tiamina, zinc, selenio, vitamina D y vitamina E se ha descrito en pacientes con hepatopatía alcohólica; y el déficit de vitaminas liposolubles ha sido claramente documentado en pacientes con enfermedades colestásicas¹¹. Muchos de estos micronutrientes están muy relacionados con la fragilidad o la sarcopenia. El déficit de vitamina D se ha asociado con una alteración de la función contráctil del músculo en la población general²⁷. A pesar de que faltan estudios que evalúen el papel del déficit de vitamina D en la fragilidad y la sarcopenia en pacientes con cirrosis, el déficit de vitamina D es prevalente en pacientes con hepatopatía terminal y puede contribuir al desarrollo y a la progresión de la fragilidad en esta población¹¹. El déficit de zinc, un cofactor en el ciclo de la urea que metaboliza el amonio, se asocia con encefalopatía hepática, fragilidad y sarcopenia en pacientes con cirrosis^{11,28,29}. El déficit de magnesio se debe a la malabsorción de magnesio en el intestino delgado y se ve exacerbado por la toma de diuréticos;

se asocia con una disminución del rendimiento cognitivo y con una reducción de la fuerza muscular en adultos con cirrosis^{11,30,31}.

Finalmente, en el ámbito de la hepatología, la fragilidad y la sarcopenia también resultan del **envejecimiento, la inactividad física y la desregulación de múltiples aparatos y sistemas** (como el endocrino-metabólico) junto con **factores socio-económicos**¹¹. Así, coincidiendo con la creciente longevidad de las distintas sociedades desarrolladas, la prevalencia de cirrosis en pacientes añosos (≥ 65 años) está aumentando³². En estos sujetos, la pérdida de masa muscular relacionada con la cirrosis (sarcopenia secundaria) se suma a la pérdida de músculo esquelético propia del envejecimiento (sarcopenia primaria) y presentan lo que se conoce como “sarcopenia compuesta”³³. La inactividad física y el sedentarismo son frecuentes en pacientes con cirrosis y se han asociado tanto con fragilidad/sarcopenia como con mortalidad en lista de espera de TH^{10,11,34}. En un pequeño estudio de 53 candidatos a TH, los participantes pasaban el 76% de sus horas de vigilia de forma sedentaria y completaban una media de tan sólo 3000 pasos al día en comparación con una media de 7000-13 000 pasos al día en adultos sanos³⁴. La inactividad física resultó ser más prevalente entre los candidatos que fallecieron o fueron excluidos de lista de espera por estar demasiado enfermos para el TH que en aquellos pacientes excluidos de lista de espera por otros motivos, todavía en espera de TH o sometidos finalmente a la cirugía del trasplante¹⁰. No existen estudios

longitudinales prospectivos que evalúen el papel directo que desempeña la inactividad física en la progresión de la fragilidad y/o la sarcopenia. Sin embargo, algunos ensayos clínicos han demostrado el beneficio de determinadas intervenciones para aumentar la actividad física (en combinación con el consejo nutricional) en la función muscular, en la masa muscular y en la capacidad funcional³⁵⁻³⁹. Dichos estudios sugieren que la inactividad física puede, en parte, contribuir al deterioro de la masa y/o la función muscular¹¹. La obesidad se ha relacionado con una desregulación endocrina, con acumulación de grasa visceral, resistencia a la insulina y resistencia anabólica y es un factor especialmente relevante en el campo de la hepatología por su asociación con la fragilidad y la sarcopenia en un contexto de aumento creciente de la prevalencia de la cirrosis relacionada con la obesidad¹¹. En un amplio estudio canadiense que analizó a 678 pacientes con cirrosis se observó que 20% de los pacientes cumplía criterios tanto de obesidad como de sarcopenia evaluada mediante el IME⁴⁰. En cuanto a la función muscular, de momento la obesidad no se ha asociado con una mayor tasa de fragilidad, pero en un estudio multicéntrico de pacientes con cirrosis en espera de TH, sí que se demostró una interacción significativa entre la obesidad y la fragilidad en cuanto a resultados clínicos adversos: pacientes frágiles con un índice de masa corporal (IMC) $\geq 35\text{kg/m}^2$ presentaron un riesgo de muerte en lista de espera de TH 3 veces superior al de pacientes no frágiles con un IMC similar⁴¹. Otras alteraciones del sistema endocrino-metabólico

que se han asociado con la fragilidad/sarcopenia son los niveles bajos de testosterona observados en pacientes con cirrosis sarcopénicos frente a los no sarcopénicos⁴². El tratamiento sustitutivo con testosterona ha demostrado mejorar la masa magra corporal total apoyando el papel que niveles reducidos de testosterona tienen en el desarrollo y progresión de la sarcopenia⁴³. Por último, factores sociales determinantes de Salud (es decir, el lugar donde vivimos, estudiamos, trabajamos y nos divertimos) también desempeñan un papel en el desarrollo de malnutrición, fragilidad y sarcopenia¹¹. El conocimiento sobre Salud se rige principalmente por factores socioeconómicos y se ha asociado con la fragilidad física entre los candidatos a TH⁴⁴. La inseguridad alimentaria debida a factores sociales como la pobreza, el aislamiento o el acceso limitado a alimentos nutritivos se ha asociado con hepatopatía avanzada en pacientes con SLD⁴⁵. Las dificultades económicas pueden limitar la presencia de los familiares en el hogar y, por lo tanto, dificultar la monitorización del paciente, el manejo de las complicaciones de la cirrosis (por ejemplo, un adecuado tratamiento de la encefalopatía hepática con enemas de lactulosa) y la supervisión de su actividad física. Por el contrario, la necesidad creciente de cuidados de los pacientes con hepatopatía terminal puede impactar en la productividad y en los ingresos de sus familiares, algunos de los cuales se ven obligado a abandonar sus empleos para convertirse en cuidadores con el consiguiente empeoramiento de su situación

económica y, por lo tanto, de la capacidad de proveer una adecuada nutrición a los pacientes⁴⁶.

En definitiva, hay candidatos a TH cuyas comorbilidades extrahepáticas, estado de malnutrición y sarcopenia tienen un mejor valor pronóstico que la gravedad de su enfermedad hepática medida por la puntuación MELD⁸. Los facultativos responsables de este tipo de pacientes llevamos tiempo observando que sujetos con una misma puntuación MELD pueden presentar manifestaciones y evoluciones clínicas altamente heterogéneas. De hecho, el concepto de “fragilidad” ha estado siempre presente en la toma de decisiones sobre TH. Sin embargo, hasta la fecha su integración en la práctica clínica ha sido anecdótica, obstaculizada por la falta de consenso sobre su definición, herramientas de evaluación e implicaciones para la toma de decisiones sobre el TH⁴⁷.

3.4.- Herramientas pronósticas para la evaluación de la sarcopenia y la fragilidad física

3.4.1.- Generalidades

En los últimos 5-10 años múltiples publicaciones han demostrado una asociación entre la sarcopenia y la fragilidad física y resultados adversos tanto antes como después del TH (Tabla 1)^{7,8,11}.

Tabla 1: Asociación entre fragilidad/sarcopenia y resultados adversos pre y postrasplante hepático

Tiempo	Resultados Adversos	Autores	Diseño estudio	Tamaño (n)	Herramienta Fragilidad	HR, OR Coeficiente β (IC 95%) *
PRE-TH	Mortalidad/Mortalidad en lista espera	Carey et al. ⁴⁸	Prospectivo, Unicéntrico (EE. UU.)	n=121	6MWD	HR=0,58 (0,37-0,93); p= 0,02
		Lai et al. ¹⁰	Prospectivo, Unicéntrico (EE. UU.)	n=294	AVD	HR=1,18 (0,87-1,58); p=0,28 ↓ por cada punto
		Montano-Loza et al. ⁴⁹	Prospectivo, Unicéntrico (Canadá)	n=669	IME-L3	HR=0,97 (0,96-0,99); p<0,001
		Tapper et al. ¹⁶	Retrospectivo, Unicéntrico (EE. UU.)	n=734	AVD	OR=1,83 (1,05-3,20)
		Orman et al. ⁵⁰	Retrospectivo, Multicéntrico (EE. UU.)	n=79092	KPS	Categoría B (KPS 50-70%): HR=1,14 (1,11-1,18) Categoría C (KPS 10-40%): HR=1,63 (1,55-1,72)

Tiempo	Resultados Adversos	Autores	Diseño estudio	Tamaño (n)	Herramienta Fragilidad	HR, OR Coeficiente β (IC 95%) *
PRE-TH	Mortalidad/Mortalidad en lista de espera	Tandon et al. ¹⁷	Prospectivo, Multicéntrico (Canadá + EE. UU.)	n=954	KPS	KPS bajo (10-40%): OR=0,97 (0,96-0,98); p=0,004
		Kardashian et al. ⁵¹	Prospectivo, Unicéntrico (EE. UU.)	n=1405	IHF	MELDNa vs IHF + MELDNa: c-statistic = 0,73 (0,68-0,79) vs 0,79 (0,72-0,87) mejora predicción mortalidad a los 3 meses
		Cox-Flaherty et al. ⁵²	Prospectivo, Multicéntrico (EE. UU.)	n= 352	6MWD	HR=1,25(1,11-1,45); p < 0,001 ↑ por cada disminución de 50 metros
	Hospitalizaciones por fallo hepático agudo sobre crónico	Praktikjo et al. ⁵³	Prospectivo, Unicéntrico ((Alemania)	n=186	Espesor Psoas	HR= 0,808 (0,736–0,886); p<0,001
		Shah et al. ⁵⁴	Retrospectivo, Multicéntrico (EE. UU.)	n=16561	HFRS	OR= 1,03(1,02-1,03); p<0,001)

Tiempo	Resultados Adversos	Autores	Diseño estudio	Tamaño (n)	Herramienta Fragilidad	HR, OR Coeficiente β (IC 95%) *
PRE-TH	Hospitalizaciones por todas las causas	Cox-Flaherty et al. ⁵²	Prospectivo, Multicéntrico (EE. UU.)	n= 352	6MWD	HR = 1,12 (1,03-1,22); p=0.02 ↑ por cada disminución de 50 metros
	Peor calidad de vida	Cox-Flaherty et al. ⁵²	Prospectivo, Multicéntrico (EE. UU.)	n= 352	6MWD	<i>Componente físico del SF-36:</i> β = -2,5 (-3,0, -2,0); p=< 0,001 <i>Componente mental del SF-36:</i> β = -0,6 (-1,3, -0,02); p=0,045 ↓ por cada disminución de 50 metros
POST-TH	Mortalidad	Thuluvath al. ⁵⁵	Prospectivo, Multicéntrico (EE. UU.)	n= 50417	KPS	<i>KPS intermedio (50-70%):</i> HR= 1,18 (1,13-1,24); p < 0,01)

Tiempo	Resultados Adversos	Autores	Diseño estudio	Tamaño (n)	Herramienta Fragilidad	HR, OR Coeficiente β (IC 95%) *
POST-TH	Mortalidad					KPS bajo (0-40%): HR = 1,43 (1,35-1,52); p < 0,01)
		Lai et al. ⁵⁶	Prospectivo, Multicéntrico (EEUU)	n=1166	IHF	HR= 2,13 (1,39-3,26); p < 0,001 ↑ por cada unidad
		Lee et al. ⁵⁷	Retrospectivo, Unicéntrico (EEUU)	n=325	Área grupo muscular dorsal	OR=0,53; p=0,001 (mortalidad al año) OR= 0,53; p< 0,001 (mortalidad a los 5 años) ↑ por cada unidad
	Complicaciones globales	Lee et al. ⁵⁷	Retrospectivo, Unicéntrico (EEUU)	n=325	Área grupo muscular dorsal	OR= 0,67; p=0,007 (complicaciones al año) ↑ por cada unidad

Tiempo	Resultados Adversos	Autores	Diseño estudio	Tamaño (n)	Herramienta Fragilidad	HR, OR Coeficiente β (IC 95%) *
POST-TH	Complicaciones globales	Valero et al. ⁵⁸	Retrospectivo, Unicéntrico (EEUU)	n=96	Área Psoas	OR= 3,06 (1,07-8,72); p=0,03
	Estancia hospitalaria postrasplante	Lai et al. ⁵⁶	Prospectivo, Multicéntrico (EEUU)	n=1166	IHF	Estancia hospitalaria: OR=2,00 (1,47-2,73) Estancia UCI: OR= 1,56 (1,12-2,14) Días ingreso < 3 meses post-TH: OR= 1,72 (1,25-2,37) Alta no domiciliaria: OR= 2,50 (1,58-3,97)

Tiempo	Resultados Adversos	Autores	Diseño estudio	Tamaño (n)	Herramienta Fragilidad	HR, OR Coeficiente β (IC 95%) *
POST-TH	Estancia hospitalaria postrasplante	Di Martini et al. ¹⁸	Retrospectivo, Unicéntrico (EEUU [†])	n=338	IME-L3	<i>Estancias hospitalarias hombres:</i> Total: $\beta = -0,02$ ($p < 0,001$) UCI: $\beta = -0,03$ ($p < 0,001$) <i>Estancias hospitalarias mujeres:</i> Total: $\beta = -0,01$ ($p < 0,05$) UCI: $\beta = -0,01$ ($p < 0,05$) ↓ por cada 10% aumento de masa muscular
		Montano-Loza et al. ⁵⁹	Retrospectivo, Unicéntrico (Canada)	n=248	IME-L3	40± 4 días sarcopénicos vs 25±3 días no-sarcopénicos ($p=0,005$)

Tiempo	Resultados Adversos	Autores	Diseño estudio	Tamaño (n)	Herramienta Fragilidad	HR, OR Coeficiente β (IC 95%) *
POST-TH	Fenotipo frágil	Lai et al. ⁶⁰	Prospectivo, Unicéntrico (EEUU [†])	n=214	IHF	3 meses post-TH: OR=0,74 (0,66-0,84); p < 0,001 6 meses post-TH: OR=0,77 (0,69-0,86); p < 0,001 12 meses post-TH: OR=0,91 (0,86-0,96); p=0,002 ↑ por cada 0,1 punto

Leyenda: *Valor p para cada medida de fragilidad. Resultados ajustados por covariables; ↑ incremento; ↓ decremento

Abreviaciones: AVD, actividades vida diaria; HFRS, Riesgo de Fragilidad Hospitalaria; IC, Intervalo de confianza; IHF, índice hepático de fragilidad; IME-L3, índice músculo esquelético en la 3ª vértebra lumbar; KPS, karnofsky performance status; 6MWT, prueba de marcha de los 6 minutos; SF-36, cuestionario de salud short form 36; TH, Trasplante Hepático. UCI, unidad cuidados intensivos.

Fuente: elaboración propia

Actualmente, en el campo de la Hepatología, la fragilidad física suele evaluarse mediante métodos subjetivos⁶¹. La **Impresión Clínica Subjetiva (ICS)**, que consiste en la evaluación del estado de salud global del paciente por parte de su médico responsable (ojo clínico), se utiliza habitualmente en muchos centros trasplantadores como parte del proceso de toma de decisiones a la hora de incluir o excluir a un paciente de lista de espera de TH y ha demostrado capacidad para predecir la mortalidad en lista de espera en pacientes con cirrosis^{61,62}. El principal inconveniente de este enfoque es que es subjetivo, variable según el hepatólogo o cirujano de TH y determina aspectos de vida o muerte⁶¹. De ahí el interés de disponer de métodos de evaluación objetivos. De hecho, los consensos norteamericanos de expertos sobre fragilidad y sarcopenia en el TH recomiendan que todo paciente con cirrosis candidato a TH debe ser evaluado basal y longitudinalmente durante su estancia en lista de espera de trasplante utilizando una herramienta de fragilidad estandarizada^{7,8,11}. Sin embargo, existe una gran heterogeneidad en los instrumentos empleados para evaluar la fragilidad física y la sarcopenia en la literatura publicada hasta el momento (**Tabla 2**). Además, la mayoría de los estudios son norteamericanos lo cual también dificulta la generalización de los resultados. El mayor reto a la hora de identificar una prueba única estandarizada es la gran cantidad de modalidades disponibles para medir la masa muscular y la fragilidad y la falta de un instrumento único que haya emergido en la literatura como idóneo para la

evaluación de la fragilidad en todos los escenarios clínicos relacionados con el TH, sobre todo pacientes ambulatorios frente a ingresados. Teniendo en cuenta las necesidades de rapidez, bajo coste y objetividad en el contexto del TH, los expertos en fragilidad han seleccionado una batería de pruebas a elegir en función del entorno clínico del paciente, los recursos disponibles y la decisión clínica que se prevé tomar en función de los resultados de la prueba^{7,8} (**Tabla 3**).

Tabla 2: Instrumentos para medir la sarcopenia y la fragilidad física

	TIPO MEDICIÓN	HERRAMIENTAS		CARACTERÍSTICAS
Medidas ANATÓMICAS	Masa muscular (sarcopenia)	Antropometría ⁸		Peso, Talla, IMC, Pliegue tricipital, Circunferencia media brazo y pantorrilla.
		Bioimpedancia ⁸		Masa magra, Masa grasa, Índice de masa libre de grasa, Índice de masa corporal grasa, Ángulo de fase
		Densitometría ⁸		Índices de masa grasa y magra
		Pruebas de imagen seccionales (TAC*/RM**)	Área Psoas ⁶³	Medida individual músculo Psoas
			Espesor del músculo psoas ⁶³	Diámetro transversal del músculo Psoas medido a nivel del ombligo.
			IME ^{64, 65}	Suma del área de todos los músculos esqueléticos en la 3ª o 4ª vértebra lumbar.
Medidas FUNCIONALES	Capacidad de rendimiento físico (fragilidad)	Cuestionarios de salud	AVD Básicas ⁶⁶	Actividades básicas de autocuidado diario (comer, higiene personal y del inodoro, vestirse, movilidad funcional, descanso)
			AVD Instrumentales ^{66,51}	Actividades que permiten a un individuo vivir de forma independiente (tareas del hogar, cocinar, comprar, medicarse, usar teléfono...)

	TIPO MEDICIÓN	HERRAMIENTAS		CARACTERÍSTICAS
	Capacidad de rendimiento físico (fragilidad)	Cuestionarios de salud	KPS ⁶⁶	Escala funcional de 100 a 0 en intervalos de 10 en 10. 100: Salud perfecta. 0: Fallecido.
		Pruebas de rendimiento físico	Instrumento de fragilidad de <i>Fried</i> ^{9,66}	Actividad física + Agotamiento + Pérdida peso + Debilidad + Lentitud
			Batería Rápida de Rendimiento Físico ⁶⁶	Equilibrio + sentadillas + velocidad marcha
			6MWD ⁶⁶	Distancia recorrida a pie en 6 minutos
			IHF ^{67,51}	Fuerza de agarre + Equilibrio + sentadillas Específico para cirrosis
Medida CLÍNICA	Ingresos hospitalarios	Datos administrativos	HFRS ⁶⁸	De la clasificación internacional de enfermedades. No validado en cirróticos.

Abreviaciones: AVD, actividades vida diaria; HFRS, Riesgo de Fragilidad Hospitalaria; IMC, índice de masa corporal; IME: índice músculo esquelético; IHF, índice hepático de fragilidad; KPS, karnofsky performance status; 6MWD, prueba de 6 minutos de marcha; RM, resonancia magnética; TAC, tomografía axial computarizada;

Fuente: elaboración propia

Tabla 3: Selección del método de evaluación y estadificación de la sarcopenia y la fragilidad en función del entorno clínico del paciente

		HERRAMIENTAS FRAGILIDAD/SARCOPENIA		ESTADIFICACIÓN FRAGILIDAD/SARCOPENIA			
				Grave	Moderada	Leve/Ausente	
ÁMBITO AMBULATORIO	Pruebas de rendimiento físico (fragilidad)	IHF		$\geq 4,5$	3,2-4,4	< 3,2	
		6MWD		< 250 metros	250-350 metros	> 350 metros	
HOSPITALIZACIÓN	Cuestionarios de salud (fragilidad)	ABVD		Dificultad con ≥ 2 ABVD	Dificultad con 1 ABVD	Sin dificultad para las ABVD	
		KPS		0-40	50-60	≥ 80	
	TAC Abdomen (sarcopenia)	IME		Hombres < 50cm ² /m ² Mujeres: < 39cm ² /m ²		Hombres > 50cm ² /m ² Mujeres: > 39cm ² /m ²	

Abreviaciones: ABVD, actividades básicas vida diaria; IHF, índice hepático de fragilidad; IME, índice músculo esquelético KPS, karnofsky performance status; 6MWD, prueba de 6 minutos de marcha; TAC, tomografía axial computarizada

Fuente: adaptada de Lai et al. *Am. J. Transplant.* 2019. doi:10.1111/ajt.15392

3.4.2.- Herramientas pronósticas para pacientes ambulatorios

Desde un punto de vista funcional, la fragilidad se puede medir como capacidad disminuida para el rendimiento físico mediante pruebas de rendimiento físico (Instrumento de fragilidad de Fried, Batería Rápida de Rendimiento Físico -SPPB por sus siglas en inglés, prueba de 6 minutos de marcha-6MWD por sus siglas en inglés- e Índice Hepático de Fragilidad-IHF), la mayoría de ellas empleadas originalmente en el campo de la geriatría. Dichas pruebas han sido investigadas en el ámbito ambulatorio cuando los pacientes están en situación clínica de relativa estabilidad y han demostrado ser útiles en predecir mortalidad en candidatos a TH⁶⁶.

Hasta la fecha, el **IHF** y la **6MWD** son los instrumentos de fragilidad con aplicabilidad más amplia en pacientes ambulatorios pues tienen las ventajas de ser objetivos y fáciles de utilizar para medir tanto basal como longitudinalmente los cambios en el estado de fragilidad⁷. Concretamente, la 6MWD es la distancia máxima (en metros) recorrida a pie sobre una superficie plana y recta en 6 minutos⁶⁶. El IHF es un índice continuo, específico para pacientes con cirrosis que se basa en tres sencillas pruebas de rendimiento físico: (i) la fuerza de agarre (medida en la mano dominante con la ayuda de un dinamómetro (en kilogramos); (ii) el tiempo que tarda un paciente en levantarse y sentarse 5 veces de una silla sin apoyo (en segundos) y (iii) la capacidad de un paciente de mantener 3 posiciones de equilibrio (pies juntos, en semi-tándem y tándem) durante 10 segundos⁶⁷.

Además, hay disponible una calculadora online (<https://liverfrailtyindex.ucsf.edu/>) que facilita su determinación.

Varios estudios de cohortes prospectivos realizados en Estados Unidos (EE. UU) han contribuido a la emergencia de estos instrumentos de fragilidad como importantes determinantes de mortalidad en pacientes con enfermedad hepática terminal (Tabla 1). En un estudio unicéntrico que incluyó a 121 pacientes en espera de TH, una 6MWD < 250 metros fue identificada como factor de riesgo de mortalidad en lista de espera independientemente de la gravedad de la hepatopatía de base⁴⁸. Más recientemente, el estudio PVLCD2 (*Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease*), en el que participaron 352 adultos con hipertensión portal evaluados para TH en 3 centros estadounidenses, obtuvo una distancia mediana en la 6MWD de 391 ±101 metros y observó que por cada disminución de 50 metros en la distancia recorrida se producía un incremento del 25% en el riesgo de muerte pretrasplante (HR 1.25; p < 0.001) tras el ajuste por potenciales factores de confusión (edad, sexo, IMC, MELDNa)⁵². El estudio FrAILT (*Functional Assessment in Liver Transplantation*), una amplia red de investigación sobre fragilidad física en candidatos a TH en EE. UU incluye a pacientes ambulatorios con cirrosis en lista de espera de TH en al menos 8 centros estadounidenses. Los participantes se someten a evaluaciones periódicas de fragilidad utilizando pruebas basadas en el rendimiento físico y cuestionarios de salud previamente

empleados en el campo de la geriatría, de las cuales deriva el IHF⁶⁷. Resultados procedentes de la cohorte FrAILT demuestran que la fragilidad predice la mortalidad en lista de espera de TH independientemente de la gravedad de la hepatopatía de base, la ascitis y la encefalopatía hepática^{10,14}. Se han establecido puntos de corte óptimos del IHF para identificar a los candidatos a TH "frágiles" con mayor riesgo de mortalidad en lista de espera de TH (4,4 para predecir la mortalidad a los 3 meses y 4,2 para su predicción a los 6 y 12 meses)⁵¹. Además, se ha observado que añadir el IHF a la puntuación MELDNa predice con mayor precisión la mortalidad en lista de espera de TH que la puntuación MELDNa sola⁵¹ y, que la mayor mortalidad pretrasplante que experimentan las mujeres con cirrosis se explicaría en parte porque presentan una mayor prevalencia de fragilidad física respecto a los hombres aun teniendo menos comorbilidades médicas y puntuaciones MELD similares a ellos⁶⁹. Cabe destacar que los cambios en el IHF a lo largo del tiempo (tanto el empeoramiento como la mejoría) también informan del riesgo de mortalidad pretrasplante. En una cohorte FrAILT de 1093 pacientes con cirrosis, cada cambio de 0,1 punto en el IHF durante 3 meses se asoció con un riesgo 2 veces mayor de mortalidad en lista de espera de TH (HR= 2,04; 95%CI= 1,35-3,09) independientemente del estado de fragilidad basal y de la gravedad de la hepatopatía de base⁷⁰. Por el contrario, los pacientes que experimentaron una mejoría de la puntuación del IHF presentaron un menor riesgo de muerte/exclusiones de lista

que los que presentaron un empeoramiento de esta, sentando así las bases para buscar estrategias destinadas a intentar revertir la fragilidad ⁷⁰. Sin embargo, las medidas basales de la fragilidad no sólo se han relacionado con la mortalidad sino también con otros resultados negativos antes del TH. En concreto, una distancia recorrida en la 6MWD más corta se asoció con un incremento significativo en el número de hospitalizaciones por todas las causas ($p < 0,001$) y con un empeoramiento en la calidad de vida pretrasplante ($p < 0,001$) en comparación con pacientes evaluados para TH capaces de recorrer distancias más largas⁵².

Respecto al poder predictivo del IHF y de la 6MWD en el postrasplante la evidencia es creciente (**Tabla 1**)^{52,56}. Los resultados del estudio FrAILT en los que se incluyeron 1166 receptores de TH de 8 centros estadounidenses con una evaluación de fragilidad pretrasplante realizada mediante el IHF en el ámbito ambulatorio y con una mediana de seguimiento de 36 meses, mostraron que los pacientes “frágiles” (definidos con un $IHF \geq 4.5$) presentaban un mayor riesgo de muerte ($HR=1.62$; $p = 0.02$) y una mayor utilización de recursos sanitarios postrasplante (estancias más largas en UCI y en la sala de hospitalización tras la cirugía del trasplante, mayor número de días ingresados en los 3 meses siguientes al trasplante y mayor tasa de altas no domiciliarias) que los pacientes no frágiles; aunque en general la supervivencia postrasplante fue aceptable (incidencia de muerte acumulada al año y a los 5 años del 6% y 16% para los pacientes frágiles y del 4% y 10% para los no

frágiles -log rank general $p=0.02$).⁵⁶ A diferencia de lo que ocurre con el IHF, la 6MWD no ha demostrado predecir mortalidad después del TH⁵² y su potencial asociación con la morbilidad postrasplante no ha sido estudiada de momento.

La literatura respecto al impacto real de la fragilidad física sobre resultados adversos en contextos de TH diferentes al estadounidense es escasa y metodológicamente cuestionable. En particular, en Europa, el IHF sólo ha sido validado como un factor de riesgo pretrasplante en dos cohortes eslovacas unicéntricas, que incluían a pacientes hospitalizados con cirrosis descompensada: una retrospectiva de 385 adultos y otra prospectiva de 168 pacientes; pero no en pacientes ambulatorios^{71,72}. Además, aunque en un estudio reciente estadounidense bien diseñado, la medición del IHF demostró ser factible en pacientes ingresados, ésta sólo se llevó a cabo una vez que la situación clínica aguda que condujo a la hospitalización del paciente estuvo resuelta y el paciente se consideró médicamente apto para su alta hospitalaria; no al ingreso⁷³.

Por último, una limitación de estas pruebas físicas es que pueden verse afectadas por situaciones puntuales que no reflejan la realidad funcional del paciente. Por ejemplo, un paciente con ascitis de gran volumen puede tener mayor dificultad para realizar las pruebas y obtener diferentes mediciones de fragilidad antes y después de la paracentesis. Sin embargo, los estudios publicados que incluyen a pacientes con ascitis refractaria sugieren que sus peores puntuaciones en las evaluaciones de fragilidad reflejan

realmente su déficit de masa muscular y su pobre estado nutricional y no una incapacidad para seguir las instrucciones de las pruebas^{66,67}.

3.4.3.- Herramientas pronósticas para pacientes ingresados

Durante el ingreso hospitalario los pacientes suelen presentar alteraciones transitorias en su función física y cognitiva que limitan la capacidad de los métodos de evaluación de la fragilidad basados en el rendimiento físico previamente mencionados, para representar verdaderamente su reserva fisiológica. Medidas de cuantificación de la sarcopenia (componente dominante de la fragilidad) y diversas escalas de fragilidad física han sido utilizados en pacientes hospitalizados (**Tabla 3**).

En la última década, una sólida evidencia ha demostrado que la **medición de la sarcopenia** se asocia con resultados adversos en el ámbito de la hepatología y el TH y es útil en el ámbito de la hospitalización dada la baja probabilidad de verse afectada por cambios agudos en el rendimiento funcional⁸. En los pacientes con cirrosis candidatos a TH, la sarcopenia se asoció a una disminución de la calidad de vida⁷⁴, a un mayor riesgo de complicaciones hepáticas⁷⁵ y a una mayor duración de la estancia hospitalaria⁷⁵. En efecto, el músculo esquelético desempeña un papel integral en la detoxificación del amonio y la sarcopenia ha sido identificada como un factor de riesgo independiente de

encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis⁷⁶. Otras complicaciones como ascitis, infecciones o el fallo hepático agudo sobre crónico son más frecuentes en pacientes cirróticos sarcopénicos que no sarcopénicos^{53,59}. Un estudio unicéntrico canadiense que incluyó a más de 600 pacientes en lista de espera de TH mostró que la inclusión de la sarcopenia (definida a partir de puntos de corte específicos del IME en la tercera vértebra lumbar en una tomografía axial computarizada -TAC- abdominal) dentro de la puntuación MELD (MELD-Sarcopenia) mejoraba la predicción de mortalidad en pacientes con cirrosis, especialmente en candidatos a TH con MELD bajos⁴⁹. Después del TH, la sarcopenia se asoció con una mayor probabilidad de muerte⁷⁷, una mayor duración de la estancia hospitalaria¹⁸ y un aumento de la tasa de complicaciones globales^{57,58}. Otro estudio canadiense que incluyó a 248 pacientes con cirrosis que tenían un TAC previo al TH y que definió la sarcopenia a partir de puntos de corte específicos del IME en la tercera vértebra lumbar, confirmó que la sarcopenia aumenta el riesgo de infecciones bacterianas perioperatorias⁵⁹. El grupo de expertos norteamericano en sarcopenia aboga por el uso del área del músculo esquelético medida en la tercera vértebra lumbar en un TAC abdominal mediante *softwares* de segmentación corporal (por ejemplo, *ImageJ*, *sliceOmatic*)^{8,64} y los puntos de corte del IME específicos según sexo ($< 50\text{cm}^2/\text{m}^2$ en hombres y $< 39\text{cm}^2/\text{m}^2$ en mujeres) para estandarizar las mediciones de la sarcopenia en los candidatos a TH^{8,65}. Las razones expuestas por este consorcio son

que: (i) el IME parece ser una medida más completa y robusta que la medida individual del músculo psoas o del Índice de músculo psoas, especialmente en hombres con cirrosis⁶³; (ii) las pruebas de imagen seccionales se utilizan habitualmente en la mayoría de los centros trasplantadores como parte del protocolo pretrasplante (para evaluar la anatomía tanto biliar como vascular) y para monitorizar a los candidatos a TH con carcinoma hepatocelular (CHC) y (iii) los estudios preliminares sugieren que las imágenes basadas en resonancia magnética (RM) tienen resultados similares a los del TAC⁷⁸ pero este último suele estar más disponible, tiene menor coste y es más rápido de realizar en la práctica clínica. No obstante, la medida del IME en un TAC abdominal tiene algunas limitaciones, entre ellas la necesidad de añadir un *software* específico a los equipos de los centros en los que se realice la evaluación del IME con equipos de TAC estándares y el hecho de que la determinación del IME no equivale a una evaluación completa de la fragilidad. Además, quedan pendientes de aclarar algunas cuestiones claves respecto a la utilización de las estimaciones basadas en TAC de la masa de músculo esquelético, tales como (i) la validez de la medición individual del músculo psoas frente a del área muscular total (ii) el uso de valores por debajo de percentiles específicos (ej: percentil 5); o (iii) la sensibilidad respecto a los cambios con el tiempo⁸.

La KPS y las ABVD son cuestionarios de salud para evaluar la fragilidad basados en la opinión del médico y/o el paciente, que fueron inicialmente empleados en población geriátrica pero que también han sido investigados en pacientes con cirrosis. Se trata de escalas funcionales sencillas y rápidas de realizar de forma sistemática en el ámbito hospitalario. La clasificación del estado de fragilidad se basa en puntos de corte previamente establecidos para definir a pacientes robustos (KPS ≥ 80 ; no dificultades para las ABVD), prefrágiles (KPS entre 50 y 60; dificultad para 1 única ABVD) y frágiles (KPS ≤ 40 ; dificultades con 2 o más ABVD)⁷ -**Tabla 3**-. Las ABVD y KPS han demostrado predecir la mortalidad no relacionada con el TH^{16,17,50}, tasa de reingresos^{16,15} y mortalidad postrasplante⁵⁵ tanto en estudios prospectivos como retrospectivos (**Tabla 1**). Sin embargo, estos cuestionarios de salud incluyen aspectos subjetivos y, por lo tanto, pueden diferir entre operadores y ser insensibles a incrementos sutiles pero pronósticos del espectro de la fragilidad⁷.

Finalmente, en el ámbito de la investigación se ha desarrollado el **Riesgo de Fragilidad Hospitalaria** (HFRS por sus siglas en inglés) a partir del código de Clasificación Internacional de Enfermedades, un sistema ampliamente implementado en las bases de datos administrativas de los hospitales⁶⁸. Esta puntuación ha sido recientemente utilizada para evaluar la fragilidad en pacientes con fallo hepático agudo sobre crónico, pero aún no ha sido validada de forma específica en

pacientes con cirrosis⁵⁴. En concreto, la sarcopenia y el estado funcional parecen ser factores determinantes de peores resultados en pacientes con fallo hepático agudo sobre crónico. Hasta la fecha sólo dos estudios retrospectivos han evaluado la importancia de la fragilidad/sarcopenia en este escenario clínico^{53,54}. Una investigación reciente que incluyó a 16.561 pacientes hospitalizados con cirrosis encontró que la fragilidad (evaluada mediante el Riesgo de Fragilidad Hospitalaria basado en datos poblacionales) se asociaba de forma significativa a un mayor riesgo de ingresos relacionados con el fallo hepático agudo sobre crónico y que dicho riesgo aumentaba con la gravedad de la fragilidad. Sorprendentemente, la fragilidad no impactaba en la mortalidad a corto plazo por fallo hepático agudo sobre crónico pese a predecir una peor supervivencia en todas las hospitalizaciones relacionadas con la cirrosis⁵⁴. Además, en un estudio multicéntrico reciente en el que se reclutaron a 186 pacientes con cirrosis descompensada durante el primer año tras la colocación de una derivación portosistémica intrahepática transyugular, la sarcopenia (definida mediante puntos de corte del espesor del músculo psoas específicos según el sexo) se asoció a un mayor riesgo de desarrollar un fallo hepático agudo sobre crónico, especialmente aquellos cuadros con un desenlace fatal acabado en muerte (50% de los pacientes con sarcopenia frente a al 11% en los pacientes sin sarcopenia)⁵³. Dado que el desequilibrio inflamatorio ha sido identificado como el eje central de la patogenia y de los resultados del fallo hepático agudo sobre

crónico, los autores sugieren que la sarcopenia podría considerarse como una manifestación clínica de una inflamación sistémica crónica subyacente⁷⁹.

En resumen, la conclusión general de la literatura publicada es que la sarcopenia y la fragilidad física son factores determinantes clave a la hora de predecir malos resultados tanto antes como después del TH independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática de base (**Tabla 1**). Estos resultados derivan en su mayoría de grandes estudios prospectivos. En cualquier caso, la principal limitación de las investigaciones publicadas hasta el momento es la gran heterogeneidad en los instrumentos empleados para evaluar la sarcopenia y la fragilidad física. Además, la mayoría de los estudios bien diseñados son norteamericanos lo cual también dificulta la generalización de los resultados. Existe una falta de consenso sobre un índice de fragilidad único que permita unificar la toma de decisiones en torno a la fragilidad e igualar los resultados para todos los cirróticos en todos los centros⁴⁷. El IHF y la 6MWD son actualmente los instrumentos con aplicabilidad más amplia en el contexto ambulatorio, y su utilidad en pacientes ingresados está limitada al momento previo al alta médica, en situación de estabilidad clínica⁷³. La medida del IME en un TAC Abdominal y los cuestionarios de salud (KPS y ADL) tienen una utilidad clave en los pacientes hospitalizados donde las evaluaciones de la fragilidad basadas en el rendimiento pueden ser engañosas debido a cambios agudos en el rendimiento funcional que pueden no

reflejar con precisión la reserva fisiológica subyacente del sujeto en situación de estabilidad clínica (**Tabla 3**).

3.5.- Historia natural de la sarcopenia y la fragilidad

Hasta la fecha, sólo se han publicados datos que permiten conocer la historia natural de la fragilidad física en el campo de la hepatología y el TH; no de la sarcopenia¹¹. La KPS y el IHF son los 2 únicos instrumentos que han evaluado los cambios longitudinales de la fragilidad en pacientes con cirrosis antes y después del TH¹¹. Así, grandes estudios prospectivos norteamericanos encontraron que en la mayoría de los pacientes con cirrosis, la fragilidad física empeoraba (menor puntuación de la KPS o mayor puntuación del IHF) entre la inclusión en lista de espera y el trasplante y, mejoraba discretamente después del TH^{55,70}. Un estudio multicéntrico FrAILT observó que 51% de los 1093 participantes con cirrosis, experimentaba un empeoramiento moderado/grave en sus mediciones ambulatorias del IHF durante una media de 10.6 meses en lista de espera de TH. Después del TH, la mayoría de los 214 receptores de una cohorte FrAILT unicéntrica, presentaba una mejoría gradual de su fragilidad física en comparación con el pretrasplante: la mediana de la puntuación del IHF empeoraba a los 3 meses para después mejorar a los 12 meses postrasplante⁶⁰. Además, el estado de fragilidad pretrasplante (“frágil”, “prefrágil” y “robusto”, definidos por un IHF ≥ 4.5 , entre 3.2-4.4 and <3.2 , respectivamente) predecía de

forma significativa el estado de fragilidad postrasplante siendo inferior al 40% el porcentaje de pacientes que conseguía alcanzar una condición física “robusta” al año postrasplante ⁶⁰. De forma similar, los resultados de una gran base de datos de 47.793 adultos incluidos en lista de espera de TH en la UNOS (*United Network for Organ Sharing*), la organización que gestiona el sistema de trasplante de órganos de EE. UU, evidenciaron un empeoramiento de las puntuaciones de la KPS desde la inclusión en lista hasta el trasplante (sólo una evaluación de fragilidad en cada momento) en la mayoría de los candidatos a TH con una mediana de 97 días entre las 2 mediciones⁵⁵. Además, la disminución de la KPS empeoraba conforme aumentada el tiempo en lista de espera de TH⁵⁵. Tras el TH, los datos estuvieron disponibles para 42.339 receptores al año y para 30.291 a los 2 años, y mostraron que la puntuación de la KPS mejoraba en al menos el 90% de los pacientes siendo la mediana de la mejoría del 20% al año postrasplante pero sin observarse ningún cambio significativo a partir de entonces⁵⁵.

Los resultados de estos estudios ponen de manifiesto la necesidad de investigar medidas para prevenir/mejorar la fragilidad física antes del trasplante con el fin de alcanzar la recuperación completa tras el mismo.

3.6.- Utilidad de la sarcopenia y la fragilidad física en la práctica clínica

3.6.1.- Factor pronóstico que guía la toma de decisiones clínica

La puntuación MELD predice con precisión la mortalidad a los 3 meses en la gran mayoría de los pacientes con cirrosis y desde su implementación en la mayoría de centros trasplantadores, su papel en la reducción tanto del número de pacientes incluidos en lista de espera de TH, como del tiempo y de las muertes en espera de TH está ampliamente reconocido^{80,81}. No obstante, una de sus principales limitaciones es que no incluye una evaluación del estado nutricional y funcional de los candidatos a TH⁴⁹. Además, los valores de creatinina en sangre (incluidos en el cálculo del MELD) dependen no sólo de la función renal sino también de la masa muscular por lo que la fragilidad/sarcopenia penalizaría a los pacientes dificultando su acceso al TH con el actual sistema de priorización. De igual forma, los datos sobre la capacidad de la puntuación MELD para predecir la supervivencia después de TH son contradictorios⁸². El interés de utilizar puntuaciones basadas en la fragilidad es que ayudan a incorporar las manifestaciones extrahepáticas de la cirrosis (desnutrición y declive funcional) así como las comorbilidades de los pacientes, no relacionadas con el hígado (edad, diabetes, cardiopatía, etc.) convirtiéndose así en un factor pronóstico muy útil tanto antes como después del TH. Sin embargo, los grupo norteamericanos de expertos en sarcopenia y

fragilidad recalcan que una única evaluación nunca debe ser el único motivo para no incluir o sacar a un paciente de lista de espera de TH ya que no hay datos que apoyen un determinado punto de corte de sarcopenia o fragilidad a partir del cual un sujeto no debería someterse a un TH^{7,8}. El estado de fragilidad/sarcopenia de un paciente debe ser tenido en cuenta como uno más de los muchos criterios (médicos, funcionales o psicosociales) considerados a la hora de evaluar la idoneidad de un candidato a TH. Así, dado que los pacientes sarcopénicos y frágiles tienen un riesgo de muerte en lista de espera superior al que predice su puntuación MELD y un mayor riesgo de ingreso por fallo hepático agudo sobre crónico, la sarcopenia y la fragilidad física podrían incorporarse en la práctica clínica como un factor pronóstico complementario al MELD. De hecho, se ha evidenciado que añadir la fragilidad/sarcopenia a la puntuación MELD mejora la predicción de mortalidad en pacientes con cirrosis, principalmente en los pacientes frágiles con MELD bajos que son los más perjudicados con el actual sistema de priorización^{51,49}. Los consensos recientes sobre fragilidad recomiendan realizar evaluaciones periódicas cada 2-12 semanas en todos los candidatos a TH durante su estancia en lista de espera y las implicaciones respecto al TH dependerán de la gravedad de la fragilidad (**Tabla 4**)⁷. La identificación precoz de los pacientes frágiles permitiría acortar los periodos de seguimiento para monitorizar mejor el estado de salud, acelerar la evaluación para trasplante e iniciar estrategias de mitigación del riesgo, en caso

necesario^{53,54}. Se deberían promover estudios que investiguen modificaciones del sistema MELD donde la creatinina sea sustituida por otro parámetro no influenciado por la masa muscular del paciente.

Tabla 4: Recomendaciones sobre evaluación de la fragilidad y prehabilitación en base al estado de fragilidad de los candidatos a TH

	EVALUACIÓN DE LA FRAGILIDAD FÍSICA		
	GRAVE	MODERADA	LEVE/AUSENTE
TIPO DE PREHABILITACIÓN	Ingreso para prehabilitación intensiva (2-4 semanas)	Programa de ejercicios supervisados en domicilio (4-12 semanas)	Recomendaciones de ejercicio físico estándar
SEGUIMIENTO EN LISTA DE ESPERA	Considerar inactivación temporal en lista de espera	Seguimiento estrecho	Seguimiento habitual
	Reevaluaciones periódicas del estado de fragilidad (cada 2-4 semanas)	Reevaluaciones periódicas del estado de fragilidad (cada 4-12 semanas)	Reevaluaciones periódicas del estado de fragilidad (cada 12 semanas)
TRASPLANTE HEPÁTICO (TH)	TH si la fragilidad mejora	TH si la fragilidad se estabiliza	TH según proceder habitual
REHABILITACIÓN POSTRASPLANTE	Sí	Sí	No

Fuente: adaptada de Lai et al. *Am. J. Transplant.* 2019. doi:10.1111/ajt.15392

3.6.2.- Herramienta de intervención

La sarcopenia y la fragilidad son factores de riesgo para los pacientes con cirrosis que difieren del resto de factores pronósticos más “tradicionales”, tales como, la edad, el sexo, o la puntuación MELD en que sus componentes individuales (función física, sarcopenia y malnutrición) son potencialmente modificables con ejercicio e intervenciones nutricionales^{83,84}

Las herramientas objetivas para medir la fragilidad física permitirían identificar el momento óptimo para derivar a un candidato a TH pre-frágil a una determinada intervención física y nutricional, identificar cuándo un paciente ha logrado un beneficio óptimo del programa previo al trasplante y seleccionar a aquellas personas que se beneficiarían de un programa de rehabilitación postrasplante^{66,85}.

En los últimos años, existe un interés creciente por el concepto de “prehabilitación” en el campo de la cirugía⁸⁶. La prehabilitación hace referencia a un entrenamiento multidisciplinar para mejorar la fuerza física y el estado nutricional que tendría el beneficio teórico de mejorar la reserva fisiológica previa a una intervención quirúrgica⁷. La evidencia en estudios relativos a cirugías abdominales mayores demuestra que los programas de prehabilitación (como programas exhaustivos de actividad física, ejercicios supervisados y en domicilio, intervenciones educativas/cambio de hábitos y/o consejo nutricional) mejoran los resultados y reducen los costes del

procedimiento⁷. En el contexto del TH, la literatura publicada sobre el impacto de la prehabilitación está limitada a pequeñas cohortes unicéntricas en las que además, se incluyen fundamentalmente a pacientes bien compensados, pero los resultados apuntan hacia un freno de la progresión o incluso una potencial reversibilidad de la fragilidad física mediante estos programas^{87,88,35,37,89,90,36,38} (**Tabla 5**). Concretamente, un estudio español investigó los cambios en la fuerza máxima, la capacidad aeróbica y la calidad de vida relacionada con la salud en receptores de TH después de un entrenamiento aeróbico y de resistencia supervisado y observó una mejoría significativa en su condición física⁸⁷. Más recientemente, un estudio británico piloto demostró que involucrar a pacientes con cirrosis candidatos a TH en un programa intensivo de ejercicio aeróbico es factible y además parece mejorar el estado físico de los participantes⁸⁸. Asimismo, hay varios estudios prospectivos en curso destinados a evaluar los efectos de diferentes programas de prehabilitación sobre los resultados de candidatos y receptores de TH (por ejemplo, el ensayo clínico con código NCT02367092). Actualmente, los grupos de expertos recomiendan incluir las medidas de la sarcopenia y la fragilidad en la práctica clínica con el fin de identificar a los pacientes candidatos a programas de prehabilitación enfocados hacia la optimización del estado nutricional y de la actividad física^{7,8,91}. Los documentos de consenso de expertos recalcan que a todos los candidatos a TH se les debe proporcionar recomendaciones sobre ejercicio y

nutrición^{7,11}. En general, las intervenciones nutricionales dirigidas a la sarcopenia y la fragilidad incluyen: (i) consejo nutricional con una ingesta calórica basada en el peso corporal ideal que favorece el consumo de proteínas ricas en aminoácidos esenciales y evitar el ayuno; (ii) combinación de ejercicio físico aeróbico y de resistencia en una proporción 3:2; y (iii) tratamiento farmacológico con suplementos de vitamina D3 puesto que el déficit de vitamina D es un conocido factor predisponente de sarcopenia; L-carnitina para evitar la pérdida de masa muscular; y/o el tratamiento sustitutivo con testosterona para preservar la masa y la función muscular en pacientes varones con hipogonadismo secundario a la cirrosis^{7,8}. Los efectos de la suplementación con L-carnitina y testosterona sobre la masa muscular no han sido ampliamente evaluados en pacientes con cirrosis, pero evidencia reciente sugiere su potencial utilidad para tratar y/o prevenir la sarcopenia en esta población. Un estudio retrospectivo japonés de casos y control incluyó a 35 pacientes con cirrosis que recibieron suplementos de L-carnitina durante al menos 6 meses y 35 pacientes que no recibieron la medicación del estudio, emparejados mediante técnicas de “*propensity score matching*”. Los autores demostraron que la L-carnitina tenía un efecto protector sobre la depleción del músculo esquelético (evaluada mediante el índice de la masa muscular del psoas en imágenes de TAC) sin que se reportaran efectos adversos significativos⁹². De forma similar, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que investigó

el undecanoato de testosterona intramuscular en 101 varones con cirrosis y niveles basales de testosterona bajos demostró que la testosterona incrementaba con seguridad la masa muscular evaluada a partir de la medida de la masa apendicular y de la masa magra corporal total mediante absorciometría de rayos X de energía dual⁴³.

No obstante, dada la escasez de recursos sanitarios, se ha sugerido un algoritmo para adaptar las recomendaciones de prehabilitación en función del estado de sarcopenia y fragilidad de los candidatos a TH con el fin de beneficiar a los pacientes más vulnerables (**Tabla 4**). Cabe destacar que son necesarias investigaciones que evalúen el impacto que la mejoría de la fragilidad/sarcopenia después de los programas de prehabilitación tiene sobre los resultados antes y después del TH.

Tabla 5: Estudios que investigan programas de ejercicio físico en pacientes con cirrosis y receptores de trasplante hepático

	1 ^{er} autor año	Diseño estudio, duración	Muestra	Grupos	Intervención	Resultados [‡]		
PRE- TH	Román et al. ³⁵	ECC, 12 semanas	n=17 MELD 7-13 CTP- A 82%	Ejercicio (n=8) Control (n= 9)	Ejercicio supervisado, moderada intensidad (cinta de correr o cicloergo- metría 1hora, 3días/ semana Todos recibieron leucina (10g/día)	Capacidad de ejercicio	Compara- ción en grupo ejercicio, respecto a medidas basales	- ↑ 6MWT: 365 vs 445m (p=0,01) - ↑ nº escalones subidos en 2 min(p=0,02)
						Circunferencia muslo		↑ circunfe- rencia muslo 41cm vs 46cm (p=0,02)
						Calidad de vida relacionada con la salud (SF-36)		Mejoría: Salud global (p = 0,03), Vitalidad (p = 0,01) y Función social (p = 0,04)

	1 ^{er} autor año	Diseño estudio, duración	Muestra	Grupos	Intervención	Resultados [‡]			
PRE- TH	Zenith et al. ³⁷	ECC, 8 semanas	n=20 MELD 10 CTP-A 84%	Ejercicio (n=9) Control (n=10)	Ejercicio supervisado de moderada intensidad (cicloergo- metría 40 minutos, 3días/ semana)	Capacidad de ejercicio	Compara- ción entre grupos (Ejercicio mejor que Control)	↑V02 máx en 5.3 mL/kg/min en grupo ejercicio (p=0,001).	
						Circunferencia muscular del muslo		↑ espesor cuádriceps (p= 0,01)	
						Calidad de vida relacionada con la salud (EQ-VAS)		↑ de la EQ- VAS en una media de 20.4 puntos en escala de 0 a 100 (p=0,01)	

	1 ^{er} autor año	Diseño estudio, duración	Muestra	Grupos	Intervención	Resultados [‡]		
PRE- TH	Debette- Gratien et al. ⁸⁹	Ensayo clínico abierto, 12 semanas	n=13	Ejercicio (n=8) No control	Ejercicio supervisado moderada intensidad (cicloergome- tría ≥ 20minutos + entrenamiento resistencia 20minutos, 2 días/semana)	Capacidad de ejercicio	Comparación respecto a medidas basales	- ↑V _{O2} máx. en 1.7 ml/kg/min, (p < 0,008) - ↑ 6MWT en 40 metros (p < 0,02)
			n=6 <i>dropout</i> MELD 7-21 CTP A 63%			Fuerza muscular		Mejoría fuerza media cuádriceps en 7kg (p < 0,008)
	Macías- Rodrí- guez et al. ⁹⁰	ECC, 14 semanas	n=22	Ejercicio (n=14)	Ejercicio supervisado de moderada intensidad (cicloergo- metría 40min, 3días/semana)	Hipertensión portal	Comparación entre grupos	HVPG 6.5mmHg menor grupo ejercicio que control (p = 0,009)
				Control (n=15) Todos pauta nutrición		Capacidad funcional (CPET)	Comparación grupo ejercicio vs medidas basales	Mejoría de la eficiencia ventilatoria (p = 0,033)

	1 ^{er} autor año	Diseño estudio, duración	Muestra	Grupos	Intervención	Resultados [†]		
PRE-TH	Román et al. ³⁶	ECC, 12 semanas	n=25	Ejercicio (n=15) Control plan de Relajación (n=10)	Ejercicio supervisado (1 hora, 3 días/ semana)	Capacidad funcional (CPET)	Compara- ción dentro del grupo ejercicio, respecto a medidas basales	Mayor tiempo de esfuerzo total (p<0,001)
						Composición corporal (DXA)		- ↓ masa corporal grasa (p = 0,003) - ↑ masa corporal magra (p= 0,01)
						Riesgo de caídas		↓ riesgo de caídas (p=0,02)

	1 ^{er} autor año	Diseño estudio, duración	Muestra	Grupos	Intervención	Resultados [‡]		
PRE- TH	Kruger et al. ³⁸	ECC, 8 semanas	n=40	Ejercicio (n=20) Control: manejo habitual (n=20)	Ejercicio supervisado (ciclismo intensidad moderada- alta, 3 días/semana)	Capacidad de ejercicio	Comparación entre grupos (Ejercicio mejor que Control)	En el grupo adherente al ejercicio (≥80% sesiones de entrenamiento): - ↑ 6MWT en 46,4 metros (p = 0,009) - ↑VO ₂ máx. en 2.8 ml/kg/min (p = 0,02)
	Morka- ne et al. ⁸⁸	Estudio cohorte prospec- tivo, 6 semanas	n= 16 n=7 <i>dropout</i> candida- tos a TH	Ejercicio (n=16) No control	Ejercicio supervisado en bicicleta estática 3 días/semana	Capacidad de ejercicio (CPET)	Compara- ción respecto a medidas basales	↑VO ₂ máx. 2,3ml/kg/min (p=0,02)

	1 ^{er} autor año	Diseño estudio, duración	Muestra	Grupos	Intervención	Resultados [‡]		
POST- TH	Moya- Nájera et al. ⁸⁷	ECC, 24 semanas	n=54 n=4 <i>dropout</i>	Ejercicio (n=22) Control (n=28)	Ejercicio supervisado (cicloergome- tría con protocolo de incremento de pendiente, 6 min, 2 días/semana	Capacidad de ejercicio	Comparación entre grupos (Ejercicio mejor que Control)	↑V02 máx. en un 15% vs 7% (p=0,04)
						Fuerza muscular		↑ fuerza global máxima en un 31% vs 9% (p = 0,001)
						Calidad de vida relacionada con la salud		Mejoría funcionamiento físico y vitalidad (p = 0,03)

Leyenda: ‡ Ninguno de los estudios demostró que el ejercicio físico mejorase los resultados del trasplante; ↑, incremento; ↓, descenso.

Abreviaciones: ECC, Ensayo clínico controlado; MELD, Model for end-stage liver disease; CTP, Child-Turcotte-Pugh, SF-36, Cuestionario Short Form-36; CPET, Prueba de esfuerzo cardiopulmonar; *dropout*, abandonos; DXA, Absorciometría dual de rayos X; EQ-VAS, Escala analógica visual EQ; 6MWT, prueba de marcha de los 6 minutos; V02 máx, Consumo máximo de oxígeno durante el ejercicio; HVPG, Gradiente de presión venosa hepática.

Fuente: adaptado de *Tandon et al J Hepatol.* 2018. doi:10.1016/j.jhep.2018.06.017

4. Conclusiones

La sarcopenia consiste en una pérdida excesiva de masa muscular mientras que la fragilidad en pacientes con cirrosis resulta de la desnutrición, la pérdida de masa muscular y el deterioro funcional.

La sarcopenia y la fragilidad son factores determinantes de resultados adversos en el contexto del TH y existe evidencia sólida que apoya su capacidad para predecir morbi-mortalidad pre y postrasplante, aunque basada fundamentalmente en estudios norteamericanos.

Uno de los retos para incorporar la sarcopenia y la fragilidad en la práctica clínica es la gran heterogeneidad de instrumentos tanto objetivos como subjetivos, empleados para su medición. Pese a su subjetividad y elevada variabilidad, la ICS (ojo clínico), se emplea actualmente en muchos centros trasplantadores a la hora de decidir la inclusión de los pacientes con cirrosis en lista de espera de TH. No obstante, la necesidad de medir la fragilidad y la sarcopenia de forma objetiva en esta población, teniendo en cuenta los requisitos de rapidez, bajo coste y objetividad, importantes en el contexto del TH, ha hecho que algunas sociedades Americanas se inclinen por recomendar determinados métodos de evaluación, en función del entorno clínico del paciente: el IHF y la 6MWD para pacientes ambulatorios y los cuestionarios de salud (KPS y ADL) junto con

la medida del IME en un TAC abdominal para pacientes hospitalizados^{7,8}.

El IHF y la KPS son los dos únicos instrumentos que han evaluado los cambios de la fragilidad física antes y después del TH, aunque los resultados también se limitan a estudios estadounidenses^{11,55,70}. Además, no hay datos publicados que permitan conocer la historia natural de la sarcopenia en candidatos y receptores de TH. Se necesitan estudios bien diseñados, prospectivos y multicéntricos en contextos de trasplante de hígado distintos al de EE. UU y Canadá.

En resumen, la literatura sugiere que las medidas objetivas de la sarcopenia y la fragilidad física deberían incorporarse en la práctica clínica como factores pronósticos complementarios a la puntuación MELD que guíen la toma de decisiones clínicas y como herramientas de intervención para identificar pacientes candidatos a programas de prehabilitación enfocados en optimizar el estado nutricional y la actividad física antes del TH. Una evaluación aislada de la sarcopenia y/o la fragilidad nunca deben utilizarse como el único criterio para no incluir o excluir a un paciente de lista de espera de TH, sino que tiene que considerarse como uno más de los muchos criterios a la hora de evaluar la idoneidad de un candidato a TH. Medidas estandarizadas de la sarcopenia y la fragilidad podrían utilizarse para dirigir la intensidad y el tipo de intervención física y nutricional de los candidatos y receptores de TH.

El conocimiento sobre la relevancia de la fragilidad en el entorno del TH avanza rápidamente pero todavía queda pendiente validar su utilidad predictiva y estudiar su evolución antes y después del TH fuera de territorio norteamericano. De ahí la necesidad de potenciar estudios multicéntricos europeos de gran tamaño sobre esta área. La posibilidad de modificar e incluso de revertir algunos de los aspectos de la fragilidad podría contribuir a mejorar los resultados pre y postrasplante y a optimizar el cuidado de los pacientes en nuestro medio.

II. METODOLOGÍA

1. Hipótesis

En una muestra española representativa del candidato a trasplante hepático en España:

- (i) La fragilidad física evaluada mediante el IHF se asocia a una mayor mortalidad en lista de espera de TH en pacientes con cirrosis candidatos a trasplante, validando así su uso en nuestro medio como herramienta pronóstica complementaria a la puntuación MELD.
- (ii) El IHF pretrasplante se asocia a una mayor morbi-mortalidad postrasplante.
- (iii) El IHF predice el riesgo de mortalidad en lista de espera de TH y la morbi-mortalidad postrasplante mejor que la ICS.
- (iv) La fragilidad física pretrasplante mejora después del TH.

2. Objetivos

2.1.- Objetivo principal

Validar el IHF como factor predictor de mortalidad en lista de espera de TH en pacientes con cirrosis candidatos a trasplante en España.

2.2.- Objetivos secundarios

- (i) Investigar la relación entre el IHF y la morbi-mortalidad postrasplante.
- (ii) Comparar el poder predictivo del IHF pretrasplante (objetivo) frente a la ICS pretrasplante (subjetiva) respecto a los resultados adversos tanto en lista de espera de TH como postrasplante.
- (iii) Estudiar la evolución de la fragilidad física (evaluada tanto mediante el IHF como mediante la ICS) después del TH en comparación con el pretrasplante.

3. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional prospectivo longitudinal de cohortes en el que han participado 5 centros trasplantadores españoles con relevante actividad trasplantadora y de investigación clínica: (i) Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia, (ii) Hospital Universitari Clínic de Barcelona, (iii) Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, (iv) Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid y (v) Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

Se han incluido pacientes adultos con cirrosis en espera de TH entre el 7 de noviembre de 2018 y el 22 de diciembre de 2020, con al menos 1 evaluación de la fragilidad (tanto con el IHF como con la ICS) antes del TH pues la principal variable predictora del estudio ha sido la fragilidad pretrasplante.

Tras el periodo de reclutamiento, los candidatos a TH se siguieron hasta el 25 de abril de 2021, hasta su fallecimiento, exclusión de lista de espera o trasplante, lo primero que ocurriera. Después del TH, cada uno de los receptores se siguió durante 6 meses (± 2 meses), siendo la fecha fin de recogida de datos postrasplante el 6 de diciembre de 2021.

4. Resultados de Interés del estudio

El **resultado del estudio de interés principal** ha sido la mortalidad en lista de espera de TH, la cual hemos definido como la combinación de muerte o salida de lista de espera de TH por estar demasiado enfermo para el trasplante.

Los **resultados del estudio de interés secundario** han sido los siguientes:

(1) Mortalidad postrasplante, definida como el fallecimiento dentro de los 6 meses siguientes al TH.

(2) Morbilidad postrasplante que ha incluido los siguientes indicadores de utilización de recursos sanitarios: (i) duración de la estancia hospitalaria, definida como el número de días entre la fecha del TH y la fecha del alta; (ii) duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o Reanimación (REA), definida como el número de días en una unidad de críticos tras la cirugía del TH; (iii) complicaciones postrasplante tempranas, para los eventos adversos ocurridos en los 30 días posteriores al TH, definidos y clasificados de acuerdo con la clasificación de Clavien-Dindo (leves: < grado IIIA; graves: $\geq$ grado IIIA)⁹³ - **Tabla 6-**; (iv) complicaciones postrasplante tardías, definidas como los eventos adversos que han requerido de ingreso hospitalario entre los 30 y los 90 días posteriores al TH; (v) eventos cardiovasculares postrasplante, que incluyen síndrome coronario agudo, ictus isquémico o hemorrágico, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica y arritmias (como flutter

o fibrilación auricular, excepto si aparición en contexto de sepsis, hemorragia o durante una cirugía) ocurridos los 6 meses posteriores al TH; y (vi) necesidad de retrasplante durante los 6 primeros meses tras el TH.

(3) Cambios en la fragilidad dentro de los 6 meses posteriores al TH, definidos como: (i) cambios en las mediciones del IHF postrasplante; (ii) cambios en las categorías de fragilidad establecidas en base al IHF (robustos, prefrágiles y frágiles) y (iii) cambios en las categorías de fragilidad establecidas en base a la ICS (buena, regular, mala), en comparación con el pretrasplante.

Tabla 6: *Clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones postquirúrgicas*

	GRADO	DEFINICIÓN
LEVES	Grado I	Cualquier desviación de un curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Sí se permite tratamiento con antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado incluye úlceras de decúbito
	Grado II	Complicaciones que requieren un tratamiento farmacológico diferente al permitido en las complicaciones grado I. Incluye transfusiones sanguíneas y nutrición parenteral total.
GRAVES	Grado III	Complicaciones que requieren una intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
	Grado IIIA	No requieren anestesia general
	Grado IIIB	Sí requieren anestesia general
	Grado IV	Complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente y que requieren manejo de cuidados intensivos.
	Grado IVA	Disfunción de 1 único órgano (incluye diálisis)
	Grado IVB	Fallo multiorgánico
	Grado V	Muerte del paciente

Fuente: Adaptada de Dindo et al. Ann Surg. 2004. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

5. Sujetos del estudio y Seguimiento

Los pacientes han sido considerados elegibles para su participación en el estudio sólo tras cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

Los **criterios de inclusión** han sido los siguientes:

- Pacientes mayores de 18 años con cirrosis de cualquier etiología.
- Incluidos en lista de espera de TH desde el 1 de noviembre de 2018 al 30 de diciembre de 2020 en cualquiera de los 5 centros españoles participantes en el estudio.
- Consentimiento informado firmado durante una visita ambulatoria en las Consultas Externas de Hepatología/Cirugía hepática.

Los **criterios de exclusión** se describen a continuación:

- Pacientes candidatos a trasplante hepático
- Pacientes candidatos a trasplante hepático combinado (doble trasplante hepatorrenal o hepato-pulmonar)

- Pacientes hospitalizados o con alguna condición clínico-analítica en el momento de la visita ambulatoria que, a criterio de su médico responsable, tenga indicación de ingreso hospitalario de forma inminente (por ejemplo, encefalopatía hepática clínicamente significativa, fiebre de más de 24-48h, deterioro de la función renal y/o alteración hidro-electrolítica grave, etc.).
- Pacientes cuya última evaluación de fragilidad pretrasplante (tanto mediante el IHF como mediante la ICS) se haya realizado más de 8 meses antes del TH dado que en un paciente con hepatopatía terminal se pueden producir cambios significativos en su condición física en unos pocos meses.

Tras la inclusión en el estudio, los resultados de interés, principal y secundarios se han recogidos de forma prospectiva, Los candidatos a TH se siguieron mediante visitas ambulatorias cada 3-6 meses, mientras permanecieron activos en lista de espera y hasta su fallecimiento, exclusión de lista o trasplante. Después del TH, cada receptor fue evaluado a los 3 y 6 meses (± 2 meses) coincidiendo con sus visitas habituales en las consultas externas de Hepatología. La duración del estudio para cada paciente ha sido de hasta 34 meses (un máximo de 26 meses pretrasplante y de 8 meses postrasplante).

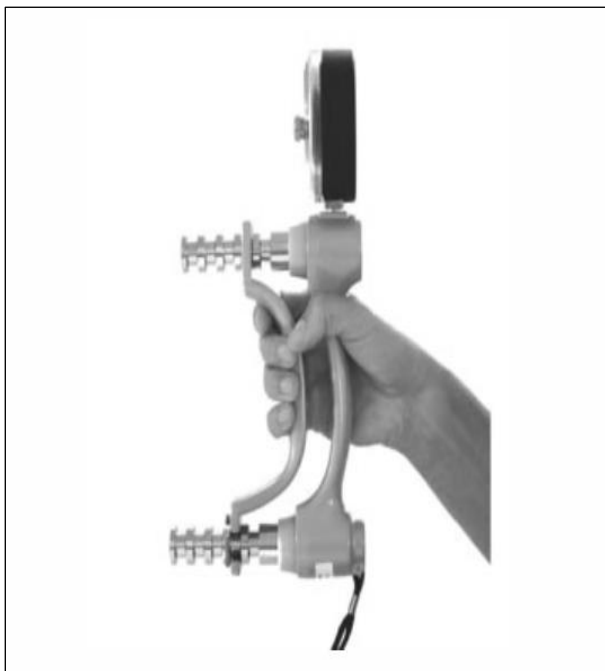
6. Evaluaciones de fragilidad objetiva y subjetiva

Todos los pacientes incluidos en el estudio se han sometido a evaluaciones de fragilidad objetivas (mediante el IHF) y subjetivas (mediante la ICS) durante visitas ambulatorias.

El **IHF** es un índice continuo específicamente desarrollado en el campo de la hepatología que se calcula a partir de las puntuaciones obtenidas en 3 sencillas pruebas de rendimiento físico:

(1) La fuerza de agarre: Es la fuerza que tiene el paciente en la mano dominante medida con un dinamómetro, en Kilogramos (Kg). Se le pide al paciente que apriete el dispositivo tan fuerte como pueda y luego lo suelte sin dejar que apoye el dinamómetro sobre ninguna superficie mientras lo agarra. Se recoge la media de tres intentos realizados con la mano dominante en la posición estándar (la mano está en la segunda posición) **-Figura 2-** asegurándonos de poner a cero el dispositivo después de cada intento. Los 5 centros participantes en el estudio han empleado el mismo tipo de dinamómetro hidráulico de la marca SAEHAN (*referencia SKU SH5001*) para evaluar la fragilidad. Se ha utilizado este tipo de dinamómetro y no otro al tratarse del dinamómetro manual hidráulico con las características más similares al utilizado en el estudio original de *Lai JC et al.*⁶⁷, del cual deriva el IHF.

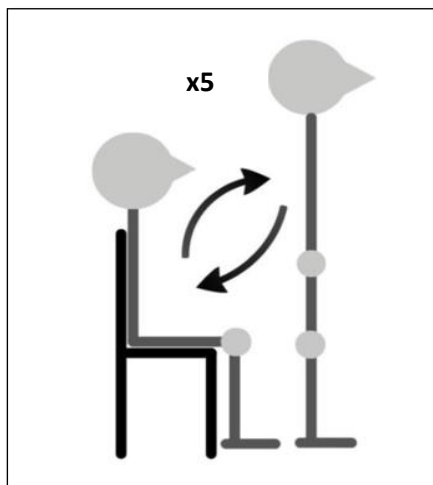
Figura 2: *Fuerza de agarre medida con un dinamómetro hidráulico con la mano dominante en posición estándar.*



Fuente: disponible online en <https://liverfrailtyindex.ucsf.edu/>

(2) Prueba de “chair-stands” (capacidad para levantarse y sentarse de una silla): Es el tiempo en segundos que tarda un paciente en levantarse y sentarse 5 veces de una silla sin ayudarse de los brazos (**Figura 3**). Los brazos deben estar cruzados sobre el pecho. El cronómetro se inicia cuando el paciente se levanta por primera vez de la silla y se detiene cuando el paciente está de pie después de haberse levantado de la silla por quinta vez. Si el paciente tarda más de 60 segundos en completar la prueba se registra 0 como tiempo obtenido.

Figura 3: Prueba “chair-stands” incluida en el Índice Hepático de Fragilidad



Fuente: elaboración propia

(3) Prueba de equilibrio: Es el tiempo en segundos que un paciente permanece en 3 posiciones de equilibrio durante 10 segundos cada una: posición de tándem, semi-tándem y con los dos pies juntos (**Figura 4**). Para cada posición de equilibrio se inicia el cronómetro cuando los pies del paciente están en la posición correcta y el sujeto ha soltado cualquier tipo de apoyo. Si el paciente se desequilibra se le ofrece la posibilidad de intentarlo de nuevo una sola vez más. Si el paciente no es capaz de aguantar 10 segundos enteros en una de las posiciones, se recogerá el tiempo en segundos, con 1 único decimal. Si el paciente logra mantenerse en posición durante diez segundos se registra 10 como tiempo obtenido.

Figura 4: Posiciones de equilibrio incluidas en el Índice hepático de fragilidad



Fuente: disponible online en <https://liverfrailtyindex.ucsf.edu/>

Estas pruebas han sido realizadas por los colaboradores del estudio de los 5 hospitales participantes. Las instrucciones para llevarlas a cabo de forma homogénea se difundieron mediante un vídeo explicativo dirigido a todos los miembros del equipo investigador. Dicho vídeo se subió a la plataforma virtual *youtube* para que pudiera ser consultado tantas veces como fuera necesario a través del siguiente enlace: https://www.youtube.com/watch?v=EN0nNG_ji6w. El IHF se ha calculado a partir de la calculadora online disponible en <http://liverfrailtyindex.ucsf.edu/> ⁶⁷. Los pacientes con un IHF inferior a 3,2 han sido clasificados como “robustos”, aquellos con

un IHF entre 3,2 y 4,4 han sido clasificados como “prefrágiles” y aquellos con un $IHF \geq 4,5$ han sido clasificados como “frágiles”, estableciendo así 3 categorías de fragilidad en base a los puntos de corte del IHF recomendados por el consenso Americano de expertos publicado en 2019⁷.

La ICS ha sido evaluada preguntándole a los clínicos responsables del cuidado del paciente en las consultas externas de Hepatología o Cirugía Hepática sobre el estado de salud global de su paciente el mismo día de la visita ambulatoria utilizando la siguiente pregunta: “En base a su impresión subjetiva, cómo calificaría el estado de salud global de este paciente en el día de hoy en comparación con otros pacientes con hepatopatía terminal o receptores de TH: Bueno, Regular o Malo?”. Los facultativos han respondido por escrito a la pregunta indicando su nombre y apellidos, la fecha de la evaluación subjetiva y la fecha de inicio como especialistas en una unidad de TH para conocer sus años de experiencia en el manejo de estos pacientes. Además, los clínicos desconocían las mediciones del IHF en el momento de responder a esta pregunta.

7. Momentos de las evaluaciones de fragilidad

Los pacientes se han sometido a evaluaciones ambulatorias de la fragilidad mediante el IHF y la ICS tanto antes como después del TH.

Pretrasplante: Se ha evaluado la fragilidad basal de los candidatos a TH tras firmar el consentimiento informado del estudio. Posteriormente, durante el periodo de reclutamiento, las evaluaciones de fragilidad se han repetido cada 6 meses (± 2 meses) en aquellos pacientes todavía activos en lista de espera para ir actualizando así su situación física previa al TH. En el presente estudio, las evaluaciones de fragilidad mediante el IHF y la ICS más próximas a la fecha del TH han sido seleccionadas como las “evaluaciones de fragilidad pretrasplante” para nuestros posteriores análisis.

Postrasplante: Después del TH, la fragilidad se ha evaluado durante un máximo de 8 meses. Las evaluaciones de fragilidad objetivas y subjetivas a los 3 y 6 meses postrasplante (± 2 meses) han sido consideradas como las “evaluaciones de fragilidad postrasplante” para nuestros análisis.

La ampliación de ± 2 meses en los intervalos de las evaluaciones de fragilidad pre- y postrasplante inicialmente establecidos durante el diseño del proyecto se ha debido a la irrupción de la pandemia causada por el coronavirus SARS-CoV-2 (Covid19) durante el periodo de realización del estudio. Dicha situación excepcional obligó a un cambio en el formato

asistencial con el fin de reducir el riesgo de contagio de los pacientes más vulnerables (candidatos y receptores de TH) y del personal sanitario, de tal manera que se suspendieron o postpusieron la mayoría de las consultas presenciales y se pusieron en marcha las consultas telemáticas. Al no poder realizar las pruebas del estudio en la fecha preestablecida, se amplió discretamente el plazo para llevarlas a cabo, con el fin de evitar la pérdida excesiva de datos.

8. Recopilación de datos clínico-analíticos adicionales

Datos demográficos:

- Fecha de nacimiento
- Sexo: Mujer, Hombre
- Hospital de procedencia: La Fe-Valencia, Clínic-Barcelona, Reina Sofía-Córdoba, Gregorio Marañón-Madrid, Reina Sofía-Córdoba
- Peso, en Kilogramos (Kg)
- Altura, en centímetros (cm)
- Índice de Masa Corporal (IMC)

Hábitos tóxicos:

- Historia de consumo de alcohol de riesgo: si, no
- Historia de consumo de tabaco: nunca, exfumador, fumador activo

Datos pretrasplante relacionados con la enfermedad hepática:

- Fecha de inclusión en lista de espera de TH
- Etiología de la cirrosis: infección crónica por el VHC, infección crónica por el virus de la Hepatitis B (VHB), Alcohol, SLD, enfermedades colestásicas (colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria), hepatitis autoinmune y otras (enfermedades vasculares hepáticas, hepatopatías tóxicas etc.)
- Presencia de CHC: si, no
- Presencia de infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH): si, no
- Historia de ascitis: ausente, leve/moderada o grave
- Historia de encefalopatía hepática: si, no
- Datos de laboratorio el día de la inclusión en el estudio y el día del TH: creatinina, tasa de filtrado glomerular, bilirrubina total, sodio, albúmina, alanino aminotransferasa (ALT/GPT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), glucosa, hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, INR
- Indicadores estándar de la gravedad de la hepatopatía de base: puntuaciones Child-Pugh, MELD, MELD-sodio y MELD 3.0 el día de la inclusión en el estudio y el día del TH.

Comorbilidades cardiovasculares:

- Hipertensión arterial: si, no
- Diabetes mellitus: si, no
- Dislipemia: si, no
- Historia de enfermedad cardiovascular: Si, no

Variables del donante:

- Edad del donante
- Sexo del donante: mujer, hombre
- IMC del donante
- Presencia de esteatosis ecográfica: si, no
- Tipo de donante: muerte cerebral, asistolia Maastricht I, II o III

Datos de la cirugía del TH:

- Fecha del TH
- Tiempo de isquemia fría
- Tiempo de isquemia caliente
- Síndrome de reperfusión: si, no

Inmunosupresión de inducción de los receptores de TH:

- Anticalcineurínicos (Tacrolimus, Ciclosporina): si, no
- Inhibidores de Mtor (Sirolimus, Everolims): si, no
- Inhibidores síntesis de purinas (Micofenolato Mofetil, Azatioprina): si, no
- Anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-2: si, no
- Corticoides: si, no

Datos clínico-analíticos de los receptores a los 3 y 6 meses (± 2 meses) postrasplante:

- Datos de laboratorio: creatinina, tasa de filtrado glomerular, bilirrubina total, sodio, albúmina, alanino aminotransferasa (ALT/GPT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), glucosa, hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, hemoglobina, leucocitos, plaquetas e INR.
- Peso, en Kg
- IMC

9. Fuentes de recogida de datos y definiciones clínicas empleadas

Los **datos de los resultados de interés, principal y secundarios** del estudio han sido obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas y digitalizadas. Por protocolo de los centros de trasplante, todos los candidatos y receptores de TH que requieren ingreso hospitalario deben ser manejados en el centro trasplantador al que pertenecen. Los pacientes y sus familiares deben notificar al centro de trasplante de referencia toda hospitalización y eventualmente el fallecimiento del paciente, lo cual facilita la recogida completa de los datos respecto a la mortalidad en lista de espera de TH y a la morbi-mortalidad postrasplante.

Los **datos del resto de variables adicionales de los candidatos y receptores de TH** (demográficas, antropométricas, clínicas y analíticas) también se han obtenido de las historias clínicas electrónicas. En particular, se ha considerado que los pacientes tenían historia de ascitis y/o de encefalopatía hepática si su facultativo responsable lo había indicado en la nota de la visita ambulatoria más próxima a las evaluaciones de fragilidad pretrasplante. La ascitis se ha clasificado como “ausente” si nunca se había señalado en la historia clínica; como “leve-moderada” si se indicaba que estaba bien controlada con diuréticos y alguna paracentesis evacuadora ocasional; y como “grave” si el paciente estaba incluido en un programa de paracentesis evacuadoras

periódicas. Se ha considerado que los pacientes tenían antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia si ese diagnóstico estaba referido en su historia médica o si el paciente tenía prescrita algún tratamiento(s) para el manejo de estas enfermedades. La historia de enfermedad cardiovascular se ha definido como el antecedente personal de enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, ictus (isquémico o hemorrágico), arritmias o insuficiencia cardíaca. El consumo de alcohol de riesgo se ha definido como el consumo de más de 2 Unidades de Bebida Estándar (UBE) al día en mujeres o más de 3 UBE al día en hombres⁹⁴.

Los **datos del donante** se han obtenido de la historia clínica digitalizada y los **datos de la cirugía del trasplante** del informe quirúrgico electrónico.

10. Aspectos éticos y de confidencialidad.

El presente estudio se ha realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), con las directrices de Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) de 1995; y conforme a los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) de los 5 centros participantes en el estudio. Se ha obtenido el consentimiento informado firmado de los pacientes antes de su inclusión en el estudio y se ha respetado la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal actualizada con la nueva Ley Orgánica 07/2021 de protección de datos personales tratados para fines de prevención, detección, investigación y enjuiciamiento de infracciones penales y de ejecución de sanciones penales, que entró en vigor el 16 de junio de 2021. En las bases de datos con la información de los pacientes, se han dissociado los datos que identifican al paciente (se han preservado los datos de identificación personal del paciente, separándolos de los de carácter clínico-asistencial).

11. Cálculo del tamaño muestral

La estimación del tamaño muestral se ha realizado mediante un análisis de potencia *a priori* en base a los datos del estudio FrAILT originalmente publicado por *Lai et al.* en 2014¹⁰. En dicho estudio, se observó que, entre los candidatos a TH, la prevalencia de pacientes frágiles fue del 17% y la de pacientes robustos del 83%. La prevalencia de mortalidad en lista de espera de TH fue del 23% entre los pacientes frágiles y del 11% entre los pacientes robustos. Así, asumiendo un nivel de significación estadística $\alpha = 0,05$ y una potencia estadística del 80%, el tamaño muestral que se ha estimado necesario con dicho tamaño de efecto ha sido de **n=306 pacientes**.

Teniendo en cuenta el balance de actividad anual publicado por la ONT relativo a la actividad trasplantadora de los centros del territorio nacional entre 2013 y 2017, se estimó que cada uno de los 5 hospitales participantes en el estudio, es decir, La Fe de Valencia, el Clínic de Barcelona, el Reina Sofía de Córdoba, el Gregorio Marañón de Madrid y el Hospital Lozano Blesa de Zaragoza incluiría aproximadamente 100, 60, 50, 40 y 30 pacientes, respectivamente durante el periodo de reclutamiento⁵.

Debido a la pandemia Covid19, el tamaño muestral obtenido ($n=212$) ha sido menor al inicialmente estimado por lo que hemos realizado un análisis *post-hoc*. Con el tamaño muestral observado, también se ha alcanzado una potencia estadística del 80% para detectar tasas de mortalidad en lista de espera del 26% entre los pacientes frágiles y del 11% entre los pacientes robustos (un tamaño de efecto similar al de los cálculos iniciales), confirmándose así que el tamaño muestral obtenido con **$n=212$ pacientes**, es más que adecuado para probar la principal hipótesis del estudio.

12. Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo, con el fin de facilitar la interpretación de las variables asociadas con la fragilidad. Así, se han comparado las características basales de los pacientes de acuerdo con su categoría de fragilidad pretrasplante evaluada tanto con el IHF (robustos, prefrágiles y frágiles) como con la ICS (buena, regular y mala) mediante la prueba de Chi^2 para variables categóricas y la prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas. También se han comparado los resultados de interés principal del estudio en cuanto a morbi-mortalidad pre- y postrasplante entre las categorías de fragilidad de ambas clasificaciones mediante las pruebas de Chi^2 o Mann-Whitney/Kruskal-Wallis para las variables categóricas y continuas, respectivamente. Se ha considerado que las 3 categorías de ambas clasificaciones son equivalentes (robustos/buena, prefrágiles/regular y frágiles/mala) para facilitar la interpretación de los resultados desde la perspectiva del paciente. Las variables discretas se han presentado como frecuencias (porcentajes) y las distribuciones continuas como medianas (rango intercuartílico-RIC-).

En cuanto al análisis inferencial del resultado de interés principal del estudio, en primer lugar, se ha realizado un análisis de la supervivencia y tiempo hasta evento de interés (**muerte/exclusión de lista de espera de TH por estar demasiado enfermo**) según la categoría de fragilidad pretrasplante medida con el IHF (robusto, prefrágil y frágil) mediante curvas Kaplan-Meier. Para evaluar diferencias entre las distintas curvas de supervivencia se ha empleado la prueba del logaritmo del rango (*log-rank test*). A continuación, para cuantificar de forma más precisa la asociación entre el IHF pretrasplante (utilizado como índice continuo) con la mortalidad en lista de espera de TH se ha realizado un modelo de regresión de Cox simple y se ha proporcionado el hazard ratio (HR), el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y el valor p basado en la aproximación por la distribución normal. Las variables detectadas como significativas o próximas a serlo ($p < 0,1$) en el análisis univariante (edad y MELD-Na), han sido consideradas de interés para el subsiguiente modelo de regresión múltiple.

Para investigar los objetivos secundarios del estudio se han realizado distintas pruebas estadísticas. Primero, la asociación del IHF pretrasplante (utilizado como índice continuo) con la **morbilidad postrasplante** se ha analizado mediante regresiones simples (i) lineales para la duración de la estancia hospitalaria en UCI/REA y sala de hospitalización y; (ii) logísticas para las complicaciones postrasplante precoces (< 30 días), tardías (entre

30-90 días) y para el riesgo de retrasplante y de eventos cardiovasculares en los 6 meses posteriores al TH. Los resultados de ambos tipos de regresiones lineares y logísticas simples se han proporcionado mediante el coeficiente Beta (β) y el odds ratio (OR), respectivamente, junto con el IC 95% y el valor-p. Segundo, la asociación del IHF pretrasplante con la **mortalidad postrasplante** se ha investigado tanto mediante (i) regresiones logísticas simples como mediante análisis de supervivencia (tiempo de supervivencia tras el TH) con (ii) regresiones de Cox simples y (iii) metodología Kaplan Meier (*log-rank test*). Tras el análisis univariante mediante los modelos de regresión simple previamente enumerados se ha realizado un análisis multivariante mediante modelos de regresión múltiple con el fin de controlar por potenciales factores de confusión que pudieran influir en la fragilidad pretrasplante entre los que se incluyen el MELD al trasplante, la edad del receptor, el sexo femenino y las comorbilidades cardiovasculares. Se han proporcionado estimaciones del coeficiente β , OR y HR ajustados. Tercero, la **evolución de la fragilidad** se ha determinado a partir los cambios a lo largo del tiempo en las mediciones del IHF y en las categorías de la fragilidad (tanto según el IHF como la ICS) mediante un modelo lineal general ANOVA (Análisis de la Varianza) de medidas repetidas y con la prueba de Wilcoxon, respectivamente. Las comparaciones múltiples han sido corregidas por el criterio de Bonferroni. Los modelos de regresión logística (OR) han investigado la asociación entre el IHF pretrasplante y la

probabilidad de ser “robusto” a los 3 y 6 meses postrasplante tanto en el análisis univariante como en el multivariante tras ajustar también en este caso por potenciales variables influyentes en la fragilidad pretrasplante como el MELD, la edad, el sexo y el antecedente de diabetes. Cuarto, se decidió analizar la **concordancia entre las clasificaciones de fragilidad objetiva (basada en el IHF) y subjetiva (basada en la ICS)** mediante el coeficiente *Kappa* antes de determinar el potencial interés que pudiera tener evaluar la capacidad predictiva de la ICS pre-TH en cuanto a los resultados adversos pre y post-TH pues si el grado de acuerdo entre ambas clasificaciones era bueno, dicho análisis carecería de interés. Previamente, la prueba Tau-b de Kendall estudió la correlación entre ambas clasificaciones de fragilidad. Pese a que la correlación entre el IHF y la ICS fue significativa, la concordancia encontrada entre las 3 categorías de ambas clasificaciones fue pobre tanto antes como después del TH (coeficiente *Kappa* < 0,20), por lo que se ha procedido con el estudio de la ICS y se ha realizado además la prueba de Mc Nemar para investigar la simetría de los casos discordantes. Concretamente, para analizar la **asociación entre la ICS pretrasplante y la mortalidad en lista de espera de TH**, se ha estimado un modelo de regresión de Cox en el que se han agregado las ICS “buenas” y “regulares” y se han comparado con las ICS “malas”. A continuación, para investigar la **asociación entre la ICS pretrasplante y la morbi-mortalidad postrasplante** se ha tomado como referencia la ICS “buena” y se

ha comparado con la “mala” y la “regular”. Al igual que con el IHF, las regresiones lineales han investigado la asociación entre la ICS “mala/regular” y las estancias hospitalarias en UCI/REA y sala de hospitalización; las logísticas con las complicaciones postrasplante y con el riesgo de retrasplante, de eventos cardiovasculares y de muerte en los 6 meses siguientes al trasplante. Se han proporcionado los resultados tanto simples como ajustados de los coeficientes β , OR, IC 95% y el valor p.

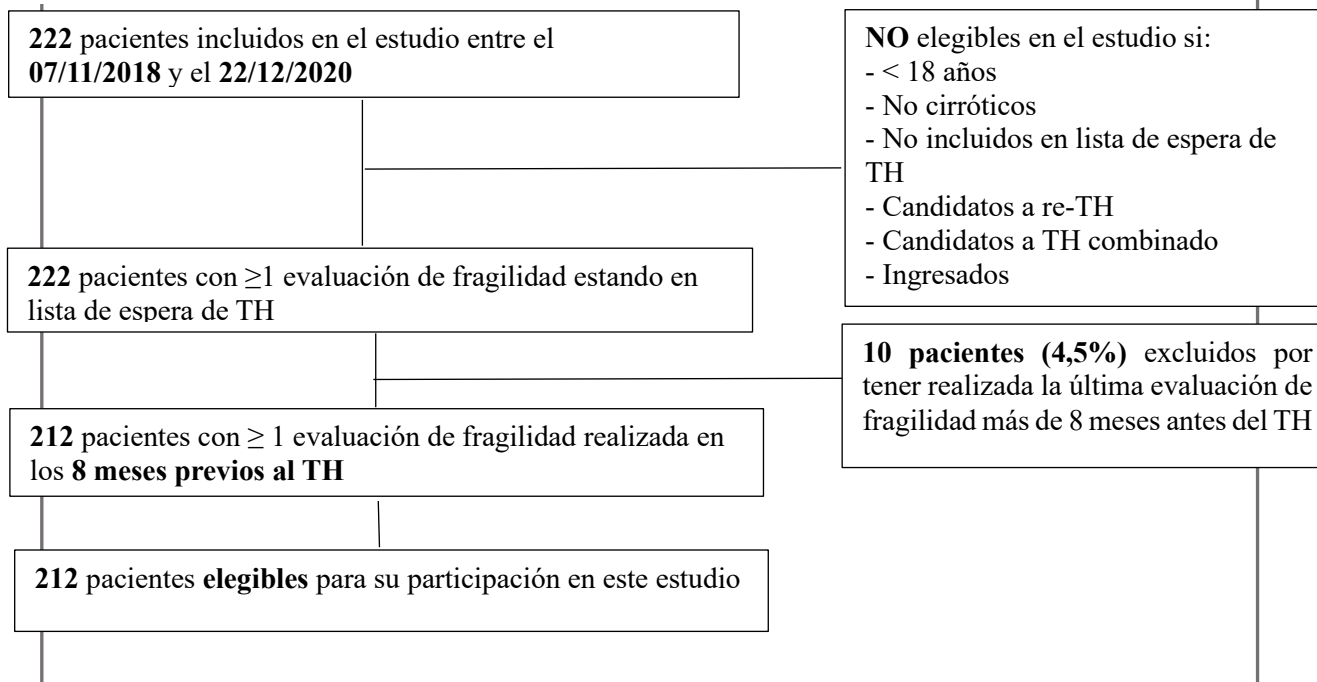
El nivel de significación alpha (α) empleado en los análisis ha sido del 5% ($\alpha=0.05$).

El cálculo del tamaño muestral y todos los cálculos y el análisis derivado del estudio se han realizado con el programa SPSS 15.0, IL, USA.

III. RESULTADOS

1. Participantes

De los 222 pacientes incluidos en el estudio entre el 07/11/2018 y el 22/12/2020, 10 pacientes (4,5%) han sido excluidos por tener realizada la última evaluación de fragilidad fuera de los 8 meses previos al TH. Así, un total de 212 pacientes han resultado finalmente elegibles para su participación en este estudio (**Figura 5**).

Figura 5: *Pacientes incluidos en el estudio*

Abreviaciones: TH, Trasplante Hepático

Fuente: elaboración propia

2. Características de los clínicos

Un total de 29 hepatólogos y cirujanos hepatobiliares han participado en el estudio dando su impresión subjetiva acerca del estado de salud global de sus pacientes el mismo día de la visita ambulatoria. Las características de los facultativos se exponen en la **Tabla 7**.

De los 28 clínicos que evaluaron a los candidatos a TH, el 50 fueron mujeres, el 79% hepatólogos y el 21% cirujanos hepatobiliares.

El número de facultativos consultados a los 3 y 6 meses postrasplante fue 17 y 15 respectivamente, todos ellos hepatólogos y en torno al 50% mujeres.

La mediana de experiencia en una unidad de TH de los especialistas consultados tanto antes como después del TH ha sido de 12 años.

Tabla 7: *Características de los facultativos que han dado su Impresión Clínica Subjetiva*

Características facultativos*	Pre-TH	3 meses post-TH	6 meses post-TH
Nº facultativos	28	17	15
N (%) mujeres	14 (50%)	8 (47%)	8 (53%)
N (%) cirujanos	6 (21%)	0	0
Años en Unidad de TH	12 (7-13)	12 (8-13)	12 (8-13)

Leyenda: *Mediana (rango intercuartílico) o n (%)

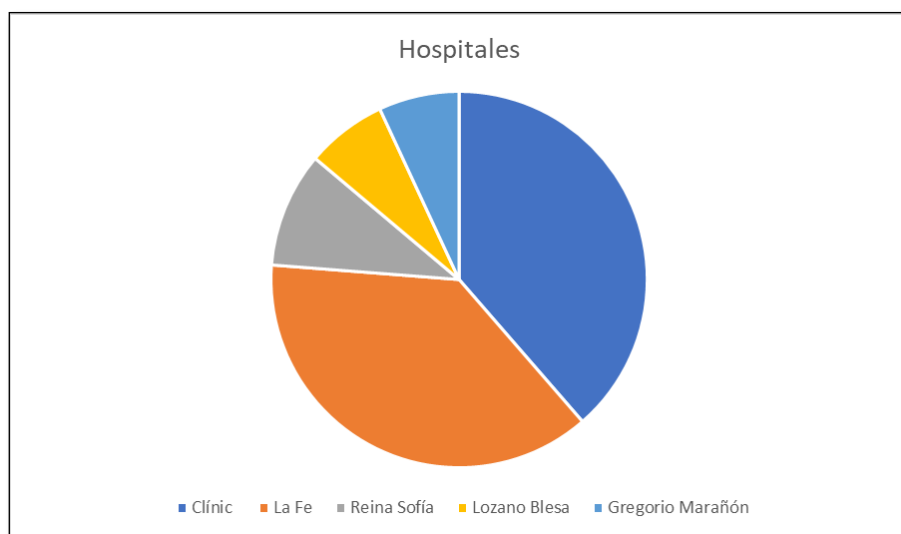
Abreviaciones: TH, trasplante hepático

Fuente: Elaboración propia

3. Distribución por hospitales

De los 212 pacientes incluidos en el estudio, el 39% (83/212) procede del Hospital Clínic de Barcelona, el 38% (80/212) del Hospital La Fe de Valencia, el 10% (21/212) del Hospital Reina Sofía de Córdoba y el 7% tanto del Hospital Lozano Blesa de Zaragoza (14/212) como del Gregorio Marañón de Madrid (14/212) -**Figura 6** -.

Figura 6: *Distribución por hospitales*



Fuente: Elaboración propia

4. Características basales de los pacientes

4.1.- Características basales de los 212 candidatos a trasplante hepático

Las características basales de la totalidad de la cohorte de 212 adultos con cirrosis incluidos en lista de espera de TH se muestran en la **Tabla 8**. El 19% de los participantes son mujeres y la mediana (rango intercuartílico-RIC-) de edad ha sido de 60 años (56-65). Respecto a la hepatopatía de base, las principales causas de la cirrosis han sido la infección crónica por el VHC en un 37%, el alcohol en un 35% y la SLD en un 13%. El 57% de los pacientes ha presentado un diagnóstico de CHC previo al TH y sólo el 4% ha asociado una infección por el VIH. La mediana de las puntuaciones MELD y Child Pugh tanto en el momento de la evaluación de la fragilidad como al TH ha sido de 12 y 7, respectivamente. Los antecedentes de ascitis y encefalopatía hepática han estado presentes en el 59% y 35% de los pacientes, respectivamente. En cuanto a hábitos tóxicos y comorbilidades, el 23% de los pacientes eran fumadores activos y el 61% ha tenido historial de consumo de alcohol de riesgo independientemente de la etiología de su cirrosis. La prevalencia de hipertensión arterial, diabetes y dislipemia ha sido del 34%, 32% y 22%, respectivamente; los antecedentes de enfermedad cardiovascular han estado presentes en el 10% de los casos y la mediana (RIC) del IMC ha sido de 28 (25-31). La mediana (RIC) de la puntuación del IHF pretrasplante ha sido de 3,9 (3,5-4,4) y la

mediana (RIC) de tiempo desde la última medición del IHF pretrasplante hasta el trasplante ha sido de 41 (14-99) días para la totalidad de la cohorte. En cuanto a las características de los donantes, todos los receptores han recibido un hígado de donante cadáver, el 24% de los donantes han sido en asistolia y la mediana (RIC) de edad ha sido de 59 (50-72) años. Con relación a la inmunosupresión de inducción, al 49% de los receptores se le ha administrado un anticuerpo antirreceptor de interleucina 2, y el esquema de inmunosupresión mayoritariamente empleado ha sido a base de un inhibidor de la calcineurina (99% recibió ciclosporina o tacrolimus) en combinación con esteroides (79%) y/o antimetabolitos (87% micofenolato mofetil o azatioprina). Por último, la mediana (RIC) de tiempo de seguimiento desde la inclusión en el estudio ha sido de 8 (RIC 6-10) meses.

Tabla 8: *Características basales de la totalidad de la cohorte*

Características pretrasplante**		Todos (n=212)
<i>Características demográficas</i>		
Hospitales	La Fe	38%
	Clínic	39%
	Reina Sofia	10%
	Lozano Blesa	7%
	Gregorio Marañón	7%
Edad, años		60 (56-65)
Mujeres		19%

Características pretrasplante**		Todos (n=212)
Altura, cm		169 (165-174)
IMC		28 (25-31)
<i>Hepatopatía de base</i>		
Etiología	VHC	37%
	Alcohol	35%
	SLD	13%
	VHB	7%
	Colestásicas	1%
	Otras	8%
Infección VIH		4%
Carcinoma Hepatocelular		57%
Gravedad hepatopatía en la evaluación fragilidad pre-TH	MELD	12 (9-17)
	MELDNa	13 (9-19)
	MELD 3.0	12 (9-18)
	Child-Pugh	7 (5-10)
Gravedad hepatopatía al TH	MELD	12 (9-18)
	MELDNa	12 (9-19)
	MELD 3.0	13 (9-19)
	Child-Pugh	7 (5-10)
Historia Ascitis	Ausente	41%
	Leve-moderada	41%
	Grave	18%
Historia Encefalopatía Hepática		35%

Características pretrasplante**	Todos (n=212)
<i>Hábitos tóxicos</i>	
Abuso alcohol	61%
Fumadores activos	23%
<i>Comorbilidades cardiovasculares</i>	
Hipertensión arterial	34%
Dislipemia	22%
Diabetes (tipo 1 o tipo 2)	32%
Enfermedad Cardiovascular	10%
<i>Características de los donantes</i>	
Edad donantes, años	59 (50-72)
Donantes en asistolia	24%
<i>Evaluaciones de fragilidad pretrasplante</i>	
Último IHF pretrasplante	3.9 (3.5-4.4)
Días entre última evaluación de fragilidad y trasplante	41 (14-99)
<i>Evaluaciones de fragilidad postrasplante</i>	
Nº evaluaciones fragilidad a los 3 meses postrasplante	66%
Nº evaluaciones fragilidad a los 6 meses postrasplante	78%

Leyenda: **Mediana (rango intercuartílico) or N (%)

Abreviaciones: IHF, Índice Hepático de Fragilidad; IMC, Índice de Masa Corporal; SLD, enfermedad hepática esteatósica; TH, Trasplante Hepático; VHB, virus hepatitis B; VHC, virus hepatitis C; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia humana;

Fuente: Elaboración propia

4.2.- Características basales asociadas con la fragilidad evaluada mediante el Índice Hepático de Fragilidad

La **Tabla 9** muestra las características basales de los 212 candidatos a TH según su categoría de fragilidad basada en el IHF. Antes del trasplante, 26 pacientes (12%) cumplían criterios para ser clasificados como “robustos”, 141 (67%) como prefrágiles y 45 (21%) como “frágiles”, definidos por un IHF $<3,2$, entre 3,2-4,4 y $\geq 4,5$, respectivamente. La mediana (RIC) del IHF pretrasplante entre los pacientes “robustos” ha sido de 3,9 (3,5-4,4), de 3,7 (3,5-3,9) entre los pacientes “prefrágiles” y de 4,8 (4,6-5,1) entre los pacientes “frágiles”; no ha habido diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos en cuanto al tiempo transcurrido entre la última medición del IHF pretrasplante y el TH ($p=0,199$). En comparación con los pacientes “prefrágiles” y “robustos”, los pacientes “frágiles” han sido significativamente más mayores (64 vs 59 y 58 años; $p=0,006$), han presentado una menor probabilidad de tener una infección crónica por el VHC (20% vs 38% y 62%; $p=0,041$) y un CHC (31% vs 59% y 92%; $p < 0,001$) pero una mayor probabilidad de tener una cirrosis de etiología tanto alcohólica (47% vs 33% y 27%, $p=0,041$) como por SLD (16% vs 14% y 0%; $p=0,041$). Las medidas estándar de la gravedad de la hepatopatía de base en el momento del TH (puntuaciones MELD, MELD-Na, MELD 3.0 y Child-Pugh) incluyendo la prevalencia de historia de ascitis y de encefalopatía hepática también han sido mayores entre los pacientes “frágiles” que entre los pacientes “prefrágiles” o

“robustos” ($p < 0,001$). Los 3 grupos han sido similares en cuanto a la distribución por hospitales, el sexo, las medidas antropométricas, los hábitos tóxicos, las comorbilidades cardiovasculares, las características de los donantes y el tiempo entre la evaluación de la fragilidad pretrasplante y el TH ($p > 0,05$).

Tabla 9: Características basales por categorías de fragilidad según el Índice Hepático de Fragilidad^o

Características pretrasplante**		Robustos (n= 26, 12%)	Prefrágiles (n=141, 67%)	Frágiles (n=45, 21%)	Valor-p*
<i>Características Demográficas</i>					
Hospitales	La Fe	58%	35%	33%	0,116
	Clínic	35%	39%	42%	
	Reina Sofia	4%	13%	4%	
	Lozano Blesa	4%	5%	13%	
	Gregorio Marañón	0%	8%	7%	
Edad, años		58 (55-63)	59 (55-64)	64 (59-68)	0,006
Mujeres		4%	22%	18%	0,092
Altura, cm		171 (167-176)	169 (165-174)	167 (163-174)	0,082
IMC		28 (26-30)	28 (25-31)	27 (24-31)	0,269

Características pretrasplante**		Robustos (n= 26, 12%)	Prefrágiles (n=141, 67%)	Frágiles (n=45, 21%)	Valor-p*
<i>Hepatopatía de Base</i>					
Etiología	VHC	62%	38%	20%	0.041
	Alcohol	27%	33%	47%	
	SLD	0%	14%	16%	
	VHB	12%	6%	7%	
	Colestásicas	0%	1%	0%	
	Otras	0%	8%	11%	
Infección VIH		8%	5%	0	0,232
Carcinoma Hepatocelular		92%	59%	31%	<0,001
Gravedad hepatopatía en la evaluación fragilidad pre-TH	MELD	8 (7-10)	12 (9-16)	16 (13-20)	<0,001
	MELDNa	8 (7-10)	12 (9-17)	17 (13-23)	<0,001
	MELD 3.0	8 (6-11)	12 (9-18)	17 (14-23)	<0,001
	Child-Pugh	5 (5-6)	7 (5-9)	10 (7-11)	<0,001

Características pretrasplante**		Robustos (n= 26, 12%)	Prefrágiles (n=141, 67%)	Frágiles (n=45, 21%)	Valor-p*
<i>Hepatopatía de base</i>					
Gravedad hepatopatía al TH	MELD	8 (7-10)	12 (9-17)	16 (12-23)	<0,001
	MELDNa	8 (7-10)	12 (9-19)	19 (12-27)	<0,001
	MELD 3.0	7 (6-11)	13 (9-18)	18 (13-25)	<0,001
	Child-Pugh	5 (5-6)	7 (5-9)	10 (7-11)	<0,001
Historia Ascitis	Ausente	77%	43%	13%	<0,001
	Leve-moderada	23%	38%	60%	
	Grave	0%	19%	27%	
Historia Encefalopatía Hepática		8%	29%	69%	<0,001
<i>Hábitos tóxicos</i>					
Abuso alcohol		62%	60%	40%	0,841
Fumadores activos		15%	26%	18%	0,080

Características pretrasplante**	Robustos (n= 26, 12%)	Prefrágiles (n=141, 67%)	Frágiles (n=45, 21%)	Valor-p*
<i>Comorbilidades Cardiovasculares</i>				
Hipertensión arterial	23%	35%	38%	0,426
Dislipemia	15%	23%	22%	0,705
Diabetes (tipo 1 o tipo 2)	15%	35%	33%	0,148
Enfermedad Cardiovascular	8%	9%	16%	0,427
<i>Características de los donantes</i>				
Edad donantes, años	62 (51-74)	58 (49-69)	64 (50-72)	0,624
Donantes en asistolia	13%	29%	12%	0,073
<i>Evaluaciones de fragilidad pretrasplante</i>				
Último IHF pretrasplante	2.9 (2.6-3.0)	3.7 (3.5-3.9)	4,8 (4,6-5,1)	<0,001
Días entre última evaluación y el TH	50 (20-129)	46 (16-99)	22 (6-65)	0,199

Características pretrasplante**	Robustos (n= 26, 12%)	Prefrágiles (n=141, 67%)	Frágiles (n=45, 21%)	Valor-p*
<i>Evaluaciones de fragilidad postrasplante</i>				
Nº evaluaciones a los 3 meses post-TH	61%	67%	65%	0,860
Nº evaluaciones a los 6 meses post-TH	83%	80%	65%	0,123

Leyenda: [◊] “Robustos” si IHF < 3.2, “Pre-frágiles” si IHF entre 3.2-4.4 y “Frágiles” si IHF ≥ 4.5; *Resultados de las pruebas de chi cuadrado o Kruskal-Walli; **Mediana (rango intercuartílico) or N (%)

Abreviaciones: IHF, Índice Hepático de Fragilidad; ICS, Impresión Clínica Subjetiva; IMC, Índice de Masa Corporal; SLD, enfermedad hepática esteatósica; TH, Trasplante Hepático; VHB, virus hepatitis B; VHC, virus hepatitis C; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia humana.

Fuente: Elaboración propia

4.3.- Características basales asociadas con la fragilidad evaluada mediante la Impresión Clínica Subjetiva

La **Tabla 10** presenta las características basales de los 212 candidatos a TH según su categoría de fragilidad basada en la ICS. Antes del trasplante, 115 pacientes (54%) recibieron una “buena” ICS por parte de sus facultativos responsables mientras que 74 (35%) recibieron una ICS “regular” y 23 (11%) una ICS “mala”. Para facilitar la interpretación de nuestros datos, hemos asumido que las 3 categorías de las clasificaciones de fragilidad objetiva y subjetiva son equivalentes (robusto/buena, prefrágil/regular y frágil/). La mediana (RIC) del IHF pretrasplante de los candidatos a TH con una ICS “buena” ha sido de 3,7 (3,3-4,1), de aquellos con una ICS “regular” ha sido de 4,1 (3,8-4,5) y de aquellos con una ICS “mala” ha sido de 4,9 (4,2-5,1) siendo las diferencias entre los 3 grupos estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Al igual que los pacientes “frágiles”, los pacientes con una ICS “mala” antes del TH (en comparación con aquellos con una ICS “regular” y “mala”) han presentado una menor probabilidad de tener una infección crónica por el VHC (13% vs 22% y 52%; $p < 0,001$) y un diagnóstico de CHC (17% vs 26% y 85%; $p < 0,001$) pero una mayor probabilidad de tener una cirrosis relacionada tanto con el alcohol (48% vs 45% y 26%; $p < 0,001$) como con la SLD (17% vs 15% vs 11%; $p < 0,001$). Las tasas de ascitis y encefalopatía hepática y las puntuaciones Child-Pugh y MELD (en todas sus versiones) pretrasplante también han sido superiores en los pacientes con una ICS pretrasplante “mala”

que en los otros 2 grupos ($p < 0,001$). A diferencia de la categoría “frágil”, la categoría “mala” (en comparación con las categorías de la ICS “regular” y “mala”) no se ha asociado con candidatos a TH más añosos ($p=0,117$) pero sí con una menor tasa de fumadores activos (9% vs 18% y 30%; $p=0,014$). Al igual que lo observado en la clasificación objetiva, los 3 grupos de la ICS han sido similares en cuanto a la distribución por hospitales, el sexo, las características antropométricas, las comorbilidades cardiovasculares, las características de los donantes y en cuanto a los días transcurridos entre la última evaluación de fragilidad y el trasplante ($p>0,05$).

Tabla 10: Características basales por categorías de fragilidad en base a la Impresión Clínica Subjetiva

Características pretrasplante**		Buena (n=115, 54%)	Regular (n=74, 35%)	Mala (n=123,11%)	Valor-p*	
Características Demográficas						
Hospitales		La Fe	41%	34%	35%	0,179
		Clínic	32%	47%	48%	
		Reina Sofia	15%	5%	0%	
		Lozano Blesa	5%	8%	9%	
		Gregorio Marañón	7%	5%	9%	
Edad, años		59 (56-64)	61 (54-66)	62 (60-66)	0,117	
Mujeres		16%	24%	17%	0,325	
Altura, cm		169 (165-174)	169 (165-174)	167 (163-171)	0,626	
IMC		27 (25-30)	28 (25-33)	27 (24-29)	0,315	

Características pretrasplante**			Buena (n=115, 54%)	Regular (n=74, 35%)	Mala (n=123,11%)	Valor-p*	
Hepatopatía de base							
Etiología		VHC	52%	22%	13%	<0,001	
		Alcohol	26%	45%	48%		
		SLD	11%	14%	17%		
		VHB	8%	5%	4%		
		Colestásicas	0%	1%	4%		
		Otras	3%	14%	13%		
Infección VIH			6%	3%	0%	0,301	
Carcinoma Hepatocelular			85%	26%	17%	<0.001	
Gravedad hepatopatía en la evaluación fragilidad pre-TH		MELD	10 (8-12)	17 (12-20)	18 (14-22)	<0,001	
		MELDNa	11 (8-13)	18 (13-22)	22 (18-25)	<0,001	
		MELD 3.0	10 (7-12)	18 (13-22)	21 (17-24)	<0,001	
		Child-Pugh	5 (5-7)	9 (8-11)	10 (8-12)	<0,001	

Características pretrasplante**		Buena (n=115, 54%)	Regular (n=74, 35%)	Mala (n=123,11%)	Valor-p*
<i>Hepatopatía de base</i>					
Gravedad hepatopatía al TH	MELD	9 (7-12)	17 (13-21)	18 (14-25)	<0.001
	MELDNa	9 (7-12)	19 (13-24)	21 (17-27)	<0.001
Gravedad hepatopatía al TH	MELD 3.0	10 (7-12)	19 (14-24)	20 (17-28)	<0.001
	Child-Pugh	5 (5-7)	9 (8-11)	10 (8-12)	<0.001
Historia Ascitis	Ausente	65%	14%	9%	<0.001
	Leve-Moderada	27%	56%	56%	
	Grave	8%	30%	35%	
Historia Encefalopatía Hepática		14%	55%	74%	<0.001
<i>Hábitos tóxicos</i>					
Abuso alcohol		59%	62%	65%	0,827
Fumadores activos		30%	18%	9%	0,014

Características pretrasplante**	Buena (n=115, 54%)	Regular (n=74, 35%)	Mala (n=123,11%)	Valor-p*
<i>Comorbilidades Cardiovasculares</i>				
Hipertensión arterial	30%	42%	26%	0,187
Dislipemia	18%	27%	22%	0,361
Diabetes (tipo 1 o tipo 2)	32%	27%	48%	0,175
Enfermedad Cardiovascular	7%	16%	26%	0,121
<i>Características de los donantes</i>				
Edad donantes, años	59 (50-73)	57 (48-71)	67 (53-74)	0,239
Donantes en asistolia	25%	21%	16%	0,643
<i>Evaluaciones de fragilidad pretrasplante</i>				
Último IHF pretrasplante	3,7 (3,3-4,1)	4,1 (3,8-4,5)	4,9 (4,2-5,1)	< 0,001
Días entre última evaluación de y el TH	47 (19-106)	36 (10-97)	33 (7-84)	0,422

Características pretrasplante**	Buena (n=115, 54%)	Regular (n=74, 35%)	Mala (n=123,11%)	Valor-p*
<i>Evaluaciones de fragilidad postrasplante</i>				
Nº evaluaciones a los 3 meses post-TH	67%	64%	63%	0,900
Nº evaluaciones a los 6 meses post-TH	81%	75%	68%	0,415

Leyenda: *Resultados de las pruebas de chi cuadrado o Kruskal-Walli;**Mediana (rango intercuartílico) or N (%)

Abreviaciones: IHF, Índice Hepático de Fragilidad; IMC, Índice de Masa Corporal; SLD, enfermedad hepática esteatósica; TH, Trasplante Hepático; VHB, virus hepatitis B; VHC, virus hepatitis C; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia humana.

Fuente: Elaboración propia

5. Resultados Pretrasplante: Mortalidad en lista de espera de trasplante hepático

5.1.- Resultados de los 212 candidatos a trasplante hepático

Al final del seguimiento sólo 5/212 pacientes (2%) presentaron el evento principal de muerte o exclusión de lista por estar demasiado enfermos para el TH; 12/212 pacientes (6%) fueron excluidos de la lista de espera de TH por otras razones (3 por mejoría, 8 por progresión tumoral y 1 por trombosis portal que contraindicaba técnicamente el trasplante junto con problemas sociales), 180/212 (85%) recibieron un TH de donante cadáver y 15/212 (7%) seguían en espera de TH al final del periodo de estudio (**Tabla 11**).

Tabla 11: Resultados pretrasplante de los 212 pacientes incluidos en el estudio

Resultados pretrasplante	Todos (n=212)
Muerte relacionada con la hepatopatía	2% (4/212)
Muerte no relacionada con la hepatopatía	0% (0/212)
Exclusión por estar demasiado enfermo	1% (1/212)
En espera de trasplante hepático	7% (15/212)
Trasplante hepático	85% (180/212)
Otras causas de salida de lista de espera ¹	6% (12/212)

Leyenda: ¹Salida por mejoría, progresión tumoral, problemas sociales o trombosis portal que contraindicaba el trasplante.

Fuente: Elaboración propia

5.2.- Valor predictivo del Índice Hepático de Fragilidad en el pretrasplante

La **Tabla 12** muestra los resultados pretrasplante de los 212 pacientes con cirrosis clasificados en frágiles y no frágiles a partir del IHF. Se observa una cierta tendencia, aunque estadísticamente no significativa a que los candidatos a TH frágiles presenten una mayor tasa de mortalidad/exclusiones que los no-frágiles (7% vs 2%; $p=0,056$).

Sin embargo, los modelos de regresión simple de Cox no han encontrado asociación entre el IHF pretrasplante (utilizado como variable continua) y la mortalidad en lista de espera de TH (HR=1.66; $p=0.4819$) -**Tabla 13**-. Tampoco se ha encontrado asociación entre el IHF pretrasplante (utilizado como variable categórica: robustos, prefrágiles, frágiles) y la probabilidad de supervivencia en la lista de espera del TH (log-rank $p=0.388$ según la curva de Kaplan Meier; **Figura 7**). Los resultados no han presentado cambios sustanciales tras el ajuste multivariable por edad y puntuación MELD (HR 1.48; $p=0.586$) -**Tabla 13** -.

Tabla 12: Resultados pretrasplante por categoría de fragilidad basada en el Índice Hepático de Fragilidad[◇]

Resultados pretrasplante*	No frágiles (n=167)	Frágiles (n=45)	Valor p*
Muerte relacionada con la hepatopatía	1% (1/167)	7% (3/45)	0,056
Muerte no relacionada con la hepatopatía	0% (0/167)	0% (0/45)	
Exclusión por estar demasiado enfermo	1% (1/167)	0% (0/45)	
En espera de trasplante hepático	6% (10/167)	12% (5/45)	
Trasplante hepático	87% (146/167)	76% (34/45)	
Otras causas de salida de lista de espera [‡]	5% (9/167)	7% (3/45)	

Leyenda: *Resultados prueba chi-cuadrado; [◇] “Frágiles” si IHF ≥ 4.5 y “No frágiles” si IHF < 4.5 ; [‡]salida de lista de espera por mejoría, por progresión tumoral, por problemas sociales o por trombosis portal que contraindicaba técnicamente el trasplante

Fuente: Elaboración propia

Tabla 13: Asociación entre la fragilidad pretrasplante y la mortalidad en lista de espera de trasplante hepático

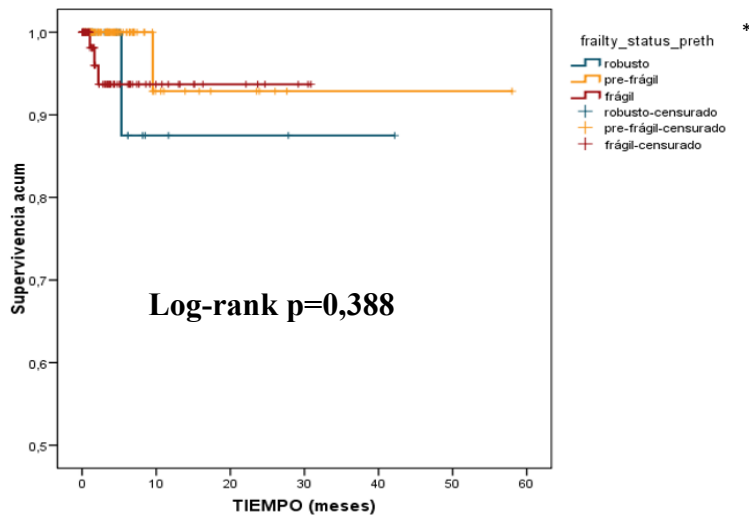
Mortalidad/exclusiones pretrasplante*	Hazard ratio	IC 95%	Valor-p
<i>IHF pretrasplante</i>			
Univariante	HR=1,66	0,49-5,68	0,419
Multivariante [◇]	HR=1,48	0,36-6,00	0,586
<i>ICS pretrasplante</i>			
Univariante			
ICS buena-regular	HR=1	-	-
ICS mala	HR= 9,35	1,55-56,2	0,015
Multivariante [◇]			
ICS buena-regular	HR=1	-	-
ICS mala	HR=9,46	1,04-86,4	0,047

Leyenda: * Resultados modelos de regresión de Cox en los que para la ICS se agregaron las valoraciones “buena” y “regulares” y se compararon a las “malas”; ◇Ajuste multivariante por edad y puntuación MELD

Abreviaciones: IHF, Índice Hepático de Fragilidad; ICS, Impresión Clínica Subjetiva; HR, Hazard Ratio; IC95%, Intervalo de confianza al 95%

Fuente: Elaboración propia

Figura 7: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los 212 candidatos a trasplante hepático por categorías de fragilidad según el Índice Hepático de Fragilidad



Leyenda: * Robustos si IHF < 3.2; Pre-frágiles si IHF entre 3.2-4.4; Frágiles si IHF ≥ 4.5

Abreviaciones: IHF, Índice Hepático de Fragilidad

Fuente: Elaboración propia

5.3.- Valor predictivo de la Impresión Clínica Subjetiva en el pretrasplante

La **Tabla 14** muestra los resultados pretrasplante de los 212 pacientes con cirrosis clasificados en función de si su ICS previa al TH había sido “buena”, “regular” o “mala”. En contraste con los resultados obtenidos con el IHF, en el caso de la ICS sí se han observado diferencias estadísticamente significativas entre las 3 categorías de fragilidad en cuanto a la tasa de mortalidad en lista de espera de TH. De los 5 pacientes que han presentado el evento principal de muerte o exclusión por estar demasiados enfermos para el trasplante, 2 (9%) tenían una ICS pretrasplante “mala” y 3 (4%) una ICS regular ($p=0,007$).

Los análisis univariante y multivariante mediante modelos de regresión de Cox en los que se han agregado valoraciones “buenas” y “regulares” y se han comparado a las “malas” han concluido que la velocidad a la que los pacientes mueren/salen de lista de espera se multiplica por 9 si la ICS previa al TH es “mala” independientemente de la edad y de la gravedad de la hepatopatía de base (HR 9,46; $p=0,047$) -**Tabla 13** -.

Tabla 14: Resultados pretrasplante por categoría de fragilidad basada en la Impresión Clínica Subjetiva

Resultados pretrasplante*	Buena (n=115)	Regular (n=74)	Mala (n=23)	Valor p*
Muerte relacionada con la hepatopatía	0%	3% (2/74)	9% (2/23)	0,007
Muerte no relacionada con la hepatopatía	0%	0%	0%	
Exclusión por estar demasiado enfermo	0%	1% (1/74)	0%	
En espera de trasplante hepático	7% (8/115)	8% (6/74)	4% (1/23)	
Trasplante hepático	87% (100/115)	82% (61/74)	83% (19/23)	
Otras causas de salida de lista de espera ¹	6% (7/115)	5% (4/74)	4% (1/23)	

Leyenda: *Resultados prueba chi-cuadrado; ¹salida de lista de espera por mejoría, por progresión tumoral, por problemas sociales o por trombosis portal que contraindicaba técnicamente el trasplante

Fuente: Elaboración propia

6. Resultados Postrasplante: Morbi-mortalidad en los 6 meses siguientes al trasplante

6.1.- Resultados de los 180 receptores de trasplante hepático

De los 212 pacientes con cirrosis en espera de TH al inicio de estudio, 180 fueron finalmente sometidos a TH al final del periodo de análisis y posteriormente fueron seguidos durante un máximo de 6 meses postrasplante. La **Tabla 15** muestra las características basales tanto de los 180 receptores de TH (**columna A**) como de los 32 pacientes no trasplantados al final del periodo del estudio (**columna B**). Los resultados postrasplante de la totalidad de los receptores se presentan en la **Tabla 16**. La mediana (RIC) de la estancia en la UCI y en la sala de hospitalización de los pacientes sometidos a TH, ha sido de 3 (3-5) y 9 (7-14) días, respectivamente. De los 180 receptores, 106 (59%) han presentado alguna complicación postrasplante temprana (< 30 días), y el 47% de ellas ha sido grave ($\geq$ grado IIIA de la clasificación de Clavien-Dindo)⁹³. La tasa de complicaciones tardías (entre los 30-90 días postrasplante) ha sido del 26%. La proporción de eventos cardiovasculares, de retrasplante y de muerte en los 6 meses siguientes al TH ha sido de 4%, 6% y 8%, respectivamente.

Tabla 15: Características basales de los 180 receptores de trasplante hepático y de los 32 candidatos no trasplantados al final del periodo de seguimiento del estudio.

	Características pretrasplante**		A) Receptores de TH (n=180)	B) Candidatos NO trasplantados [◇] (n=32)	
Características Demográficas					
Hospitales		La Fe	37%	41%	
		Clínic	38%	47%	
		Reina Sofia	11%	6%	
		Lozano Blesa	8%	0%	
		Gregorio Marañón	7%	6%	
Edad, años			60 (55-65)	61 (57-66)	
Mujeres, %			17%	31%	
IMC			28 (25-31)	27 (24-29)	

	Características pretrasplante**		A) Receptores de TH (n=180)	B) Candidatos NO trasplantados [◊] (n=32)	
Hepatopatía de base					
Etiología		VHC	37%	41%	
		Alcohol	35%	34%	
		SLD	12%	16%	
		VHB	7%	3%	
		Colestásicas	1%	0%	
		Otras	8%	6%	
Infección VIH			4%	3%	
Carcinoma Hepatocelular			59%	47%	
Gravedad hepatopatía en la evaluación de fragilidad pre-TH		MELD	12 (9-18)	14 (10-17)	
		MELDNa	12 (9-19)	15 (12-19)	
		MELD 3.0	13 (9-19)	14 (12-18)	
		Child Pugh	7 (5-10)	8 (5-9)	

Características pretrasplante**		A) Receptores de TH (n=180)	B) Candidatos NO trasplantados [◇] (n=32)	
<i>Hepatopatía de base</i>				
Historia Ascitis	Ausente	41%	41%	
	Leve-moderada	40%	43%	
	Grave	19%	16%	
Historia Encefalopatía Hepática		34%	41%	
<i>Comorbilidades Cardiovasculares</i>				
Hipertensión arterial		34%	34%	
Dislipemia		23%	13%	
Diabetes (tipo 1 o tipo 2)		33%	25%	
Enfermedad Cardiovascular		9%	16%	
<i>Características de los donantes</i>				
Edad donantes, años		59 (50-72)	-	
Donantes en asistolia		24%	-	

	Características pretrasplante**	A) Receptores de TH (n=180)	B) Candidatos NO trasplantados [◊] (n=32)	
<i>Evaluaciones de fragilidad pretrasplante</i>				
Último	IHF pretrasplante	3,9 (3,5-4,3)	4,1 (3,7-4,6)	
Días entre	última evaluación y el TH	41 (14-99)	-	
<i>Evaluaciones de fragilidad postrasplante</i>				
Nº evaluaciones a los 3 meses	postrasplante	66%	-	
Nº evaluaciones a los 6 meses	post-TH	78%	-	

Leyenda: **Mediana (rango intercuartílico) or N (%); ◊ De los 32 pacientes que no se trasplantaron al final del seguimiento, 15 seguían activos en espera de trasplante hepático, 5 fallecieron o fueron excluidos de lista de espera por estar demasiado enfermos para el trasplante y 12 fueron excluidos de la lista de espera de TH por otras razones (3 por mejoría, 8 por progresión tumoral y 1 por trombosis portal que contraindicaba técnicamente el trasplante junto con problemas sociales),

Abreviaciones: TH, Trasplante Hepático; IMC, Índice de Masa Corporal; VHC, virus hepatitis C; SLD, enfermedad hepática esteatósica; VHB, virus hepatitis B; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia humana; IHF, índice hepático de fragilidad

Fuente: Elaboración propia

Tabla 16: Resultados postrasplante de los 180 receptores de trasplante hepático

Morbi-mortalidad postrasplante*		Todos (n=180)	
Días de estancia en UCI/REA post-TH		3 (3-5)	
Días de ingreso hospitalario post-TH		9 (7-14)	
Complicaciones post-TH tempranas (< 30 días)	Tasa Global	59%	
	Tasa Graves (grado $\geq$ IIIA) [◇]	47%	
Tasa global de complicaciones post-TH tardías (entre 30-90 días)		26%	
Retrasplante $\leq$ 6 meses post-TH		6%	
Eventos cardiovasculares $\leq$ 6 meses post-TH		4%	
Muerte $\leq$ 6 meses post-TH		8%	

Leyenda: *Mediana (rango intercuartílico) o % (n); ◇ Clasificación de Clavien-Dindo

Abreviaciones: TH, Trasplante Hepático; IHF, Índice Hepático de Fragilidad; ICS, Impresión Clínica Subjetiva

Fuente: Elaboración propia

6.2.- Valor predictivo del Índice Hepático de Fragilidad pretrasplante respecto al postrasplante

La **Tabla 17**, muestra los resultados postrasplante de los 180 receptores en función de su categoría de fragilidad basada en el IHF pretrasplante. En comparación con los pacientes no frágiles, los pacientes frágiles pretrasplante, han presentado estancias hospitalarias más prolongadas (9 vs 13 días; $p=0,001$) y tasas de complicaciones postrasplante tempranas más elevadas (55% vs 100%; $p=0,021$). Se observa una cierta tendencia no significativa hacia una mayor estancia en la UCI entre los pacientes frágiles frente a los no frágiles (3 vs 4 días; $p=0,082$). No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos en cuanto a la gravedad de las complicaciones postrasplante tempranas ni en cuanto a la tasa de complicaciones postrasplante tardías ($p > 0,05$). Las 2 categorías han sido similares en cuanto al riesgo de retrasplante, de eventos cardiovasculares y de muerte en los 6 meses siguientes al TH ($p > 0,05$).

Tabla 17: Resultados postrasplante por categorías de fragilidad basadas en el Índice Hepático de Fragilidad[†]

Morbi-mortalidad postrasplante*		No frágiles (n=146)	Frágiles (n=34)	Valor p**
Días de estancia en UCI/REA post-TH		3 (2-4)	4 (2-9)	0,082
Días de ingreso hospitalario post-TH		9 (6-13)	13 (8-20)	0,001
Complicaciones post-TH tempranas (< 30 días)	Tasa Global	55%	100%	0,021
	Tasa Graves (Grado $\geq$ IIIA) [◊]	43%	58%	0,177
Tasa global complicaciones post-TH tardías (entre 30-90 días)		24%	30%	0,489
Retrasplante $\leq$ 6 meses post-TH		5%	9%	0,356
Eventos cardiovasculares $\leq$ 6 meses post-TH		4%	6%	0,651
Muerte $\leq$ 6 meses post-TH		7%	15%	0,135

Leyenda: † clasificación en Frágiles si IHF $\geq$ 4.5 y No frágiles si IHF $<$ 4,5; *Mediana (rango intercuartílico) o % (n); **Resultados de las pruebas Chi² y Mann-Whitney; ** Resultados de las pruebas Chi² y Kruskal-Wallis; ◊ Clasificación de Clavien-Dindo

Abreviaciones: Índice Hepático de Fragilidad; TH, Trasplante Hepático; IHF,

Fuente: Elaboración propia

En el análisis multivariante, cada aumento de 0,1 punto en el IHF pretrasplante (mayor fragilidad a mayor puntuación), aumenta la duración del ingreso en la UCI y en la sala de hospitalización tras la cirugía del TH en 1,69 ($p=0,007$) y en 0,85 ($p=0,005$) días, respectivamente; y también incrementa de forma significativa el riesgo de complicaciones postrasplante tanto tempranas ($OR=2,05$; $p=0,002$) como tardías ($OR=2,60$; $p=0,01$). No se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre el IHF pretrasplante ni con la gravedad de las complicaciones postrasplante tempranas, ni con el riesgo de retrasplante, de eventos cardiovasculares, o fallecimientos en los 6 meses siguientes al TH ($p > 0,005$) -**Tabla 18, columna A**-. Las curvas de Kaplan Meier y los modelos de regresión simple de Cox tampoco han encontrado asociación entre el IHF pretrasplante (utilizado tanto como variable categórica -robustos, prefrágiles, frágiles- como continua) y la probabilidad de supervivencia en los 6 meses siguientes al TH (test log-rank 0,777 y $HR = 1,14$; $p=0,730$, respectivamente)-**Figura 8; Tabla 18, columna A** -.

Tabla 18: Asociación entre la fragilidad pretrasplante (puntuación del IHF o categoría “mala” de la ICS) y la morbi-mortalidad en los 6 primeros meses postrasplante

Morbi-mortalidad postrasplante ^o	A) IHF pretrasplante			B) ICS “mala” pretrasplante		
	β / OR/HR	IC 95%	Valor-p	β /OR	IC95%	Valor-p
Duración estancia UCI/REA						
Univariante	β =1,24	0,70-1,78	<0,001	β =2,26	0,89-3,62	0,001
Multivariante*	β =0,85	0,26-1,44	0,005	β =1,11	-0,45-2,67	0,163
Duración hospitalización						
Univariante	β =1,69	0,47-2,91	0,007	β =3,20	0,30-6,10	0,031
Multivariante*	β =1,69	0,47-2,91	0,007	β =2,77	-0,70-6,23	0,117
Complicaciones post-TH <30días						
Univariante	OR=2,05	1,29-3,26	0,002	OR=3,46	1,07-11,2	0,038
Multivariante*	OR=2,05	1,29-3,26	0,002	OR=3,32	1,02-10,8	0,046

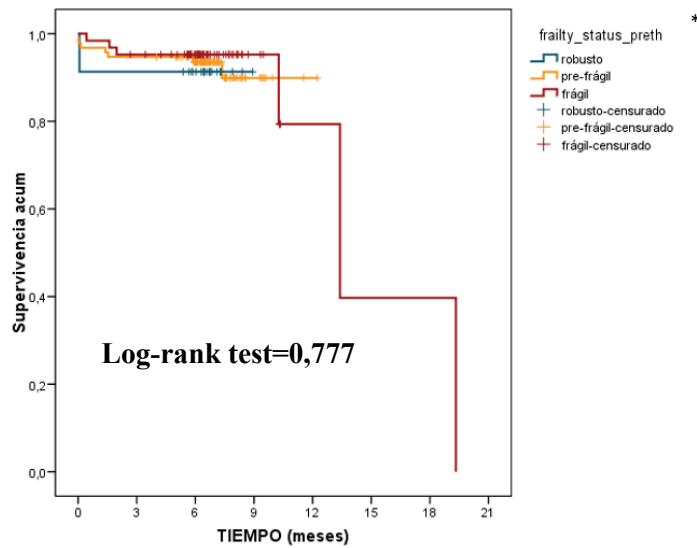
Morbi-mortalidad postrasplante*	A) IHF pretrasplante			B) ICS “mala” pretrasplante		
	OR/HR	IC 95%	Valor-p	OR	IC95%	Valor-p
Complicaciones < 30 días graves (≥IIIA)						
Univariante	OR=1,38	0,80-2,38	0,251	OR=1,29	0,41-4,10	0,664
Multivariante*	OR=1,31	0,75-2,31	0,345	OR=1,16	0,36-3,78	0,802
Complicaciones 30-90 días post-TH						
Univariante	OR=1,85	1,13-3,03	0,014	OR=1,04	0,34-3,20	0,943
Multivariante*	OR=2,60	1,47-4,59	0,001	OR=0,75	0,34-4,55	0,745
Retrasplante < 6 meses post-TH						
Univariante	OR=1,96	0,89-4,31	0,095	OR=1,70	0,47-6,12	0,419
Multivariante**	-	-	-	-	-	-
Evento cardiovascular < 6 meses post-TH						
Univariante	OR=1,69	0,70-4,10	0,243	OR=2,82	0,48-16,6	0,251
Multivariante**	-	-	-	-	-	-

Morbi-mortalidad postrasplante*	A) IHF pretrasplante			B) ICS “mala” pretrasplante		
	<i>OR/HR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Valor-p</i>	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>	<i>Valor-p</i>
Muerte < 6 meses postrasplante						
Univariante	OR=1,46 HR=1,14	0,73-2,90 0,54-2,42	0,283 0,730	OR=1,35	0,26-6,93	0,717
Multivariante**	-	-	-	-	-	-

Leyenda: ◇ Resultados de regresiones de Cox (Hazard ratio-HR-), lineales (coeficiente beta-β-) y logísticas (Odds ratio-OR-), intervalo de confianza al 95% (IC95%) y valor p; * Ajuste multivariante por variables clínicas y analíticas; ** De los modelos univariantes se concluye que no hay variables significativas por las que ajustar en el análisis multivariante

Fuente: Elaboración propia

Figura 8: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los 180 receptores trasplante hepático por categorías de fragilidad según el Índice Hepático de Fragilidad



Leyenda: * Robustos si IHF < 3.2; Pre-frágiles si IHF entre 3.2-4.4; Frágiles si IHF ≥ 4.5

Abreviaciones: IHF, Índice Hepático de Fragilidad

Fuente: Elaboración propia

6.3.- Valor predictivo de la Impresión Clínica Subjetiva pretrasplante respecto al postrasplante

Como se ha comentado anteriormente, hemos asumido que las 3 categorías de las clasificaciones de fragilidad objetiva (basada en el IHF) y subjetiva (basada en la ICS) son equivalentes (buena/robusto, regular/prefrágil, mala/frágil) con el fin de facilitar la comparación de los resultados. Así, al igual que los pacientes frágiles, los receptores con una ICS pretrasplante “mala” (en comparación con aquellos con una ICS pretrasplante “regular” o “buena”) han presentado estancias más prolongadas tanto en sala de hospitalización (11 días vs 10 y 8 días; $p=0,004$) como en UCI/REA (4 días vs 3 días, $p=0,001$) tras la cirugía del TH. También se ha observado una tendencia, aunque no significativa hacia una mayor prevalencia de complicaciones postrasplante tempranas entre los pacientes con una ICS pretrasplante “mala” que en los otros 2 grupos (79% vs 64% y 52%, $p=0,056$). Además, las 3 categorías de la ICS han resultado similares en cuanto a la gravedad de las complicaciones postquirúrgicas y al riesgo de retrasplante, de eventos cardiovasculares y de muerte en los 6 meses posteriores al TH ($p > 0,05$) -**Tabla 19** -.

A diferencia de los resultados del análisis multivariable realizado para el IHF, la ICS “mala” pretrasplante sólo ha demostrado ser útil para predecir complicaciones postrasplante tempranas ($OR=3,32$; $p=0,046$) pero no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ni con la duración de la

estancia en UCI o en sala de hospitalización ni con las complicaciones postrasplante tardías ($p > 0,05$) tras el ajuste por cofactores asociados con la fragilidad en el análisis univariante. Al igual que con el IHF pretrasplante, con la ICS “mala” tampoco se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas con la gravedad de las complicaciones postrasplante tempranas, ni con el riesgo de retrasplante, de eventos cardiovasculares, o fallecimientos en los 6 meses siguientes al TH ($p > 0,05$) - **Tabla 18, columna B-**.

Tabla 19: Resultados postrasplante por categorías de fragilidad basadas en la Impresión Clínica Subjetiva

Morbi-mortalidad postrasplante*		Buena (n=100)	Regular (n=61)	Mala (n=19)	Valor p**
Días de estancia en UCI/REA post-TH		3 (2-4)	4 (2-6)	4 (2-7)	0,001
Días de ingreso hospitalario post-TH		8 (6-12)	10 (7-15)	11 (9-18)	0,004
Complicaciones post-TH tempranas (< 30 días)	Tasa global	52%	64%	79%	0,056
	Tasa graves (grado $\geq$ IIA) $\diamond$	40%	54%	46%	0,444
Tasa global complicaciones post-TH tardías (entre 30-90 días)		26%	25%	26%	0,997
Retrasplante $\leq$ 6 meses post-TH		5%	3%	0%	0,370
Eventos cardiovasculares $\leq$ 6 meses post-TH		4%	8%	11%	0,387
Muerte $\leq$ 6 meses post-TH		8%	8%	11%	0,934

Leyenda: *Mediana (rango intercuartílico) o % (n); ** Resultados de las pruebas Chi² y Kruskal-Wallis; $\diamond$ Clasificación de Clavien-Dindo

Abreviaciones: TH, Trasplante Hepático

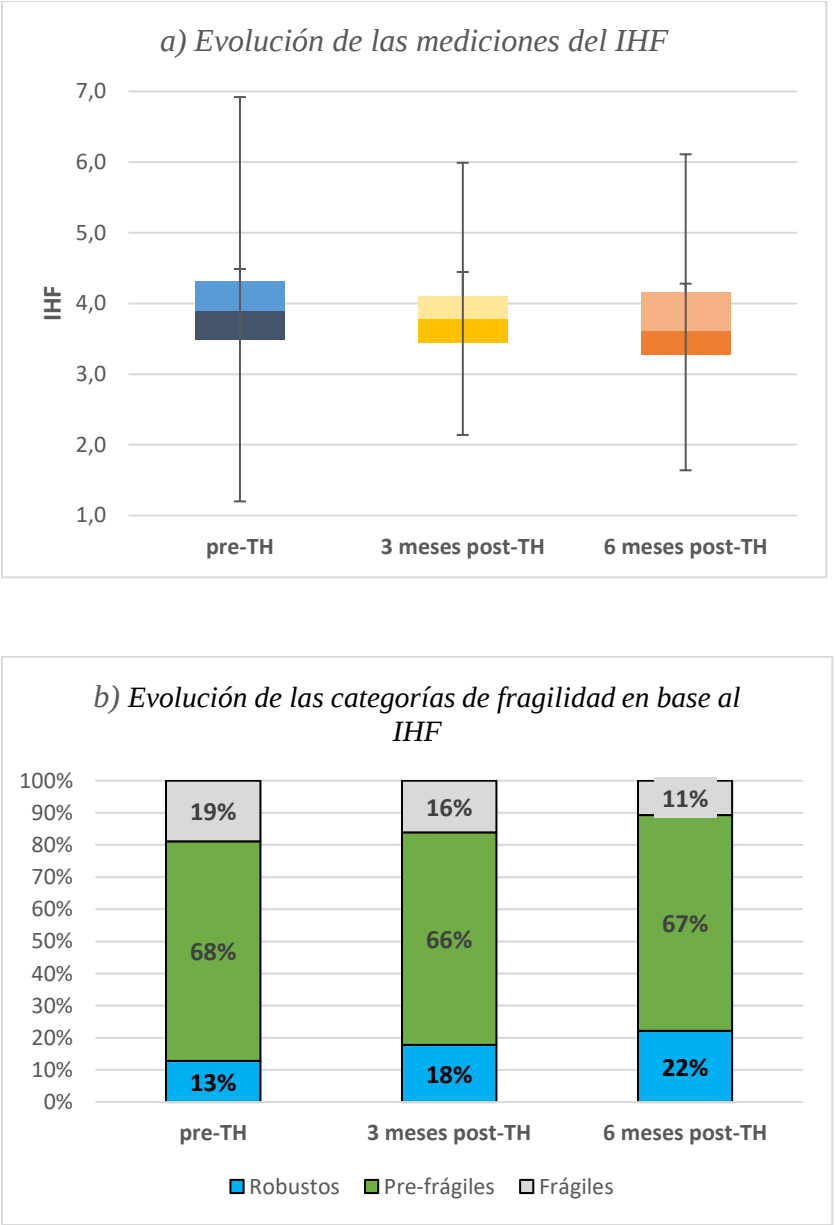
Fuente: Elaboración propia

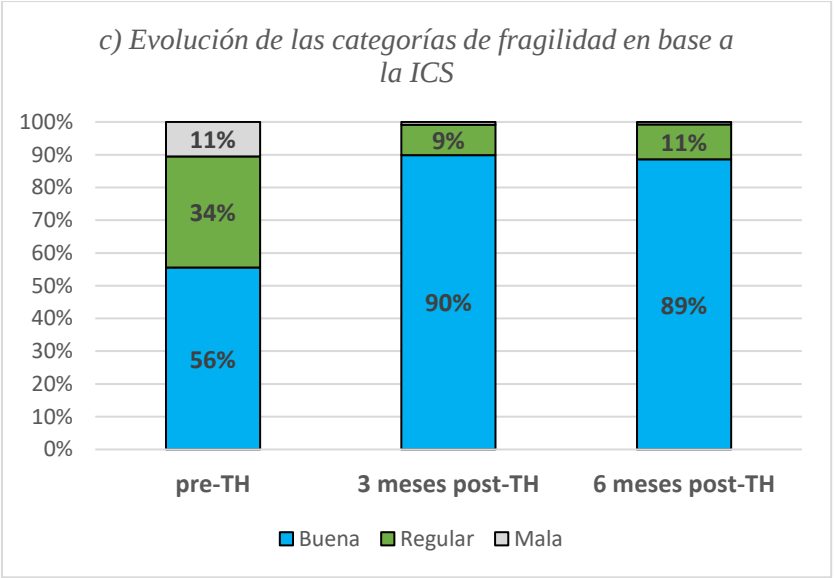
7. Cambios en la fragilidad después del trasplante hepático

Las evaluaciones de fragilidad tanto mediante el IHF como mediante la ICS están disponibles para 118 (66%) y 140 (78%) del total de 180 receptores a los 3 y 6 meses postrasplante, respectivamente. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en el número de evaluaciones de fragilidad postrasplante en función de la categoría de fragilidad pretrasplante ni mediante el IHF ($p=0,860$ y $p=0,123$ a los 3 y 6 meses postrasplante) -**Tabla 9**- ni mediante la ICS ($p=0,900$ y $p=0,415$ a los 3 y 6 meses postrasplante) -**Tabla 10** -.

La mediana del IHF pretrasplante ha sido de 3,9 (3,5-4,3). Las puntuaciones permanecieron similares a los 3 meses (3,8; $p=0,331$) y mejoraron significativamente a los 6 meses postrasplante (3,6; $p=0,001$) -**Figura 9a; Tabla 20**-. El porcentaje de pacientes robustos pretrasplante y a los 3 y 6 meses postrasplante ha sido de 13%, 18% y 22%, respectivamente; el porcentaje de frágiles ha sido de 19%, 16% y 11% -**Figura 9b**-. Por el contrario, la ICS mejoró rápidamente y de forma significativa después del TH en comparación con el pretrasplante: a los 3 meses postrasplante la proporción de pacientes con una ICS “mala” disminuyó del 11% al 1% y la de pacientes con una ICS “buena” aumentó del 56% al 90% ($p < 0,001$) para después mantenerse estable entre los 3 y 6 meses postrasplante ($p > 0,05$) -**Figura 9c; Tabla 20**-.

Figura 9: Evolución de las evaluaciones de fragilidad basadas en el Índice Hepático de Fragilidad y en la Impresión Clínica Subjetiva después del trasplante hepático.





Leyenda: Robustos si $IHF < 3.2$; Pre-frágiles si IHF entre 3.2-4.4; Frágiles si $IHF \geq 4.5$
Abreviaciones: TH, Trasplante Hepático; IHF, Índice Hepático de Fragilidad; ICS, Impresión Clínica Subjetiva
Fuente: Elaboración propia

Tabla 20: Cambios en la fragilidad postrasplante

Comparación evaluaciones fragilidad	<i>IHF</i>	<i>ICS</i>
	Valor-p*	Valor-p**
Pre-TH vs 3 meses post-TH	0,331	< 0,001
3 meses vs 6 meses post-TH	0,039	1,000
Pre-TH vs 6 meses post-TH	0,001	< 0,001

Leyenda: *Resultados de las comparaciones múltiples del modelo ANOVA con corrección de Bonferroni; **Resultados de las comparaciones múltiples con la prueba de Wilcoxon y corrección de Bonferroni
Abreviaciones: IHF, Índice Hepático de Fragilidad; ICS, Impresión Clínica Subjetiva; TH, Trasplante Hepático
Fuente: Elaboración propia

Las categorías de fragilidad pre- y postrasplante entre los 118 y los 140 pacientes con una evaluación de fragilidad a los 3 y a los 6 meses después del TH se presentan en la **Tabla 21** (basadas en el IHF) y en la **Tabla 22** (basadas en la ICS). De entre los 23 pacientes que se clasificaron como robustos pretrasplante, 6 (26%) y 5 (22%) pacientes empeoraron a la categoría de prefrágiles a los 3 y 6 meses postrasplante. De entre los 34 pacientes que fueron catalogados de frágiles pretrasplante, 8 (24%) mejoraron a la categoría de prefrágiles a los 3 meses y 12 (35%) a los 6 meses postrasplante pero sólo 1 (3%) mejoró hasta volverse robusto a los 3 meses y ninguno a los 6 meses postrasplante (**Tabla 21**). De entre los 100 pacientes con una ICS pretrasplante “buena”, 4 (4%) y 5 (5%) empeoraron hasta dar una impresión “regular” a los 3 y 6 meses postrasplante, y sólo 1 paciente (1%) empeoró hasta causar una impresión “mala” a los 6 meses postrasplante. De los 19 pacientes con una ICS pretrasplante “mala”, todos mejoraron a una mejor categoría; 9 pacientes (47%) causaron una impresión “buena” a los 3 y 6 meses postrasplante mientras que 3 (16%) y 4 (11%) causaron una impresión “regular” a los 3 y 6 meses postrasplante, respectivamente (**Tabla 22**). Al final del seguimiento, mientras que el 89% de los receptores recibió una ICS “buena” (**Tabla 22**), sólo el 22% de ellos alcanzó una condición física “robusta” (**Tabla 21**). En general, en comparación con el pretrasplante, 60-70% de los receptores han permanecido en la misma categoría de fragilidad en base a ambas clasificaciones (**Tabla 23**).

Tabla 21: Categorías de fragilidad pre- y postrasplante entre los 118 y los 140 receptores de trasplante hepático con una evaluación de fragilidad mediante el Índice Hepático de Fragilidad a los 3 y 6 meses postrasplante, respectivamente*

Categorías fragilidad pretrasplante basadas en el IHF (n=180)	3 meses post-TH** (n=118)			6 meses post-TH** (n=140)			Total pre-TH
	Robustos	Prefrágiles	Frágiles	Robustos	Prefrágiles	Frágiles	
Robustos	8 (35%)	6 (26%)	0	14 (61%)	5 (22%)	0	23 (13%)
Prefrágiles	12 (10%)	64 (52%)	6 (5%)	17 (14%)	77 (63%)	5 (4%)	123 (68%)
Frágiles	1 (3%)	8 (24%)	13 (38%)	0	12 (35%)	10 (29%)	34 (19%)
Total post-TH	21 (18%)	78 (66%)	19 (16%)	31 (22%)	94 (67%)	15 (11%)	

Leyenda: Los pacientes en las celdas blancas no experimentaron ningún cambio en IHF a los 3 y/o 6 meses postrasplante; los pacientes en las celdas verdes experimentaron una mejoría en el IHF a los 3 y/o 6 meses postrasplante; los pacientes en las celdas amarillas experimentaron un empeoramiento en el IHF a los 3 y/o 6 meses postrasplante; **N (%)

Abreviaciones: TH, Trasplante Hepático; IHF, Índice Hepático de Fragilidad

Fuente: Adaptada de Lai JC et al. *Am J Transplant.* 2018; doi:10.1111/ajt.14675

Tabla 22: Categorías de fragilidad pre- y postrasplante entre los 118 y los 140 receptores de trasplante hepático con una evaluación de fragilidad mediante la Impresión Clínica Subjetiva a los 3 y 6 meses postrasplante, respectivamente*

Categorías fragilidad pretrasplante basadas en la ICS (n=180)	3 meses post-TH** (n=118)			6 meses post-TH** (n=140)			Total pre-TH
	Buena	Regular	Mala	Buena	Regular	Mala	
Buena	63 (63%)	4 (4%)	0	76 (76%)	5 (5%)	1 (1%)	100 (56%)
Regular	34 (56%)	4 (7%)	1 (2%)	39 (64%)	6 (10%)	0	61 (34%)
Mala	9 (47%)	3 (16%)	0	9 (47%)	4 (11%)	0	19 (11%)
Total post-TH	106 (90%)	11 (9%)	1 (1%)	124 (89%)	15 (11%)	1 (1%)	

Leyenda: Los pacientes en las celdas blancas no experimentaron ningún cambio en la ICS a los 3 y/o 6 meses postrasplante; los pacientes en las celdas verdes experimentaron una mejoría en la ICS a los 3 y/o 6 meses postrasplante; los pacientes en las celdas amarillas experimentaron un empeoramiento en la ICS a los 3 y/o 6 meses postrasplante; **N (%)

Abreviaciones: TH, Trasplante Hepático; ICS, Impresión Clínica Subjetiva.

Fuente: Adaptada de Lai JC et al. *Am J Transplant*. 2018; doi:10.1111/ajt.14675

Tabla 23: Cambios globales en las categorías de fragilidad basas en el Índice Hepático de Fragilidad y en la Impresión Clínica Subjetiva a los 3 y 6 meses después del trasplante hepático en comparación con el pretrasplante.

Cambios en la fragilidad*		3 meses post-TH (n=118)	6 meses post-TH (n=140)
<i>IHF</i>			
Cambios en la categoría de fragilidad respecto al pre-TH	Mejor	29 (25%)	29 (21%)
	Estable	73 (62%)	101 (72%)
	Peor	16 (14%)	10 (7%)
<i>ICS</i>			
Cambios en la categoría de fragilidad respecto al pre-TH	Mejor	46 (39%)	52 (37%)
	Estable	67 (57%)	82 (59%)
	Peor	5 (4%)	6 (4%)

Leyenda: * N (%)

Abreviaciones: TH, Trasplante Hepático; IHF, Índice Hepático de Fragilidad; ICS, Impresión Clínica Subjetiva

Fuente: Elaboración propia

En el análisis univariante, cada aumento de 0,1 puntos en el IHF pretrasplante se ha asociado con una disminución de la probabilidad de ser robusto de aproximadamente el 25% tanto a los 3 meses (OR= 0,75; $p < 0,001$) como a los 6 meses postrasplante (OR=0,74; $p < 0,001$), lo cual no ha cambiado de forma sustancial tras el ajuste multivariante al ajustar por covariables que podrían estar asociadas con la fragilidad pretrasplante, tales como el MELD-Na al trasplante, el sexo femenino, la edad del receptor y la historia personal de diabetes (**Tabla 24**).

Tabla 24: Asociación entre el Índice Hepático de Fragilidad pretrasplante y la probabilidad de ser robusto a los 3 y 6 meses postrasplante

IHF pre-TH*	“Robusto” a los 3 meses post-TH			“Robusto” a los 6 meses post-TH		
	OR	95%IC	Valor-p	OR	95% CI*	Valor-p
<i>Univariante</i>	0,75	0,68-0,86	< 0,001	0,74	0,63-0,83	< 0,001
<i>Multivariante**</i>	0,74	0,63-0,87	< 0,001	0,68	0,56-0,78	< 0,001

Leyenda: * Resultados de modelos de regresión logística (Odds Ratio), intervalo de confianza al 95% (IC95%) y valor p; ** Ajuste multivariante por variables potencialmente influyentes en la fragilidad pretrasplante (MELD, edad, sexo e historia de diabetes)

Abreviaciones: TH, Trasplante Hepático; IHF, Índice Hepático de Fragilidad.

Fuente: Elaboración propia

8. Concordancia entre las clasificaciones de la fragilidad objetiva y subjetiva

Inicialmente observamos una asociación significativa entre las clasificaciones de la fragilidad objetiva y subjetiva tanto antes como después del TH, es decir, una semejanza en el ordenamiento de los datos al categorizarse tanto a partir del IHF como de la ICS ($p < 0,05$ para la prueba de correlación Tau-b de Kendall en todos los momentos de evaluación).

Posteriormente, para profundizar en el tipo de asociación decidimos investigar la concordancia entre ambas clasificaciones, asumiendo el emparejamiento de las 3 categorías respectivas como la expresión de la concordancia (buena/robusto, regular/prefrágil, mala/frágil) -**Tabla 25**-. Antes del TH el porcentaje de acuerdo entre las 212 evaluaciones de fragilidad fue del 42%. A los 3 y 6 meses postrasplante el porcentaje de acuerdo fue del 24% y del 27%, respectivamente. El coeficiente de concordancia *Kappa* entre las clasificaciones de fragilidad objetiva y subjetiva ha sido de 0,14 pretrasplante, de 0,02 a los 3 meses y de 0,00 a los 6 meses postrasplante lo cual indica un grado de acuerdo pobre entre ambas clasificaciones (*Kappa* $< 0,20$). Antes del TH, el 60% de los candidatos prefrágiles (84/141) y el 20% de los frágiles (9/45) causaron una “buena” ICS a sus facultativos responsables. Después del TH, el 93% de los receptores clasificados como prefrágiles mediante el IHF recibieron una ICS “buena”; a los 3 y 6 meses postrasplante el

68% (13/19) y 47% (7/15) de los receptores clasificados como frágiles mediante el IHF recibieron una ICS “buena”. Los resultados de la prueba de Mc Nemar han confirmado que la ICS sobreestima la condición física del paciente pre- y postrasplante siempre y cuando se considere al IHF como el estándar dorado para la evaluación de la fragilidad ($p < 0,001$).

Tabla 25: Concordancia entre las clasificaciones de fragilidad mediante el Índice Hepático de Fragilidad y mediante la Impresión Clínica Subjetiva en el pretrasplante y a los 3 y 6 meses postrasplante.

Clasificación fragilidad				IHF						Concordancia			
				Total		Robustos		Prefrágiles		Frágiles		Kappa*	Valor-p**
				N	%	N	%	N	%	N	%		
ICS	Pretrasplante												
	Total	212	100	26	12	141	67	45	21	0,14	<0,001		
	Buena	115	54	22	10	84	40	9	4				
	Regular	74	35	4	2	50	24	20	9				
	Mala	23	11	0	0	7	3	16	8				
	3 meses postrasplante												
	Total	118	100	21	18	78	66	19	16	0,02	<0,001		
	Buena	106	90	21	18	72	61	13	11				
	Regular	11	9	0	0	6	5	5	4				
	Mala	1	1	0	0	0	0	1	1				

Clasificación fragilidad			IHF								Concordancia	
			Total		Robustos		Prefrágiles		Frágiles		Kappa*	Valor-p**
			N	%	N	%	N	%	N	%		
ICS	6 meses postrasplante											
	Total	140	100	31	22	94	67	15	11	0,00	<0,001	
	Buena	124	89	30	21	87	62	7	5			
	Regular	15	11	1	1	7	5	7	5			
	Mala	1	1	0	0	0	0	1	1			

Leyenda: * Coeficiente *Kappa*; ** Resultados de la prueba de *McNemar* para evaluar la simetría de los casos discordantes

Abreviaciones: IHF, Índice Hepático de Fragilidad; ICS, Impresión Clínica Subjetiva

Fuente: Elaboración propia

IV. DISCUSIÓN

En la última década, ha emergido un nuevo fenotipo del “típico” candidato a TH que consiste en un paciente frágil, más medicado y que asocia con frecuencia comorbilidades metabólicas, posiblemente en relación con el creciente aumento en la prevalencia de las enfermedades relacionadas con la obesidad y con la mayor proporción de candidatos a TH de edad avanzada (entre 60 y 69 años y mayores de 70 años)⁷.

En el ámbito de la hepatología y el TH, la fragilidad física suele evaluarse de forma objetiva mediante el IHF y/o mediante la ICS en base a la evidencia científica procedente de amplios estudios prospectivos multicéntricos norteamericanos que relacionan el fenotipo frágil con resultados adversos tanto antes como después del trasplante^{51,56,62}. Sin embargo, se necesitan estudios bien diseñados que validen la utilidad predictiva de la fragilidad en entornos de TH fuera de los EE. UU. Además, escasa literatura, limitada a cohortes estadounidenses, se ha interesado en investigar la fragilidad postrasplante como un resultado en sí mismo centrado en el paciente⁶⁰. Dado que, en los pacientes con cirrosis, la fragilidad física se ha asociado negativamente con la calidad de vida pero no con la gravedad de la hepatopatía de base⁹⁵, el momento y el grado de recuperación física tras el TH es una cuestión importante a abordar con nuestros pacientes y sus cuidadores antes del trasplante para establecer expectativas sensatas. Además, los datos publicados sugieren que aunque el TH suele conducir a una rápida recuperación de la función metabólica y de síntesis hepática, la mejoría de la fragilidad física

suele retrasarse y ser incompleta^{55,60}. En cualquier caso, también faltan estudios que investiguen la evolución de la fragilidad física después del TH en entornos trasplantadores fuera de los EE. UU.

Este estudio parte de las hipótesis de que al igual que en EE. UU, (i) en España, la fragilidad física evaluada mediante el IHF se asocia a una mayor morbi-mortalidad tanto en lista de espera de TH como postrasplante, (ii) que el IHF pretrasplante predice la mortalidad en lista de espera de TH y la morbi-mortalidad postrasplante mejor que la ICS y (iii) que el estado de fragilidad física pretrasplante mejora después del TH.

Se han analizado un total de 212 pacientes ambulatorios con cirrosis en espera de TH y posteriormente sometidos a TH en 5 centros españoles que se siguieron durante 6 meses (± 2 meses) postrasplante. Sorprendentemente, el resultado principal del estudio es que en nuestro medio el IHF carece de valor predictivo en cuanto a mortalidad/exclusiones en lista de espera de TH incluso tras ajustar por la edad y por la gravedad de la hepatopatía de base, probablemente debido al corto periodo de espera. Sin embargo, la ICS pretrasplante “mala” sí ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de mortalidad en lista de espera de TH. Después del TH, no se ha encontrado asociación entre la fragilidad física pretrasplante (evaluada tanto con el IHF como con la ICS) y la mortalidad postrasplante. Por el contrario, sí que se ha observado un impacto significativo de la fragilidad física en términos de utilización de recursos sanitarios postrasplante: el

IHF pretrasplante se ha asociado con un mayor riesgo de complicaciones postrasplante, tanto tempranas (< 30 días) como tardías (entre 30-90 días) y con una estancia más prolongada en la UCI y en la sala de hospitalización; la ICS pretrasplante “mala” sólo se ha asociado con un mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas en el primer mes tras la cirugía del TH. Dado que la concordancia entre las clasificaciones objetiva y subjetiva fue pobre y que la ICS pretrasplante resultó sobrestimar la función física de los pacientes tanto antes como después del TH, hemos concluido que el IHF pretrasplante predice mejor la morbilidad postrasplante que la ICS. Finalmente, hemos confirmado que la fragilidad física mejora después del TH pero que la recuperación física se produce de manera incompleta para la mayoría de los receptores al menos en los 6 meses siguientes al trasplante.

En primer lugar, el hecho de que **la fragilidad física carezca de impacto respecto a mortalidad/exclusiones en lista de espera de TH** en España, posiblemente se deba al corto periodo en lista de espera de TH y a la baja tasa de estos eventos adversos pretrasplante en comparación con EE.UU, sobre todo desde 2014, coincidiendo con la introducción de los nuevos antivirales de acción directa contra el VHC en nuestro país⁹⁶. En efecto, datos publicados por las respectivas organizaciones nacionales de trasplante muestran que tanto la duración como los resultados en lista de espera son peores en EE. UU que en España. Concretamente, en 2019, mientras que la tasa de pacientes fallecidos y excluidos por contraindicación/empeoramiento en

lista de espera para TH en España fue del 8% y la mediana (RIC) de tiempo en lista de 53 (15-131) días⁵; en EE. UU la tasa de mortalidad/exclusiones pretrasplante fue del 18% y la mediana de tiempo en lista de 5,6 meses (para pacientes con puntuaciones MELD entre 15 y 34)⁹⁷. Además, pese a que en 2020 la irrupción de la pandemia Covid19 aumentó la mediana de tiempo en lista de espera de TH en España un 80% respecto a 2019, ésta siguió siendo significativamente menor al tiempo de espera en las listas estadounidenses (76 días vs 4,2 meses)^{5,98}. En el presente estudio multicéntrico español, sólo 5/212 pacientes (2%) han fallecido o han sido excluidos de lista de espera por estar demasiado enfermos para el TH después de una mediana (RIC) de tiempo en espera de trasplante de sólo 78 (30-153) días. Nuestros datos son concordantes con los de la ONT y confirman tiempos de espera para TH más cortos y mejores resultados pretrasplante que en la cohorte americana FrAILT, en la cual la mortalidad en lista de espera fue del 17% (235/1405) y la mediana (RIC) de seguimiento de 245 (100-498) días⁵¹. Por lo tanto, en nuestra cohorte, el bajo número de eventos adversos pretrasplante debido al corto periodo de espera ha dificultado la posibilidad de encontrar una asociación estadísticamente significativa entre el IHF y la mortalidad en lista de espera de TH (aunque los HR van en la dirección lógica -HR > 1-) e ha impedido la validación del IHF como herramienta pronóstica pretrasplante complementaria a la puntuación MELD.

Por el contrario, hemos confirmado que **el IHF pretrasplante se asocia a una mayor morbilidad, pero no mortalidad en los 6 meses posteriores al TH**. Concretamente, los resultados del análisis univariante han mostrado que cada aumento de 0,1 punto del IHF pretrasplante incrementa la estancia hospitalaria y en UCI/REA en 1,69 ($p=0,007$) y 1,24 ($p<0,001$) días, respectivamente. Además, el IHF también ha demostrado ser útil para predecir la aparición de complicaciones postrasplante tanto precoces ($OR=2,05$; $p=0,002$) como tardías ($OR=1,85$; $p=0,014$) aunque no para discernir entre las complicaciones postquirúrgicas leves de las graves ($OR=1,38$; $p=0,251$). Los resultados han permanecido similares tras el ajuste multivariante por cofactores asociados con la fragilidad en el análisis univariante. Nuestros hallazgos coinciden con los del estudio multicéntrico FrAILT recientemente publicado por *Lai JC et al.* y demuestran una importante asociación entre la fragilidad pretrasplante y la utilización de recursos sanitarios postrasplante pues en ambos trabajos los pacientes “frágiles” (definidos por un $IHF \geq 4.5$) experimentaron estancias hospitalarias y en UCI más prolongadas tras la cirugía del TH además de otros indicadores de gasto sanitario, en comparación con los pacientes no frágiles⁵⁶. Además, los dos estudios concuerdan en que la fragilidad pretrasplante no es útil para predecir la mortalidad postrasplante a corto plazo: en nuestra cohorte española no se ha encontrado asociación entre el IHF pretrasplante y la probabilidad de supervivencia a los 6 meses postrasplante (test log-rank $p=$

0,777); en la cohorte FrAILT, la probabilidad de supervivencia fue significativamente más baja para los pacientes “frágiles” que para los “no frágiles” al cabo de 1, 3 y 5 años (test log-rank $p=0,02$) pero la tasa de fallecimientos durante la hospitalización del trasplante fue similar en los 2 grupos (3,2% vs 1,8%; $p=0,16$).

Pese a que la ICS es un método de evaluación de la fragilidad subjetivo y variable, basado en el ojo clínico de los facultativos, y, por lo tanto, sin ninguna forma de medición estandarizada, éste se sigue empleando en la actualidad en la mayoría de los centros trasplantadores para la toma de decisiones relacionadas con el TH. Por ello, nos ha interesado investigar la capacidad predictiva de la ICS respecto a la mortalidad en lista de espera de TH y la morbi-mortalidad postrasplante y compararla con la del IHF. Previamente, se procedió a analizar la correlación y la concordancia entre las clasificaciones de fragilidad objetiva (basada en el IHF) y subjetiva (basada en la ICS) ya que si se evidenciaba un buen grado de acuerdo entre ambas dicho análisis no sería necesario. Se observó una correlación significativa entre la ICS y el IHF tanto pretrasplante como a los 3 y 6 meses postrasplante ($p < 0,05$ en la prueba Tau-b de Kendall). Sin embargo, asumiendo que las 3 categorías de ambas clasificaciones eran equivalentes (robusto/bueno, prefrágil/regular, frágil/malo) **el grado de concordancia obtenido entre ellas fue pobre (coeficiente *Kappa* $< 0,20$) tanto antes como después del TH**: el porcentaje de acuerdo pretrasplante y a los 3 y 6 meses postrasplante fue de sólo el 42%,

el 24% y el 27%, respectivamente (**Tabla 25**). Además, pretrasplante, 3/5 de los pacientes prefrágiles y 1/5 de los pacientes frágiles fueron clasificados en la categoría de la ICS “buena”; después del TH la proporción de receptores frágiles y prefrágiles clasificados erróneamente en la categoría de la ICS “buena” fue cercano al 70 y 50%, respectivamente. A la vista de estos resultados y considerando al IHF (medible y objetivo) como el estándar dorado para la evaluación de la fragilidad, hemos concluido que **la ICS sobreestima la función física de los pacientes tanto antes como después del TH** ($p < 0,001$ en la prueba de Mc Nemar para el estudio de la simetría de los casos discordantes). Un estudio estadounidense previo ya comparó la ICS y la IHF a partir de los datos de una cohorte FrAILT de 529 pacientes con cirrosis en espera de TH en 1 único centro sometidos a una evaluación de fragilidad pretrasplante con estos dos instrumentos⁶¹. Dicho estudio presentaba ciertas diferencias metodológicas respecto al nuestro: el IHF se analizó únicamente como variable continua (los pacientes no se clasificaron en robustos, prefrágiles ni frágiles) y se establecieron 5 categorías de la ICS a las que se le asignó una puntuación del 0 al 5 (excelente -0-, muy bueno -1-, bueno -2-, regular -3-, malo -4- y, muy malo -5-) para poder así tratarla también como una variable cuantitativa continua y facilitar las comparaciones entre ambas herramientas de fragilidad⁶¹. Los resultados de la cohorte FrAILT mostraron una correlación modesta entre el IHF y la ICS (coeficiente de Spearman 0,38, $p < 0,001$) pero a diferencia de nuestro estudio,

no se proporcionó un índice de concordancia para profundizar un poco más en la asociación de estas variables⁶¹. Así, al analizar la capacidad predictiva de la ICS respecto a los resultados adversos pretrasplante, hemos obtenido, que al igual que en el estudio de Lai et al⁶¹, **la ICS se asocia con un mayor riesgo ajustado de mortalidad en lista de espera de TH**: la velocidad a la que los pacientes mueren/salen de lista de espera se multiplica por 9 si la ICS previa al TH es mala respecto a si es buena o regular (HR 9,35; p=0,015). En el estudio norteamericano, tanto el IHF como la ICS se asociaron de forma significativa e independiente con mortalidad pretrasplante (HR= 2,2 y HR=1,6, respectivamente con $p < 0,01$) siendo la mediana de seguimiento de 11 meses; y la adición del IHF a la ICS mejoró significativamente la predicción de mortalidad respecto a la ICS sola (0,74 vs 0,68; $p= 0,02$)⁶¹. En nuestro caso, puesto que el IHF carece de utilidad predictiva pretrasplante, no hemos realizado ningún análisis comparativo con la ICS a este respecto. En un sistema como el español, con acceso rápido al TH y en el que los pacientes se trasplantan con una hepatopatía relativamente poco grave (con puntuaciones MELD bajas) recomendamos que la ICS, siga empleándose como factor pronóstico complementario al MELD a la hora de decidir la inclusión/exclusión de los pacientes en lista de espera de TH. Además, dado que la tendencia de la ICS es a infraestimar el estado de fragilidad de los candidatos a TH, recomendamos que no sólo la ICS pretrasplante “mala” sino también la “regular” sean tenidas en cuenta a la hora de guiar la toma de decisiones

relacionadas con el TH y de considerar programas de prehabilitación. En cuanto al postrasplante, considerando la tendencia de la ICS a sobreestimar la función física de los pacientes, hemos concluido que **el IHF pretrasplante predice mejor que la ICS la morbilidad y la utilización de recursos sanitarios en los 6 meses siguientes al TH**. Los resultados del análisis multivariante han mostrado que, mientras que la ICS pretrasplante “mala” sólo se asocia significativamente con un mayor riesgo de complicaciones postrasplante tempranas (OR=3,32; p=0,046); cada aumento de 0,1 en el IHF pretrasplante se asocia tanto con un mayor riesgo de complicaciones postrasplante tempranas y tardías como con una mayor duración de la estancia en UCI y en sala de hospitalización (p > 0,05). Al igual que el IHF, la ICS pretrasplante “mala” tampoco ha sido útil para predecir mortalidad postrasplante. Hasta la fecha, no hemos encontrado literatura publicada que estudie la ICS como factor predictor de resultados adversos postrasplante. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de realizar evaluaciones de fragilidad no sólo subjetivas sino también objetivas a todos los pacientes con cirrosis candidatos a TH.

Por último, una vez estudiado el poder pronóstico de la fragilidad física pre y postrasplante (evaluada tanto con el IHF como con la ICS) en el contexto de TH español, nos interesamos en investigar su evolución a lo largo del tiempo. Hemos confirmado que, **en general, la fragilidad mejora después del TH, pero la recuperación física a corto plazo de la mayoría de los receptores se produce de forma sólo parcial**. Así, mientras que la ICS mejora de forma significativa ya desde los 3 meses postrasplante para después alcanzar una meseta a los 6 meses; los cambios en el IHF son más modestos y sólo ocurren a los 6 meses después del TH. En nuestra cohorte española, la mediana de IHF pretrasplante ha sido más elevada que en la cohorte FrAILT (3,9 vs 3,7) que incluyó a 214 receptores de TH en un único centro estadounidense con al menos 1 medición del IHF a los 3,6 y 12 meses postrasplante⁶⁰. Además, en comparación con la cohorte estadounidense, la mejoría en las puntuaciones postrasplante del IHF ha sido más rápida (ha ocurrido a los 6 meses frente a los 12 meses post-TH) y no ha estado precedida de un empeoramiento en el postrasplante precoz⁶⁰. Estas diferencias podrían explicarse por el hecho de que en nuestro estudio los pacientes son más jóvenes (60 vs 62 años), tienen puntuaciones MELD más bajas en el momento del TH (12 vs 15) y la proporción de hepatocarcinoma es mayor (57% vs 45%) lo que sugiere que las cirugías de TH han sido menos complejas y por lo tanto la recuperación postquirúrgica ha sido más rápida y sencilla. Otra explicación adicional para las discrepancias observadas sería que

los receptores de TH españoles podrían haber recibido intervenciones físicas y/o nutricionales que podrían haber mejorado sus mediciones de fragilidad después del TH en comparación con los receptores estadounidenses, pero se desconoce esa información. Ambos estudios han observado que el logro de una función física robusta después del TH (definida por un IHF < 3,2) se produce de forma incompleta, al menos en el corto y medio plazo. En nuestro estudio la proporción de pacientes que alcanzó “la robustez” física al final del seguimiento fue del 20% (seguimiento máximo 6 meses postrasplante) en comparación con el 40% en la cohorte FrAILT (seguimiento máximo de 1 año post-TH). Asimismo, la categoría de fragilidad pretrasplante también se ha asociado con la categoría de fragilidad postrasplante. En el estudio americano, de los 40 receptores que eran robustos a los 12 meses postrasplante, 2/3 ya eran robustos y 1/3 prefrágiles (definidos por un IHF entre 3,2 y 4,4) antes del TH⁶⁰; en nuestro estudio español, de los 31 receptores que eran robustos a los 6 meses postrasplante, cerca de la mitad ya eran robustos o prefrágiles antes del TH (**Tabla 21**). En los análisis univariante y multivariante, el IHF pretrasplante ha resultado ser un potente predictor de una función física robusta después del TH: en ambos estudios cada aumento de 0.1 punto en el IHF pretrasplante se ha asociado con una disminución de la probabilidad de ser robusto de alrededor del 25% a los 3 y a los 6 meses postrasplante ($p \leq 0,0001$)⁶⁰.

Así, una vez comentados los principales resultados del estudio procedemos a ofrecer **información adicional sobre los puntos de corte empleados para el IHF**. Las puntuaciones más altas del IHF indican un mayor grado de fragilidad. Los puntos de corte del IHF para clasificar a los pacientes como “robustos” ($< 3,2$) o “frágiles” ($\geq 4,5$) fueron determinados originariamente en el estudio de Lai et al. de *Hepatology* 2017⁶⁷ y representan los valores del percentil 20 y del percentil 80 del IHF de la amplia cohorte FrAILT que incluye más de 500 pacientes ambulatorios con cirrosis candidatos a TH en un único centro trasplantador estadounidense. Posteriormente, dado que el IHF fue implementándose cada vez más en la práctica clínica (en 2019 se publicaron dos importantes consensos de expertos norteamericanos sobre fragilidad en el ámbito del trasplante de órganos sólidos recomendado el uso del IHF^{7,99}), se aprovechó la ampliación de la cohorte FrAILT a 9 centros trasplantadores de Estados Unidos ($n=1405$), para investigar si los puntos de corte del IHF previamente establecidos, realmente representaban los valores estadísticamente óptimos para definir el mayor riesgo de muerte en pacientes con cirrosis en espera de TH⁵¹. En el estudio publicado en 2020, *Kardashian et al*⁵¹, determinaron que los puntos de corte óptimos del IHF para identificar a los candidatos a TH “frágiles” con mayor riesgo de mortalidad en LE del TH eran 4,4 para predecir la mortalidad a los 3 meses y 4,2 para su predicción a los 6 y 12 meses. Sin embargo, en los sucesivos estudios basados en cohortes FrAILT multicéntricas se siguió

definiendo a los pacientes frágiles a partir de un IHF $\geq 4,5$ ⁵⁶. En nuestro estudio la mayoría de los análisis estadísticos para la determinación de los objetivos tanto primarios como secundarios se han realizado utilizando el IHF como índice continuo por lo que los resultados obtenidos no se han visto influidos por el punto de corte elegido para estadificar el estado de fragilidad de los pacientes. Sin embargo, con el fin de facilitar la interpretación de los resultados desde la perspectiva de los pacientes, el análisis descriptivo se ha realizado clasificando a los pacientes en 3 categorías de fragilidad (“robustos”, “prefrágiles” y frágiles). Finalmente decidimos utilizar 4,5 como criterio para definir “fragilidad”, siguiendo las recomendaciones publicadas en 2019 por el consenso de expertos americanos en fragilidad⁷. Determinar los puntos de corte óptimos en el ámbito español para predecir morbi-mortalidad pre y postrasplante está fuera del alcance de nuestra investigación.

Antes de comentar las implicaciones clínicas de nuestros datos es importante para nosotros reconocer las **limitaciones del presente estudio**. En primer lugar, sólo se han incluido pacientes ambulatorios con una puntuación MELDNa y MELD3.0 mediana de 12 y 13 respectivamente, las cuales son inferiores a las puntuaciones MELDNa/MELD 3.0 de los pacientes en espera de TH de otros muchos estudios o áreas. El hecho de que sólo pacientes ambulatorios hayan sido elegibles para su participación en el estudio probablemente haya favorecido la selección de candidatos con CHC y, por lo tanto, con puntuaciones MELD bajas y un consiguiente bajo riesgo de mortalidad en lista de espera de TH. En efecto, en nuestra cohorte, el 57% de los pacientes tiene un diagnóstico concomitante de CHC en el momento del TH. Así, al igual que ocurre en los estudios norteamericanos sobre el IHF, se desconoce la utilidad de este índice continuo en pacientes con cirrosis hospitalizados y con puntuaciones MELD muy elevadas. La utilidad del IHF es fundamentalmente para pacientes ambulatorios en los que se dispone de una ventana de oportunidad y tiempo para incorporarse en programas de prehabilitación. Segundo, antes del TH sólo hemos tenido en cuenta las evaluaciones del IHF y de la ICS más cercanas a la fecha del trasplante. Pese a que el estado de fragilidad podría haber cambiado entre la evaluación de la fragilidad y el día del trasplante, la mediana (RIC) de tiempo entre la evaluación de la fragilidad y el TH ha sido de solo 41 (14-99) días y no se han observado diferencias estadísticamente

significativas entre la fecha del trasplante y la medida de la fragilidad por categorías de pacientes de ambas clasificaciones ($p > 0,05$). Además, los pacientes con una determinación del IHF o de la ICS obtenida más de 8 meses antes del TH (desviación de protocolo debida a la pandemia Covid19) han sido excluidos ($n=10$). Así, en general, no creemos que los posibles cambios en el estado de fragilidad durante la estancia en lista de espera de TH puedan haber provocado un sesgo sustancial en nuestros resultados. Tercero, después del TH, no todos los pacientes han tenido una evaluación ambulatoria de la fragilidad en todos los momentos, pero el porcentaje de pacientes con una determinación del IHF y de la ICS a los 3 y 6 meses es superior al 65% en ambos casos y, no se han observado diferencias estadísticamente significativas por categorías de fragilidad (de ambas clasificaciones) en cuanto al número de evaluaciones postrasplante ($p > 0,05$) reduciendo así, la posibilidad de sesgos. Cuarto, las 3 categorías de las clasificaciones de fragilidad subjetiva y objetiva se han considerado como equivalentes (buena/robusto; regular/prefrágil, mala/frágil) de forma deliberada, para facilitar la comparación entre ellas. En el estudio de *Lai et al.* en el que se comparó el IHF con la ICS, ambas herramientas de fragilidad se analizaron como variables cuantitativas y no categóricas como en nuestro caso⁶². Además, la pregunta empleada para la evaluación del estado de salud global estándar tenía 5 respuestas posibles (excelente, muy buena, buena, regular, mala y muy mala) y fue la utilizada en el *National*

*Health Interview study*¹⁰⁰, un amplio estudio poblacional con más de 700000 participantes publicado en 1999 que investigada la relación entre el estado de salud auto percibido y la mortalidad en diferentes grupos étnicos americanos; no 3 opciones de respuesta (buena, regular y mala) como en nuestro estudio. Pese a que no existe una forma estandarizada para medir la ICS, nuestros datos sobre la concordancia entre las clasificaciones objetiva y subjetiva deben tomarse con cautela. Quinto, de los 212 candidatos a TH inicialmente incluidos en nuestro estudio multicéntrico, sólo hemos analizado los datos de los 180 pacientes que finalmente fueron sometidos a TH a la hora de estudiar tanto el valor predictivo de la fragilidad postrasplante como la evolución de la fragilidad después del TH. De los 32 pacientes (15%) que en el momento de la finalización del estudio no se habían trasplantado, 15 (7%) seguían incluidos y activos en lista de espera de TH, 5 (2%) habían sido excluidos de lista por haber fallecido o estar demasiado enfermos para el trasplante y los 12 (6%) pacientes restantes habían sido sacados de lista por algún otro motivo (3 pacientes por mejoría, 8 por progresión tumoral y 1 por trombosis portal que impedía técnicamente el TH). Las características basales de estos pacientes no analizados difieren discretamente de los de la totalidad de receptores de TH: el porcentaje de pacientes frágiles y las mediciones del IHF pretrasplante son más elevadas (34% vs 19% y 4,1 vs 3,9, respectivamente), los pacientes son más mayores (61 vs 60 años), la proporción de mujeres es superior (31% vs 17%) y la

proporción de CHC menor (47% vs 59%) -**Tabla 15**-. El número de pacientes perdidos es bajo, pero dado que su estado de fragilidad parece peor que el de la totalidad de la cohorte, nuestras conclusiones respecto a la utilidad predictiva del IHF y a los cambios de la fragilidad después del TH podrían estar subestimados y, por lo tanto, las implicaciones clínicas de nuestros resultados en cuanto al cuidado de los candidatos y receptores de TH podrían ser incluso más relevantes. Por último, sólo se han incluido a pacientes con cirrosis en lista de espera de TH en centros terciarios altamente especializados en el cuidado de este tipo de enfermos por lo que nuestros resultados no pueden generalizarse a la población general de pacientes con cirrosis.

A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio tiene importantes **implicaciones clínicas** pues es el primero en evaluar el valor predictivo y los cambios de la fragilidad física mediante la determinación ambulatoria del IHF y de la ICS antes y después del TH en el ámbito europeo. Nuestro trabajo recoge el testigo lanzado por las Sociedades Americanas de Trasplantes y Enfermedades Hepáticas de evaluar la fragilidad física en pacientes ambulatorios con cirrosis candidatos a TH en contextos distintos al estadounidense. Los datos de nuestro amplio estudio prospectivo y multicéntrico muestran que, a diferencia de la ICS, el impacto del IHF en la mortalidad pretrasplante depende del tiempo en lista de espera y, por lo tanto, en un entorno con tiempos de espera cortos, la evaluación subjetiva de la fragilidad debe seguir utilizándose como factor pronóstico complementario

a la puntuación MELD, pero nunca debe ser el único motivo para denegarle el TH a un paciente. Además, la fragilidad física pretrasplante tiene un impacto en cuanto a utilización de recursos sanitarios postrasplante y predice el estado de fragilidad tras el TH. Así, para la predicción de morbilidad y de recuperación física postrasplante, el IHF pretrasplante es más preciso que la ICS, la cual tiende a sobrestimar la función física de los pacientes, y pone de manifiesto la utilidad también en el pretrasplante de los métodos de evaluación de fragilidad objetivos. En definitiva, nuestros hallazgos ofrecen la oportunidad de mejorar el cuidado de nuestros pacientes de 2 maneras:

1. *Informando*: Estos datos permiten a los médicos ampliar la conversación con los pacientes y sus cuidadores sobre qué esperar después del TH más allá de la simple supervivencia, al incorporar aspectos sobre la función física, la cual está centrada en el paciente y es potencialmente modificable. En concreto, podemos ofrecer expectativas razonables respecto a la duración de la estancia hospitalaria y al momento y grado de recuperación física después del TH. Los candidatos a TH “frágiles” deben saber que en comparación con los pacientes “no frágiles” es probable que tengan más complicaciones postrasplante (aunque no necesariamente más graves) y que su estancia tanto en UCI como en planta sea más prolongada. Además, la probabilidad de los pacientes “frágiles” de alcanzar una función física robusta en los 6 meses siguientes al TH es escasa, aunque sí que pueden esperar una cierta mejoría de su función física. Los candidatos a TH “pre-

frágiles” son los que más pueden mejorar, ya que casi un 20% puede llegar a ser “robustos” a los 6 meses postrasplante. Los pacientes “robustos” pretrasplante, tradicionalmente considerados como excelentes candidatos a cirugía deben estar informados de que, aunque la mayoría mantiene esa buena situación funcional previa al TH, más de una cuarta parte de los sujetos experimenta un empeoramiento de su condición física 6 meses después de la intervención.

2. *Interviniendo*: Tal y como hemos explicado en el punto anterior, independientemente del estado de fragilidad pretrasplante, los facultativos deben mantener una actitud vigilante respecto al estado de fragilidad de los candidatos y receptores de TH, y considerar la necesidad de intervenciones nutricionales o de ejercicio para todos ellos. Una de las ventajas de utilizar el IHF como herramienta de evaluación de la fragilidad física antes y después del TH, es que, al estar basado en 3 pruebas de rendimiento físico, los programas de pre- y rehabilitación podrían enfocarse en los déficits particulares de cada individuo (por ejemplo: fuerza de agarre débil -como indicador de sarcopenia-; lentitud a la hora de levantarse y sentarse 5 veces de una silla sin apoyo- como indicador de la fuerza de las extremidades inferiores-; o alteración del equilibrio -como indicador de la función neuromotora). Además, la intensidad de la intervención también podría adaptarse al estado de fragilidad: mientras que un paciente robusto podría necesitar solamente una sesión en la que se le proporcionaran estrategias para prevenir el

deterioro funcional, un paciente frágil podría requerir sesiones estructuradas de fisioterapia e intervenciones nutricionales intensivas con el objetivo de revertirlo.

Finalmente, nuestros datos ponen de manifiesto la necesidad de considerar a la fragilidad física como un signo vital más y de evaluarla tanto de forma subjetiva como objetiva de forma sistemática y rutinaria durante las visitas médicas ambulatorias. Este trabajo sienta las bases para el inicio de estudios prospectivos que evalúen el beneficio de aplicar estrategias dirigidas a pre y/o rehabilitación en contextos donde los tiempos de espera para TH no son tan largos como los descritos en los estudios estadounidenses previos.

V. CONCLUSIONES FINALES

1. En España, donde el tiempo de espera para trasplante hepático es corto, el Índice Hepático de Fragilidad no predice de forma independiente el riesgo de mortalidad/exclusiones en lista de espera de trasplante en pacientes ambulatorios con cirrosis.

2. El Índice Hepático de Fragilidad pretrasplante tampoco predice una mayor mortalidad en los 6 meses siguientes al trasplante hepático coincidiendo en este caso con la literatura previamente publicada.

3. El Índice Hepático de Fragilidad pretrasplante sí se confirma como factor predictor de morbilidad y utilización de recursos sanitarios (mayor riesgo de complicaciones y estancia hospitalaria más prolongada) en los 6 meses posteriores al trasplante hepático.

4. El grado de concordancia entre las clasificaciones de la fragilidad basadas en el Índice Hepático de Fragilidad (objetivo) y en la Impresión Clínica Subjetiva es pobre siendo la tendencia de la Impresión Clínica Subjetiva a sobreestimar la función física de los pacientes tanto antes como después del trasplante hepático.

5. A diferencia del Índice Hepático de Fragilidad, la Impresión Clínica Subjetiva pretrasplante, sí predice un mayor riesgo ajustado de mortalidad en lista de espera de trasplante hepático en un entorno como el nuestro con periodos de espera cortos.

6. Al igual que el Índice Hepático de Fragilidad, la Impresión Clínica Subjetiva pretrasplante no ha sido útil para predecir mortalidad postrasplante a corto plazo.

7. El Índice Hepático de Fragilidad pretrasplante predice mejor que la Impresión Clínica Subjetiva la morbilidad y la utilización de recursos sanitarios en los 6 meses siguientes al trasplante hepático.

8. En general la fragilidad física mejora después del trasplante hepático, pero el Índice Hepático de Fragilidad es más preciso que la Impresión Clínica Subjetiva a la hora de predecir la recuperación física postrasplante.

9. La recuperación física postrasplante se produce de manera incompleta para la mayoría de los pacientes siendo la proporción de receptores que alcanza una condición física robusta en los 6 meses siguientes al trasplante, de tan sólo el 20%.

10. En el pretrasplante, recomendamos que todos los candidatos a trasplante hepático sean sometidos a evaluaciones periódicas de la fragilidad física tanto mediante el Índice Hepático de Fragilidad como mediante la Impresión Clínica Subjetiva con el fin de guiar la toma de decisiones relacionadas con el trasplante y de considerar programas de rehabilitación, pero nunca deben de ser el único motivo para denegarle el trasplante hepático a un paciente.

11. En el postrasplante, independientemente de la condición física de los receptores antes del trasplante hepático, los facultativos deben mantener una actitud vigilante respecto a

su estado de fragilidad y considerar la necesidad de intervenciones nutricionales o de ejercicio para todos ellos.

12. Se necesitan estudios prospectivos que investiguen el beneficio de programas de pre- y re-habilitación en contextos de trasplante hepático con tiempos de espera cortos, como en España

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(8):2150-2166. doi:10.1016/j.cgh.2023.04.005
2. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transplant.* 2004;10(1):7-15. doi:10.1002/lt.20024
3. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* Published online 2001. doi:10.1053/jhep.2001.22172
4. Tejedor M, Selzner N, Berenguer M. Are MELD and MELDNa Still Reliable Tools to Predict Mortality on the Liver Transplant Waiting List? *Transplantation.* 2022;106(11):2122-2136. doi:10.1097/TP.0000000000004163

5. Organización Nacional de Trasplantes. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Actividad De Donación Y Trasplante Hepático España 2021. Disponible online en: <http://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Actividad-de-Donacion-y-Trasplante-Hepatico-en-Espana-2021.pdf>. Última consulta el 30 de agosto de 2023.
6. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1887-1895.e4. doi:10.1053/J.GASTRO.2021.08.050
7. Lai JC, Sonnenday CJ, Tapper EB, et al. Frailty in liver transplantation: An expert opinion statement from the American Society of Transplantation Liver and Intestinal Community of Practice. In: *American Journal of Transplantation*. Vol 19. Blackwell Publishing Ltd; 2019:1896-1906. doi:10.1111/ajt.15392
8. Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C, et al. A North American Expert Opinion Statement on Sarcopenia in Liver Transplantation. *Hepatology*. 2019;70(5):1816-1829. doi:10.1002/hep.30828
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. Published online 2001. doi:10.1093/gerona/56.3.m146

10. Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Hayssen H, Covinsky K. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant*. Published online 2014. doi:10.1111/ajt.12762
11. Lai JC, Tandon P, Bernal W, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(3):1611-1644. doi:10.1002/HEP.32049
12. Tandon P, Ney M, Irwin I, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl*. 2012;18(10):1209-1216. doi:10.1002/LT.23495
13. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2017;23(5):625-633. doi:10.1002/LT.24750
14. Lai JC, Rahimi RS, Verna EC, et al. Frailty Associated With Waitlist Mortality Independent of Ascites and Hepatic Encephalopathy in a Multicenter Study. *Gastroenterology*. Published online 2019. doi:10.1053/j.gastro.2019.01.028

15. Tandon P, Tangri N, Thomas L, et al. A Rapid Bedside Screen to Predict Unplanned Hospitalization and Death in Outpatients with Cirrhosis: A Prospective Evaluation of the Clinical Frailty Scale. *Am J Gastroenterol*. Published online 2016. doi:10.1038/ajg.2016.303
16. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, Piatkowski G, Lai M. Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. Published online 2015. doi:10.1002/hep.27830
17. Tandon P, Reddy KR, O'Leary JG, et al. A Karnofsky performance status-based score predicts death after hospital discharge in patients with cirrhosis. *Hepatology*. Published online 2017. doi:10.1002/hep.28900
18. Dimartini A, Cruz RJ, Dew MA, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transplant*. Published online 2013. doi:10.1002/lt.23724
19. Welch N, Dasarathy J, Runkana A, et al. Continued muscle loss increases mortality in cirrhosis- impact of etiology of liver disease. *Liver Int*. 2020;40(5):1178. doi:10.1111/LIV.14358

20. Thapaliya S, Runkana A, McMullen MR, et al. Alcohol-induced autophagy contributes to loss in skeletal muscle mass. *Autophagy*. 2014;10(4):677-690. doi:10.4161/AUTO.27918
21. Bousquet-Dubouch MP, Nguen S, Bouyssié D, et al. Chronic ethanol feeding affects proteasome-interacting proteins. *Proteomics*. 2009;9(13):3609-3622. doi:10.1002/PMIC.200800959
22. Lang CH, Frost RA, Svanberg E, Vary TC. IGF-I/IGFBP-3 ameliorates alterations in protein synthesis, eIF4E availability, and myostatin in alcohol-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286(6). doi:10.1152/AJPENDO.00554.2003
23. Bhanji RA, Narayanan P, Allen AM, Malhi H, Watt KD. Sarcopenia in hiding: The risk and consequence of underestimating muscle dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2017;66(6):2055-2065. doi:10.1002/HEP.29420
24. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):64-77. doi:10.1111/APT.15571

25. Eslamparast T, Montano-Loza AJ, Raman M, Tandon P. Sarcopenic obesity in cirrhosis-The confluence of 2 prognostic titans. *Liver Int.* 2018;38(10):1706-1717. doi:10.1111/LIV.13876
26. Maillette de Buy Wenniger L, Beuers U. Bile salts and cholestasis. *Dig Liver Dis.* 2010;42(6):409-418. doi:10.1016/J.DLD.2010.03.015
27. Holick MF. Vitamin D Deficiency. <https://doi.org/101056/NEJMra070553>. 2007;357(3):266-281. doi:10.1056/NEJMRA070553
28. Nishikawa H, Enomoto H, Yoh K, et al. Serum Zinc Concentration and Sarcopenia: A Close Linkage in Chronic Liver Diseases. *J Clin Med.* 2019;8(3). doi:10.3390/JCM8030336
29. Nishikawa H, Yoh K, Enomoto H, et al. Serum Zinc Level Is Associated with Frailty in Chronic Liver Diseases. *J Clin Med.* 2020;9(5). doi:10.3390/JCM9051570
30. ROCCHI E, BORELLA P, BORGHI A, et al. Zinc and magnesium in liver cirrhosis. *Eur J Clin Invest.* 1994;24(3):149-155. doi:10.1111/J.1365-2362.1994.TB00980.X

31. Aagaard NK, Andersen H, Vilstrup H, Clausen T, Jakobsen J, Dørup I. Decreased muscle strength and contents of Mg and Na,K-pumps in chronic alcoholics occur independently of liver cirrhosis. *J Intern Med.* 2003;253(3):359-366. doi:10.1046/J.1365-2796.2003.01100.X
32. Orman ES, Roberts A, Ghabril M, et al. Trends in Characteristics, Mortality, and Other Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Cirrhosis. *JAMA Netw open.* 2019;2(6). doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.6412
33. Welch N, Attaway A, Bellar A, et al. Compound Sarcopenia in Hospitalized Patients with Cirrhosis Worsens Outcomes with Increasing Age. Published online 2021. doi:10.3390/nu13020659
34. Dunn MA, Josbeno DA, Schmotzer AR, et al. The gap between clinically assessed physical performance and objective physical activity in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2016;22(10):1324-1332. doi:10.1002/LT.24506
35. Román E, Torrades MT, Nadal MJ, et al. Randomized pilot study: Effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2014;59(8):1966-1975. doi:10.1007/s10620-014-3086-6

36. Román E, García-Galcerán C, Torrades T, et al. Effects of an exercise programme on functional capacity, body composition and risk of falls in patients with cirrhosis: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2016;11(3):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0151652
37. Zenith L, Meena N, Ramadi A, et al. Eight Weeks of Exercise Training Increases Aerobic Capacity and Muscle Mass and Reduces Fatigue in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1920-1926.e2. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.016
38. Kruger C, McNeely ML, Bailey RJ, et al. Home Exercise Training Improves Exercise Capacity in Cirrhosis Patients: Role of Exercise Adherence. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-10. doi:10.1038/s41598-017-18320-y
39. Hiraoka A, Michitaka K, Kiguchi D, et al. Efficacy of branched-chain amino acid supplementation and walking exercise for preventing sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(12):1416-1423. doi:10.1097/MEG.0000000000000986
40. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, et al. Sarcopenic obesity and myosteatorsis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(2):126. doi:10.1002/JCSM.12039

41. Haugen CE, McAdams-Demarco M, Verna EC, et al. Association Between Liver Transplant Wait-list Mortality and Frailty Based on Body Mass Index. *JAMA Surg.* 2019;154(12):1103-1109. doi:10.1001/JAMASURG.2019.2845
42. Moctezuma-Velázquez C, Low G, Mourtzakis M, et al. Association between Low Testosterone Levels and Sarcopenia in Cirrhosis: A Cross-sectional Study. *Ann Hepatol.* 2018;17(4):615-623. doi:10.5604/01.3001.0012.0930
43. Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, Angus PW, Gow PJ. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial. *J Hepatol.* Published online 2016. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.007
44. Bittermann T, Dwinnells K, Chadha S, Wolf MS, Olthoff KM, Serper M. Low Health Literacy Is Associated With Frailty and Reduced Likelihood of Liver Transplant Listing: A Prospective Cohort Study. *Liver Transpl.* 2020;26(11):1409-1421. doi:10.1002/LT.25830

45. Golovaty I, Tien PC, Price JC, Sheira L, Seligman H, Weiser SD. Food Insecurity May Be an Independent Risk Factor Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease among Low-Income Adults in the United States. *J Nutr.* 2020;150(1):91-98. doi:10.1093/JN/NXZ212
46. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1646-1653. doi:10.1038/AJG.2011.157
47. Lai JC. Editorial: Advancing Adoption of Frailty to Improve the Care of Patients with Cirrhosis: Time for a Consensus on a Frailty Index. *Am J Gastroenterol.* Published online 2016. doi:10.1038/ajg.2016.485
48. Carey EJ, Steidley DE, Aqel BA, et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transplant.* Published online 2010. doi:10.1002/lt.22167
49. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, et al. Inclusion of sarcopenia within MELD (MELD-Sarcopenia) and the prediction of mortality in patients with cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* Published online 2015. doi:10.1038/ctg.2015.31

50. Orman ES, Ghabril M, Chalasani N. Poor Performance Status Is Associated With Increased Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Published online 2016. doi:10.1016/j.cgh.2016.03.036
51. Kardashian A, Ge J, McCulloch CE, et al. Identifying an Optimal Liver Frailty Index Cutoff to Predict Waitlist Mortality in Liver Transplant Candidates. *Hepatology*. Published online June 3, 2020. doi:10.1002/hep.31406
52. Cox-Flaherty K, Moutchia J, Krowka MJ, et al. Six-Minute walk distance predicts outcomes in liver transplant candidates. *Liver Transplant*. 2023; Publish Ah(December 2022):521-530. doi:10.1097/lt.0000000000000071
53. Praktiknjo M, Clees C, Pigliacelli A, et al. Sarcopenia is associated with development of acute-on-chronic liver failure in decompensated liver cirrhosis receiving transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Transl Gastroenterol*. Published online 2019. doi:10.14309/ctg.0000000000000025
54. Shah S, Goldberg DS, Kaplan DE, Sundaram V, Taddei TH, Mahmud N. Patient Frailty is Independently Associated with the Risk of Acute on Chronic Liver Failure Hospitalization. *Liver Transplant*. Published online 2020:0-3. doi:10.1002/lt.25896

55. Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Savva Y. Karnofsky performance status before and after liver transplantation predicts graft and patient survival. *J Hepatol.* 2018;69(4):818-825. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.025
56. Lai JC, Shui AM, Duarte-Rojo A, et al. Frailty, mortality, and health care utilization after liver transplantation: From the Multicenter Functional Assessment in Liver Transplantation (FrAILT) Study. *Hepatology.* 2022;75(6):1471-1479. doi:10.1002/HEP.32268
57. Lee CS, Cron DC, Terjimanian MN, et al. Dorsal muscle group area and surgical outcomes in liver transplantation. *Clin Transplant.* Published online 2014. doi:10.1111/ctr.12422
58. Valero V, Amini N, Spolverato G, et al. Sarcopenia Adversely Impacts Postoperative Complications Following Resection or Transplantation in Patients with Primary Liver Tumors. *J Gastrointest Surg.* Published online 2015. doi:10.1007/s11605-014-2680-4
59. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE, et al. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transplant.* Published online 2014. doi:10.1002/lt.23863

60. Lai JC, Segev DL, McCulloch CE, Covinsky KE, Dodge JL, Feng S. Physical frailty after liver transplantation. *Am J Transplant.* Published online 2018. doi:10.1111/ajt.14675
61. Lai JC, Covinsky KE, McCulloch CE, Feng S. The liver frailty index improves mortality prediction of the subjective clinician assessment in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* Published online 2018. doi:10.1038/ajg.2017.443
62. Lai JC, Covinsky KE, Hayssen H, et al. Clinician assessments of health status predict mortality in patients with end-stage liver disease awaiting liver transplantation. *Liver Int.* 2015;35(9):2167-2173. doi:10.1111/liv.12792
63. Ebadi M, Wang CW, Lai JC, et al. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* Published online 2018. doi:10.1002/jcsm.12349
64. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant.* 2017;23(5):625-633. doi:10.1002/lt.24750

65. Golse N, Bucur PO, Ciacio O, et al. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transplant.* 2017;23(2):143-154. doi:10.1002/lt.24671
66. Lai JC, Volk ML, Strasburg D, Alexander N. Performance-Based Measures Associate with Frailty in Patients with End-Stage Liver Disease. *Transplantation.* Published online 2016. doi:10.1097/TP.0000000000001433
67. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* Published online 2017. doi:10.1002/hep.29219
68. Gilbert T, Neuburger J, Kraindler J, et al. Development and validation of a Hospital Frailty Risk Score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records: an observational study. *Lancet.* 2018;391(10132):1775-1782. doi:10.1016/S0140-6736(18)30668-8
69. Lai JC, Ganger DR, Volk ML, et al. Association of Frailty and Sex with Wait List Mortality in Liver Transplant Candidates in the Multicenter Functional Assessment in Liver Transplantation (FrAILT) Study. *JAMA Surg.* 2021;156(3):256-262. doi:10.1001/jamasurg.2020.5674

70. Lai JC, Dodge JL, Kappus MR, et al. Changes in frailty are associated with waitlist mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2020;73(3):575-581. doi:10.1016/J.JHEP.2020.03.029
71. Skladany L, Drotarova Z, Vnencakova J, Jancekova D, Molcan P, Koller T. Applicability and prognostic value of frailty assessment tools among hospitalized patients with advanced chronic liver disease. *Croat Med J.* 2021;62(1):8. doi:10.3325/CMJ.2021.62.8
72. Skladany L, Molcan P, Vnencakova J, et al. Frailty in Nonalcoholic Fatty Liver Cirrhosis: A Comparison with Alcoholic Cirrhosis, Risk Patterns, and Impact on Prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/5576531
73. Lai JC, Gougol A, Bloomer PM, Reddy KR. Inpatient Frailty Assessment Is Feasible and Predicts Nonhome Discharge and Mortality in Decompensated Cirrhosis. 2022;27(12):1711-1722. doi:10.1002/lt.26100.Inpatient
74. Norman K, Kirchner H, Lochs H, Pirlich M. Malnutrition affects quality of life in gastroenterology patients. *World J Gastroenterol.* Published online 2006. doi:10.3748/wjg.v12.i21.3380

75. Álvares-Da-Silva MR, Reverbel Da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*. Published online 2005. doi:10.1016/j.nut.2004.02.002
76. Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol Int*. Published online 2018. doi:10.1007/s12072-018-9875-9
77. van Vugt JLA, Levolger S, de Bruin RWF, van Rosmalen J, Metselaar HJ, IJzermans JNM. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography–Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. *Am J Transplant*. Published online 2016. doi:10.1111/ajt.13732
78. Tandon P, Mourtzakis M, Low G, et al. Comparing the Variability Between Measurements for Sarcopenia Using Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography Imaging. *Am J Transplant*. Published online 2016. doi:10.1111/ajt.13832

79. Laleman W, Claria J, Van Der Merwe S, Moreau R, Trebicka J. Systemic Inflammation and Acute-on-Chronic Liver Failure: Too Much, Not Enough. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018(Figure 1). doi:10.1155/2018/1027152
80. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* Published online 2003. doi:10.1053/gast.2003.50016
81. Brown RS, Lake JR. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant.* Published online 2005. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00769.x
82. Habib S, Berk B, Chang CCH, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transplant.* Published online 2006. doi:10.1002/lt.20721
83. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margáin A, Montaña-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 Transplant.* Published online 2018. doi:10.1002/lt.24958

84. Tandon P, Ismond KP, Riess K, et al. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. *J Hepatol*. Published online 2018. doi:10.1016/j.jhep.2018.06.017
85. Williams AM, Waits S, Englesbe MJ. The Importance of Prehabilitation in Liver Transplantation. *Curr Transplant Reports*. 2015;2(4):312-315. doi:10.1007/s40472-015-0080-7
86. Volk ML, Sonnenday C. Patient-centered liver transplantation. *Clin Liver Dis*. Published online 2016. doi:10.1002/cld.564
87. Moya-Nájera D, Moya-Herraiz Á, Compte-Torrero L, et al. Combined resistance and endurance training at a moderate-to-high intensity improves physical condition and quality of life in liver transplant patients. *Liver Transplant*. 2017;23(10):1273-1281. doi:10.1002/lt.24827
88. Morkane CM, Kearney O, Bruce DA, Melikian CN, Martin DS. An outpatient hospital-based exercise training program for patients with cirrhotic liver disease awaiting transplantation: A feasibility trial. *Transplantation*. Published online 2019:97-103. doi:10.1097/TP.0000000000002803

89. Debette-Gratien M, Tabouret T, Antonini MT, et al. Personalized adapted physical activity before liver transplantation: Acceptability and results. *Transplantation*. 2015;99(1):145-150. doi:10.1097/TP.0000000000000245
90. Macías-Rodríguez RU, Ilarraza-Lomelí H, Ruiz-Margáin A, et al. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Induced by Physical Exercise in Cirrhosis: Results of a Pilot Randomized Open Clinical Trial. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(7):e180. doi:10.1038/ctg.2016.38
91. Waits SA, Englesbe MJ. Making Progress Toward Frailty Remediation in End-Stage Liver Disease. *Transplantation*. Published online 2016. doi:10.1097/TP.00000000000001473
92. Ohara M, Ogawa K, Suda G, et al. L-Carnitine Suppresses Loss of Skeletal Muscle Mass in Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatol Commun*. Published online 2018. doi:10.1002/hep4.1207
93. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of Surgical Complications. 2004;240(2):205-213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

94. Szabo G, Kamath PS, Shah VH, Liver A. Alcohol-Related Liver Disease : Areas of Consensus , Unmet Needs and Opportunities for Further Study Diagnosis and Disease. 2019;0(0):1-13. doi:10.1002/hep.30369
95. Derck JE, Thelen AE, Cron DC, et al. Quality of life in liver transplant candidates: Frailty is a better indicator than severity of liver disease. *Transplantation*. Published online 2015. doi:10.1097/TP.0000000000000593
96. Sáez-González E, Vinaixa C, San Juan F, et al. Impact of hepatitis C virus (HCV) antiviral treatment on the need for liver transplantation (LT). *Liver Int*. 2018;38(6):1022-1027. doi:10.1111/liv.13618
97. Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2021;21(S2):208-315. doi:10.1111/ajt.16494
98. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2022;22(S2):204-309. doi:10.1111/ajt.16978
99. Kobashigawa J, Dadhania D, Bhorade S, et al. Report from the American Society of Transplantation on frailty in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. Published online 2019. doi:10.1111/ajt.15198

100. McGee DL, Liao Y, Cao G, Cooper RS. Self-reported health status and mortality in a multiethnic US cohort. *Am J Epidemiol.* 1999;149(1):41-46. doi:10.1093/OXFORDJOURNALS.AJE.A009725