



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Evaluación del paciente con cirrosis hepática descompensada: más allá de la función hepática

Assessment of the patient with liver decompensated cirrhosis: beyond liver function

Autora:

Carmen Yagüe Caballero

Directores:

Javier Fuentes Olmo

Diego Casas Deza

MÁSTER EN INTRODUCCIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

FACULTAD DE MEDICINA

Curso académico 2021-2022

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	6
CIRROSIS HEPÁTICA	6
FRAGILIDAD	7
MALNUTRICIÓN	9
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	13
SITUACIÓN ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	16
HIPÓTESIS	17
OBJETIVOS	17
OBJETIVO PRINCIPAL.....	17
OBJETIVOS SECUNDARIOS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
DISEÑO DEL ESTUDIO	18
POBLACIÓN Y ENTORNO DEL ESTUDIO	18
VARIABLES.....	18
DESARROLLO DEL ESTUDIO	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
CRONOGRAMA	22
ASPECTOS ÉTICOS.....	22
RESULTADOS	24
ANÁLISIS DESCRIPTIVO	24
<i>Variables demográficas y clínicas basales</i>	24
<i>Valoración integral del paciente cirrótico</i>	25
<i>Eventos durante y tras el ingreso</i>	29
ANÁLISIS INFERENCIAL.....	29
<i>Encefalopatía mínima</i>	29
<i>Fragilidad</i>	31
<i>Malnutrición según el RFH-NPT</i>	33
<i>Malnutrición según MNA-SF</i>	35
<i>Análisis combinado de fragilidad y encefalopatía mínima</i>	36
<i>Análisis combinado de fragilidad y malnutrición según el RFH-NPT</i>	37
<i>Análisis encefalopatía mínima, fragilidad y malnutrición (RFH-NPT)</i>	38
<i>Análisis de fragilidad, encefalopatía hepática mínima y malnutrición (MNA-Sf)</i>	40
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIONES	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
ANEXOS	52
1. DICTAMEN CEICA	52
2. CONSENTIMIENTO INFORMADO	52
3. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	52
4. PLANTILLA PHÉS PARA EL PACIENTE	52
5. PLANTILLA PHÉS PARA EL INVESTIGADOR	52
6. PLANTILLA LFI PARA EL INVESTIGADOR.....	52
7. PLANTILLA MNA-SF PARA EL INVESTIGADOR	52
8. PLANTILLA RFH-NPT PARA EL INVESTIGADOR	52

RESUMEN

Introducción: La cirrosis hepática es el estadio final al que conducen algunas enfermedades hepáticas. La malnutrición, la encefalopatía hepática mínima y la fragilidad son complicaciones estrechamente relacionadas entre sí, muy prevalentes en los pacientes con cirrosis hepática y que frecuentemente aparecen simultáneamente. Sin embargo, actualmente no se dispone de herramientas globalmente validadas para su diagnóstico en esta población. En estudios realizados en pacientes ambulatorios y en lista de trasplante hepático, la presencia de malnutrición, fragilidad y encefalopatía mínima ha demostrado importante capacidad pronóstica en la progresión de la enfermedad, pero son escasos los estudios en el paciente hospitalizado. El objetivo del presente estudio es realizar una valoración integral de los pacientes con cirrosis descompensada que requieren ingreso y evaluar la relación del estado basal al ingreso con su evolución y el desarrollo de complicaciones durante el ingreso y en los meses posteriores.

Material y métodos: Estudio unicéntrico, observacional, longitudinal, prospectivo, no intervencionista, realizado en la unidad de hospitalización del servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet. Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaban por cirrosis hepática descompensada. En las primeras 48 horas de ingreso se realizaba a todos los pacientes los tests *Liver Frailty Index* para valorar la fragilidad, *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES) para evaluar la encefalopatía mínima y para cribado nutricional se utilizaron el *Royal Free Hospital Nutritional Prioritizing Tool* (RFH-NPT) y *Minimal Nutritional Assessment* (MNA-Sf). Posteriormente se han evaluado las complicaciones hospitalarias, la estancia, la tasa de exitus y la tasa y tiempo de reingreso.

Resultados: Se reclutaron 20 pacientes. El 65% tenían datos de fragilidad, el 75% encefalopatía hepática mínima y el 75% riesgo elevado de malnutrición según el RFH-NPT, frente a un 25% según el MNA-SF. El 40% de los pacientes presentaron al ingreso las tres condiciones. La presencia de encefalopatía mínima y fragilidad tanto de manera aislada como combinada predispone al desarrollo de encefalopatía abierta durante el ingreso ($p = 0.017$). El cribado positivo de malnutrición según el MNA se asocia a ingresos más prolongados ($p = 0.017$). Los pacientes frágiles y con encefalopatía mínima tuvieron tendencia a presentar ingresos más largos ($p = 0.071$) y mayor número de infecciones graves ($p = 0.085$). Los pacientes frágiles y con datos de malnutrición según el RFH-NPT tuvieron mayor mortalidad ($p = 0.038$). La presencia al ingreso de las tres variables analizadas se asoció con mayor riesgo de desarrollo de encefalopatía abierta ($p = 0.028$) y descompensación edematoascítica ($p = 0.028$) durante el ingreso, así como con ingreso más prolongado ($p = 0.041$) y mayor mortalidad ($p = 0.021$).

Conclusiones: La presencia de fragilidad, encefalopatía hepática mínima y malnutrición al ingreso tiene importantes implicaciones pronósticas, prediciendo mayor riesgo de

descompensación, ingreso más prolongado y mayor mortalidad durante el ingreso y tras el alta.

Palabras clave: cirrosis, fragilidad, encefalopatía mínima, malnutrición, descompensación.

ABSTRACT

Introduction: Liver cirrhosis is the final stage to which some liver diseases lead. Malnutrition, minimal hepatic encephalopathy, and frailty are closely related complications, highly prevalent in patients with liver cirrhosis, and frequently appearing simultaneously. However, there are currently no globally validated tools available for its diagnosis in this population. In studies conducted in outpatients and on the liver transplant list, the presence of malnutrition, frailty, and minimal encephalopathy has shown significant prognostic capacity in the progression of the disease, but studies in hospitalized patients are scarce. The aim of this study is to perform a comprehensive assessment of patients with decompensated cirrhosis who require admission and to assess the relationship between the baseline state on admission and their evolution and the development of complications during admission and in the following months.

Material and methods: Single-center, observational, longitudinal, prospective, non-interventional study, carried out in the hospitalization unit of the Digestive System service of the Miguel Servet University Hospital. All patients admitted for decompensated liver cirrhosis were included. In the first 48 hours of admission, all patients underwent the Liver Frailty Index tests to assess frailty, the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) to assess minimal encephalopathy, and the Royal Free Hospital Nutritional Prioritizing Tool (RFH) for nutritional screening. -NPT) and Minimal Nutritional Assessment (MNA-Sf). Subsequently, hospital complications, stay, death rate, and readmission rate and time have been evaluated.

Results: 20 patients have been recruited. 65% had signs of frailty, 75% minimal hepatic encephalopathy, and 75% high risk of malnutrition according to the RFH-NPT, compared to 25% according to the MNA-SF. On admission, 40% of the patients presented the three conditions. The presence of minimal encephalopathy and frailty, both in isolation and in combination, predisposes to the development of open encephalopathy during admission ($p = 0.017$). Positive screening for malnutrition according to the MNA is associated with longer hospital stays ($p = 0.017$). Frail patients with minimal encephalopathy tended to have longer hospital stays ($p = 0.071$) and a higher number of serious infections ($p = 0.085$). Frail patients and with malnutrition data according to the RFH-NPT had higher mortality ($p = 0.038$). The presence of the three variables analyzed at admission was associated with a higher risk of developing open encephalopathy ($p = 0.028$) and edematous ascitic decompensation ($p = 0.028$) during hospitalization, as well as with longer hospitalization ($p = 0.041$) and higher mortality ($p = 0.021$).

Conclusions: The presence of frailty, minimal hepatic encephalopathy and malnutrition on admission has important prognostic implications, predicting a higher risk of decompensation, longer hospitalization, and higher mortality during admission and after discharge.

Keywords: cirrhosis, frailty, minimal encephalopathy, malnutrition, decompensation.

ABREVIATURAS

6MWT 6-minute walk test

AASDL American Association for the Study of Liver Diseases

AKI Acute Kidney Injury

BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer

CBP Colangitis Biliar Primaria

CEP Colangitis Esclerosante Primaria

CFF Critical Flicker Frequency

CFS Clinical Frailty Scale

EASL European Association for the Study of the Liver

EEG Electroencefalograma

IMC Índice de Masa Corporal

ISHEN International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism

LDUST Liver Disease Undernutrition Screening Tool

LFI Liver Frailty Index

MAFLD Hígado graso asociado a disfunción metabólica

MELD Model of End-stage Liver Disease

MHE Minimal Hepatic Encephalopathy

NASH Esteatohepatitis no alcohólica

PHES Psychometric Hepatic Encephalopathy Score

RFHGA Royal Free Hospital Global Assessment

RFH-NPT Royal Free Hospital Nutritional Prioritizing Tool

SPPB Short Physical Performance Battery

TNF Factor de necrosis tumoral

WHC West Haven Criteria

INTRODUCCIÓN

Cirrosis hepática

La cirrosis hepática es el estadio final al que conducen algunas enfermedades hepáticas que se define histológicamente por la presencia de septos fibrosos que rodean nódulos de regeneración en el tejido hepático. Esta situación provoca un deterioro de la función hepática por destrucción del parénquima y en ocasiones, un estado de hipertensión portal por la alteración subsecuente de la arquitectura vascular del hígado (1,2).

Globalmente, las causas más frecuentes de cirrosis hepática en la actualidad son el consumo perjudicial de alcohol, la infección por los virus de la hepatitis B y C y la esteatohepatitis no alcohólica o NASH (2). La etiología de la hepatopatía crónica ha experimentado cambios significativos a lo largo del tiempo, siendo llamativo el descenso de la infección por el virus de la hepatitis C en occidente gracias al desarrollo de antivirales de acción directa. A nivel mundial, Asia es el continente con mayor prevalencia de hepatopatía crónica, siendo el virus de la hepatitis B la causa más frecuente y China el país con mayor número de casos con alrededor de 300 millones de pacientes (2–4).

La cirrosis hepática presenta un curso progresivo. En fases iniciales la enfermedad se mantiene compensada y los pacientes suelen estar asintomáticos. Pueden presentar síntomas inespecíficos como astenia, anorexia o pérdida de peso. Una vez ocurre el primer episodio de descompensación, la mortalidad aumenta notablemente y el riesgo de sufrir una nueva descompensación es exponencialmente superior. Los episodios de descompensación suelen aparecer cuando la hipertensión portal es significativa. Entre las posibles complicaciones se encuentran la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea, el sangrado por varices esofágicas o la encefalopatía hepática. En la fase terminal de la cirrosis hepática la disfunción hepática es irreversible y la única alternativa curativa es el trasplante hepático (4–6).

En Europa, la hepatopatía crónica es la séptima causa de muerte. Además, en comparación con otras insuficiencias orgánicas en estadio terminal, los pacientes con cirrosis hepática son notablemente más jóvenes, encontrándose la mayoría de ellos en edad laboral, y se estima en este grupo una media de 20 años de vida perdidos por paciente. La hepatopatía crónica no sólo tiene impacto en términos de mortalidad, sino también en la calidad de vida relacionada con la salud en estos pacientes (5).

Las escalas de función hepática más empleadas en la práctica clínica habitual son el *Child-Pugh score* y el *Model of End-stage Liver Disease* (MELD). Ambas han demostrado una excelente correlación con la mortalidad (7). Sin embargo, se basan exclusivamente en datos analíticos de función hepática y en la presencia de complicaciones propias de la cirrosis y no ofrecen una valoración integral del paciente. Además, algunas situaciones como la ascitis refractaria o alteraciones electrolíticas, con importante relevancia clínica,

pueden quedar poco representadas en estas escalas. En la última década conceptos como fragilidad, malnutrición, sarcopenia y encefalopatía mínima se han convertido en objeto de atención, ya que todos ellos están íntimamente relacionados entre sí, son muy frecuentes en los pacientes con cirrosis y cada vez está más clara la importancia pronóstica que poseen.

Fragilidad

La fragilidad es un concepto multidimensional que ha cobrado importancia en los últimos años, especialmente en los pacientes geriátricos. Es un estado de vulnerabilidad aumentada a los factores externos y deterioro funcional considerándose un importante factor predictor de eventos adversos como mortalidad e institucionalización. Entre el 18% y el 43% de los pacientes con hepatopatía crónica son frágiles porque la cirrosis hepática es una enfermedad que predispone a la fragilidad en pacientes no ancianos (8). La fragilidad está estrechamente relacionada con la sarcopenia y la malnutrición, además de considerarse factor de riesgo independiente para el desarrollo de descompensaciones y otras complicaciones propias de la cirrosis hepática. Debido a su prevalencia y a la creciente evidencia sobre su importancia pronóstica, la búsqueda de herramientas adecuadas para la evaluación de la fragilidad en el paciente cirrótico está en auge en los últimos años (7–10).

La fragilidad es fruto de la combinación de varios factores entre los que destacan la sarcopenia, la inmovilidad y la malnutrición. En ocasiones se tiende a confundir sarcopenia con fragilidad, y aunque es cierto que la sarcopenia está muy ligada al concepto de fragilidad, no son equivalentes. La sarcopenia se caracteriza por la pérdida de masa muscular con la consiguiente pérdida de capacidad funcional e incremento de la debilidad. En el paciente anciano la valoración de la fragilidad se centra en la capacidad funcional, mientras que en la hepatopatía crónica se focaliza en el aspecto físico (11,12).

La fisiopatología de la fragilidad es compleja y no totalmente conocida. En ella intervienen alteraciones en el músculo esquelético y disfunción del metabolismo proteico. Debido al estado de hiperamoniemia se produce un aumento de la miostatina que conduce finalmente a una disminución de la síntesis proteica y a un aumento de la proteólisis. En estos pacientes hay una situación de inflamación crónica con incremento de los reactantes de fase aguda y sustancias proinflamatorias que provocan una función inadecuada del sistema inmunitario. Además, en la cirrosis hepática aparecen alteraciones neuroendocrinas. Por ejemplo, se ha visto una disminución de los niveles de hormona del crecimiento y testosterona que repercute negativamente en la síntesis proteica. Muchos de los factores etiológicos de fragilidad descritos en la población anciana están presentes en la cirrosis descompensada, lo que podría explicar la aparición de fragilidad en edades más tempranas en los pacientes con hepatopatía crónica (8,13).

Se han evaluado múltiples herramientas para la detección de la fragilidad. Las pruebas clásicas de fragilidad desarrolladas inicialmente para población anciana como los criterios de fragilidad de Fried, el *6-minute walk test* (6MWT) y el *Short Physical Performance Battery* (SPPB) no son óptimas para la valoración de los pacientes con hepatopatía crónica hospitalizados. Estos tests evalúan el rendimiento físico y requieren participación activa de los pacientes por lo que en situación de descompensación presentan gran limitación (8).

El *Clinical Frailty Scale* (CFS) es un test sencillo que clasifica a los pacientes en 9 categorías desde “fragilidad grave” hasta “muy en forma”. Ha demostrado adecuada capacidad de predecir mortalidad y hospitalización en pacientes cirróticos cuando se ha comparado con los criterios de Fried y el SPPB. En este caso, no se requiere participación física activa de los pacientes ya que los resultados se obtienen a través de la entrevista clínica sobre la actividad diaria habitual del individuo. Por este motivo, se puede realizar de forma rápida y sencilla en pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados. Sin embargo, por el momento se ha estudiado en poblaciones reducidas por lo que no se recomienda su uso generalizado hasta que disponer de estudios de mayor envergadura (7).

El Liver Frailty Index (LFI) es un cuestionario específico para la valoración de fragilidad en los pacientes con hepatopatía crónica. Se trata de una prueba objetiva, sencilla y rápida que se puede completar en menos de 10 minutos y sólo precisa de un dinamómetro y un cronómetro para su realización. Esta prueba es fácilmente reproducible y tiene una buena validez externa. Consta de tres pruebas de rendimiento físico: medición de fuerza de prensión o *handgrip test*, realización de 5 sentadillas y una prueba de equilibrio. Según la puntuación obtenida clasifica a los pacientes en tres grupos: robusto o fuerte, pre-frágil y frágil (8,9,14).

En general, los estudios que comparan los distintos tests se han realizado en pacientes ambulatorios ya que la mayoría de las pruebas de fragilidad, exceptuando el índice de Karnofsky y las actividades básicas de la vida diaria, requieren la participación activa del sujeto. Esto puede limitar su uso en pacientes ingresados por descompensación. No obstante, para calcular el resultado del LFI se tiene en cuenta que el paciente no pueda desempeñar los distintos ejercicios. Estudios recientes arrojan resultados prometedores que indican que LFI es un buen predictor de progresión de la hepatopatía crónica, mortalidad, riesgo de descompensación y hospitalización. Además, algunos autores apuntan que si se combina con mediciones de función hepática como MELD-Na puede mejorar sus valores predictivos (13,15–18).

La medición de la fuerza de prensión o *handgrip test* es uno de los parámetros estudiados en el LFI que también se está estudiando como herramienta diagnóstica de sarcopenia y malnutrición en la cirrosis hepática. Estudios recientes sugieren que

combinado con escalas de función hepática como el MELD, tiene mejor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de sarcopenia que la batería diagnóstica tradicional que incluye pruebas como la tomografía computarizada. Entre sus ventajas, se trata de un test fácilmente reproducible, coste-efectivo y no invasivo (19,20).

La mayoría de los estudios sobre fragilidad en la hepatopatía crónica se centran en los pacientes candidatos a trasplante hepático, tanto en aquellos que están en lista de espera como en el periodo post-trasplante, por lo que algunos autores proponen valorar la fragilidad en la toma de decisiones a este respecto. Por ahora, la fragilidad ha demostrado ser un buen predictor de riesgo de descompensación, hospitalización y mortalidad tanto en pacientes ambulatorios como en hospitalización, aunque todavía son pocos los estudios realizados en pacientes ingresados. Dada la relevancia clínica del diagnóstico de fragilidad, es necesaria la detección precoz de los pacientes frágiles e implementar medidas para intentar revertir esta situación y mejorar el pronóstico a largo plazo (11,12,21–23).

Aunque todavía no hay indicaciones generalizadas, los autores coinciden en la necesidad de optimizar la situación nutricional de estos pacientes y en el potencial beneficio de instaurar programas de ejercicio personalizados. Se recomienda combinar ejercicios aeróbicos con ejercicios de resistencia y fuerza, priorizando estos últimos en los pacientes con peor reserva funcional. Una actividad de 150 minutos semanales repartida en sesiones de intensidad moderada de 30 a 60 minutos de duración podría ser suficiente. En cuanto a los pacientes con cirrosis hepática se han propuesto distintos tratamientos para mejorar la condición física de los pacientes con fragilidad, como la administración de testosterona u hormona del crecimiento. Ensayos realizados con testosterona mostraron un aumento de la masa muscular y ósea con una disminución de la grasa corporal, pero sin embargo también se objetivó un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, policitemia, cáncer de próstata y hepatocarcinoma. En población anciana la suplementación con vitamina D parece tener beneficios a nivel musculoesquelético, pero no hay datos en pacientes con cirrosis hepática. Ante la falta de estudios aleatorizados, por ahora no se recomiendan intervenciones farmacológicas específicas sobre la fragilidad y la sarcopenia (14,24).

Malnutrición

En las últimas décadas el mayor conocimiento sobre la importancia del estado nutricional, así como su impacto pronóstico en numerosas patologías, ha producido un notable incremento de los estudios a este respecto. Como resultado de esto, se han desarrollado múltiples definiciones de malnutrición y han surgido nuevos conceptos como la malnutrición relacionada con la enfermedad. Todavía no hay consenso generalizado sobre la definición, prevalencia real y diagnóstico de malnutrición, pero, de forma sencilla se puede definir como un desequilibrio (por déficit o exceso) de

nutrientes que provoca efectos adversos objetivables conduciendo a una alteración de la composición corporal y una disfunción física y mental (13,25–27).

La malnutrición es una complicación muy prevalente en los pacientes con cirrosis hepática: según la mayoría de los estudios disponibles, entre un 60% y 85% de los pacientes presentan malnutrición, alcanzando incluso el 100% en algunas series. No obstante, la prevalencia varía según la población estudiada (es más frecuente entre los pacientes con cirrosis hepática de origen alcohólico) y también según las herramientas diagnósticas utilizadas. Además, esta condición es progresivamente más frecuente cuando la enfermedad se encuentra en un estadio más avanzado (3,28,29).

La malnutrición en la cirrosis hepática es el resultado de la compleja y estrecha interacción de múltiples factores. Entre ellos destacan una ingesta deficiente, alteraciones en el metabolismo proteico, glucídico y lipídico, así como la malabsorción y maldigestión de nutrientes (13).

La ingesta inadecuada de micro y macronutrientes se debe a que los pacientes con cirrosis suelen presentar marcada hiporexia como consecuencia del desbalance entre las hormonas reguladoras de la saciedad y el hambre. Los pacientes con cirrosis presentan niveles de ghrelina disminuidos y un aumento de la leptina, así como de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que producen saciedad. Asimismo, la recomendación generalizada en estos pacientes de realizar una dieta hiposódica estricta para prevenir descompensaciones edematoascíticas, disminuye la palatabilidad de los alimentos y el apetito en estos pacientes. También es frecuente que los pacientes con cirrosis hepática presenten alteraciones del gusto y el olfato, lo cual se cree que está íntimamente relacionado con el déficit de vitamina A y zinc (2,28,30).

La función por excelencia del hígado es la regulación del metabolismo. El glucógeno es la fuente principal de energía del organismo y se almacena en el hígado. Cuando los niveles de glucemia disminuyen, el hígado aumenta la glucogenólisis para asegurar el suministro de glucosa a las células, mientras que en la hiperglucemia aumenta la síntesis y almacenamiento de glucógeno. Cuando la funcionalidad del hígado se encuentra gravemente alterada, como ocurre en la cirrosis hepática, la capacidad de almacenamiento de glucógeno se ve notablemente reducida y este complejo equilibrio se rompe. Como consecuencia, durante el ayuno se incrementa la oxidación de ácidos grasos y la proteólisis para obtener sustratos para la gluconeogénesis. Esto genera un estado hipercatabólico que finalmente conduce a la pérdida de masa muscular y sarcopenia. Además, la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono está relacionada con un aumento de la resistencia a la insulina (3,31).

Son múltiples los factores que desencadenan la maldigestión y malabsorción de nutrientes en la cirrosis hepática. Por ejemplo, en las enfermedades hepáticas colestásicas como la colangitis biliar primaria (CBP) o la colangitis esclerosante primaria (CEP), el metabolismo de los ácidos biliares se encuentra alterado, impidiendo su correcta función y, por tanto, la adecuada absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y ácidos grasos. La malabsorción en los pacientes con cirrosis también está relacionada con la alteración en la microbiota intestinal y con el sobrecrecimiento bacteriano que ocurren en la cirrosis hepática como consecuencia de la hipertensión portal (2,30).

Las escalas pronósticas habitualmente utilizadas en el paciente cirrótico como el Child-Pugh score y el MELD no incluyen una evaluación nutricional. Dado que la malnutrición es una situación potencialmente reversible, frecuente y un factor pronóstico importante, los autores recomiendan su cribado en todos los pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, la realidad en la práctica clínica habitual es que, dada la ausencia de una herramienta globalmente validada para el diagnóstico de malnutrición en este grupo, no se suele realizar una valoración nutricional de rutina en estos pacientes. Los pacientes cirróticos que ingresan por descompensación suponen un reto añadido para el diagnóstico de malnutrición dadas las características particulares de su composición corporal, fundamentalmente por la presencia de tercer espacio y retención de líquidos (ascitis y/o edemas) Por este motivo, herramientas ampliamente utilizadas en la población general como el índice de masa corporal (IMC) pierden validez en esta cohorte (26,28,32,33).

También son cada vez más los pacientes obesos con cirrosis por MAFLD y a pesar de tener obesidad también presentan de forma concomitante malnutrición y sarcopenia. Esta situación es una nueva entidad clínica denominada obesidad sarcopénica en la que la masa muscular está notablemente disminuida y la grasa corporal aumentada. Estudios recientes indican que estos pacientes desarrollan una progresión más rápida de la sarcopenia y tienen un peor pronóstico, siendo la obesidad sarcopénica un factor independiente de mortalidad en la cirrosis hepática (1,13,34).

A lo largo de los años se han desarrollado múltiples tests de cribado de malnutrición específicos para los pacientes cirróticos. De todos ellos destaca el *Royal Free Hospital Nutritional Prioritizing Tool* (RFH-NPT). Este cuestionario se desarrolló a partir del *Royal Free Hospital Global Assessment* (RFHGA), un test de cribado nutricional empleado en Reino Unido. El RFH-NPT es un test de sencilla y rápida realización, que se puede llevar a cabo a pie de cama y a diferencia del test original, no combina la circunferencia del brazo con el IMC ya que puede inducir a error en los pacientes cirróticos. También tiene en cuenta la presencia de sobrecarga de líquidos y si el paciente es o no candidato a trasplante hepático. En función de los resultados, clasifica a los pacientes en riesgo bajo

(0 puntos), intermedio (1 punto) o alto (2 a 7 puntos). Consta de 7 sencillas preguntas, algunas de ellas compartidas con el *Mini Nutritional Assessment Short Form* (MNA-SF), que no es un test específico para enfermedad hepática crónica, pero que ha demostrado utilidad en pacientes con cirrosis hepática en seguimiento ambulatorio (30). El RFH-NPT ha demostrado mejor capacidad predictiva frente a otros cuestionarios específicos como el *Liver Disease Undernutrition Screening Tool* (LDUST) y buena correlación pronóstica con las escalas Child-Pugh score y MELD en los estudios realizados hasta el momento. No obstante, se necesitan estudios más amplios para recomendarlo de forma generalizada (26,30,34–37).

La fuerza de prensión o *handgrip test* que se utiliza para valorar fragilidad y sarcopenia, también se ha propuesto como herramienta diagnóstica de malnutrición y ha demostrado en algunos trabajos ser un buen predictor de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática en lista de espera para trasplante (20).

Las últimas guías recomiendan un seguimiento regular de los pacientes con malnutrición y/o sarcopenia, pero todavía no se ha aclarado cual es la mejor prueba o combinación de estas para el seguimiento a largo plazo (26).

Debido a la creciente importancia de la malnutrición y su importante implicación en el pronóstico de los pacientes cirróticos, en 2021 se publicó la primera guía de práctica clínica de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) que incluyó directrices explícitas sobre el manejo de la malnutrición y la fragilidad en los pacientes con cirrosis hepática (13).

A pesar de que durante años se creyó que los pacientes cirróticos se beneficiaban de una dieta baja en proteínas, ya que se pensaba que la dieta hiperproteica incrementaba la producción de amonio y aumentaba el riesgo de encefalopatía, en la actualidad se ha demostrado que esto no es así. Es fundamental informar a los pacientes sobre la importancia de una adecuada ingesta proteico-calórica, recomendando una ingesta de entre 30 y 35 kilocalorías por kilogramo de peso y 1.2 – 1.5 gramos de proteínas por kilogramo de peso al día. También es crucial en estos pacientes evitar largos periodos de ayuno ya que se acelera el catabolismo proteico y aumenta el riesgo de complicaciones, por este motivo se suele recomendar la toma de un pequeño snack nocturno. Recientemente se han realizado ensayos clínicos con suplementos orales de β -hidroxi- β -metilbutirato, un metabolito activo de la leucina que es un aminoácido esencial de cadena ramificada, con resultados prometedores en pacientes con cirrosis hepática compensada y malnutrición, ya que parece mejorar el perfil metabólico en estos pacientes e incluso prevenir el desarrollo de encefalopatía mínima. Además, muchos autores coinciden en la necesidad de combinar las recomendaciones dietéticas con programas específicos de ejercicio para optimizar el estado nutricional y por

consiguiente el pronóstico de estos pacientes, para lo que se requieren estudios en un futuro (13,31,38–40).

Como se apuntaba anteriormente, la malnutrición está estrechamente relacionada con otras complicaciones como la fragilidad y la sarcopenia. Asimismo, es un factor predictor de riesgo de desarrollo de complicaciones propias de la cirrosis hepática, entre las que destacan infecciones, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), encefalopatía y descompensación edematoascítica. Los pacientes malnutridos presentan peor evolución de la enfermedad con mayor número de ingresos hospitalarios y aumento de la tasa de mortalidad (2,29,38).

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática es una disfunción del sistema nervioso central que puede aparecer en pacientes con daño hepático agudo o crónico. Sus manifestaciones clínicas abarcan un amplio espectro de síntomas neurológicos y psiquiátricos potencialmente reversibles (41–44). Se trata de un síndrome complejo de gravedad variable, pudiendo presentarse desde un cuadro subclínico hasta el coma (45).

La encefalopatía hepática mínima es la forma más precoz y leve de este trastorno y tiene un importante impacto sobre la incidencia de complicaciones, el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con cirrosis hepática (42,43).

La prevalencia de encefalopatía hepática en los pacientes con cirrosis en el momento del diagnóstico es de alrededor del 10% y aumenta hasta el 50% en los pacientes que presentan algún tipo de descompensación. La prevalencia de la encefalopatía mínima oscila entre el 20% y el 80% de los pacientes con cirrosis según las series, aunque esta cifra varía dependiendo de la población estudiada, así como de las herramientas y criterios diagnósticos empleados para su detección (41,44,45).

Las sociedades Europea y Americana para el estudio del hígado (EASL y AASLD respectivamente) coinciden en la clasificación de la encefalopatía hepática en base a cuatro factores: la gravedad de los síntomas, la duración, la presencia o no de factores desencadenantes y la relación con la enfermedad de base (43). En función de la sintomatología la clasificación más ampliamente utilizada han sido los criterios de West Haven (WHC), que diferencian la encefalopatía mínima de la encefalopatía clínicamente manifiesta o “abierta”, la cual se subdivide a su vez en cuatro grados según la gravedad de los síntomas. A partir de 2011, la clasificación preferida por la mayoría de los autores es la que propone la Sociedad Internacional de Encefalopatía Hepática y metabolismo del Nitrógeno (ISHEN), que clasifica también la encefalopatía en *overt* o evidente y *covert* o encubierta. En la clasificación ISHEN, la encefalopatía encubierta incluye la encefalopatía mínima y el grado I de encefalopatía manifiesta de los criterios West

Haven. En los últimos años se han desarrollado y validado nuevos sistemas de clasificación de la encefalopatía hepática, como el *Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm* (HESA) entre otros, que se están empleando en diferentes estudios, pero que todavía no se utilizan de forma generalizada (42–44).

Existen múltiples desencadenantes de encefalopatía hepática, pero el amonio desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de esta entidad. La disfunción hepática altera el ciclo de la urea y como consecuencia existe un aumento del amonio en sangre. Cuando el amonio llega al sistema nervioso central, las células de la microglía lo eliminan creando un gradiente osmótico que da lugar a la inflamación de los astrocitos. En los pacientes con hepatopatía crónica el aumento de sustancias proinflamatorias contribuye a la alteración de la función de la microglía. Existe por tanto en la cirrosis un estado de neuroinflamación que según las zonas de mayor afectación se traducen en una sintomatología neurológica concreta. La hiponatremia, alteración metabólica frecuente en la cirrosis hepática, potencia el efecto perjudicial del amonio sobre los astrocitos y favorece la disfunción neurológica. También existe una alteración de los neurotransmisores, donde los sistemas gabaérgico y dopaminérgico parecen ser los más alterados. La presencia de comorbilidades concomitantes como la insuficiencia renal o la diabetes mellitus también aumentan el riesgo de desarrollo de encefalopatía hepática mínima (MHE) (46–48).

Como ocurre con otras complicaciones asociadas a la cirrosis, la encefalopatía mínima está íntimamente relacionada con la malnutrición y la sarcopenia. Varios estudios muestran que la prevalencia de déficit proteico en los pacientes con MHE es muy superior respecto a los pacientes con cirrosis hepática que no presentan alteraciones cognitivas. No existe una correlación directa entre los distintos factores etiológicos de la encefalopatía hepática y la gravedad de la misma, lo que dificulta la elección de las dianas terapéuticas. A pesar de que la amoniemia desempeña un papel esencial en la encefalopatía hepática, mayores niveles de amonio en sangre no se correlacionan con una mayor gravedad de los síntomas. Sumado a lo anterior, el amonio presenta un metabolismo muy complejo en el que participan distintos órganos, lo que todavía dificulta más la selección de dianas terapéuticas apropiadas (46,49).

La encefalopatía mínima es infradiagnosticada en muchos casos porque no existe una herramienta diagnóstica validada en el momento actual y no se puede detectar mediante las pruebas de exploración neurológica estándar (48).

Dado que el amonio se ha descrito como el principal desencadenante de encefalopatía hepática y forma parte del complejo engranaje fisiopatológico de la misma, los niveles de esta molécula en sangre se han empleado para el diagnóstico de encefalopatía. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que la amoniemia en los pacientes

cirróticos no se correlaciona con la presencia o no de encefalopatía hepática. En la cirrosis hepática los niveles de amonio en sangre pueden estar elevados de forma crónica sin que haya datos de encefalopatía concomitante, por lo que no se recomienda su determinación para el diagnóstico de encefalopatía en este escenario. Citoquinas proinflamatorias como IL-6 se han propuesto como biomarcadores de encefalopatía hepática, pero son necesarios más estudios para evaluar su validez en la práctica clínica (48,50).

Existen numerosos tests para la detección de MHE y entre ellos destaca el *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES) también conocido como *Portosystemic Encephalopathy Syndrome Test*, que es considerado desde 1998 el gold estándar para el diagnóstico de la encefalopatía mínima. El PHES se desarrolló inicialmente en Alemania y posteriormente ha sido validado en numerosos países y cuenta con una excelente validez externa, así como con una sensibilidad y especificidad del 96% y 100% respectivamente. Se trata de un cuestionario formado por cinco pruebas escritas que evalúan distintos aspectos cognitivos y psicomotores como la atención, la agudeza visual, la concentración, la velocidad de procesamiento o la memoria entre otros. Los dos primeros ejercicios son “conexión numérica” (A y B). El ejercicio de conexión numérica A consiste en unir por orden los números del 1 al 25, mientras que en el B se deben emparejar los números del 1 al 13 con las letras del abecedario correspondientes (por ejemplo, el 1 se une con la letra A, el 2 con la B y así sucesivamente). En la siguiente prueba, “serie de puntos”, el paciente debe colocar un punto en el centro de cada círculo. En el cuarto ejercicio, “test de dígitos y símbolos”, se presenta un código en el que cada número tiene asignado un símbolo, el paciente debe rellenar una serie de 80 números con el símbolo correspondiente. Finalmente, en el quinto ejercicio llamado “línea quebrada” el paciente debe trazar una línea entre los raíles del dibujo. Entre las ventajas del PHES, destaca que se trata de un test sencillo de realizar, no requiere personal entrenado ni material específico. Una persona laboralmente activa tarda entre diez y veinte minutos en completar las cinco actividades, siendo el tiempo uno de los principales inconvenientes de esta prueba, especialmente en las consultas en las que se cuenta con un tiempo limitado para cada paciente. Por este motivo se ha propuesto una versión simplificada en la que se realizan tres de los cinco ejercicios: el test de dígitos y símbolos, la serie de puntos y la línea quebrada. Esta versión reducida ha demostrado una adecuada capacidad diagnóstica y reduce el tiempo en un 40%. Para la puntuación se tiene en cuenta el tiempo empleado en completar los diferentes ejercicios así como la edad del paciente y los años de escolarización. El resultado puede oscilar entre -18 y +6 puntos, considerándose positivo para encefalopatía mínima un resultado menor o igual a -4. No sólo se trata de una herramienta diagnóstica, sino también pronóstica ya que se relaciona con el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática clínicamente manifiesta e identifica pacientes con riesgo de caídas (42–44,51).

Se ha propuesto la combinación de los cuestionarios para la detección de MHE con pruebas complementarias como el electroencefalograma (EEG) o la frecuencia de parpadeo también conocida como *critical flicker frequency* (CFF). Ambas tienen como limitación principal la baja disponibilidad y además el EEG precisa de personal cualificado para su realización e interpretación. La combinación de PHES con EEG o CFF puede mejorar la sensibilidad diagnóstica, pero es difícil su aplicación en la práctica clínica habitual. De las pruebas de neuroimagen disponibles, la resonancia magnética parece ser la más destacada en los estudios, sin embargo, ninguna técnica de imagen ha demostrado validez para el diagnóstico de HE y en la actualidad su papel se limita a descartar patologías intracraneales concomitantes (41,44,51).

Como estrategia de prevención del desarrollo de MHE se ha propuesto asegurar una adecuada ingesta calórico-proteica y el uso de probióticos. En cuanto al tratamiento, por el momento las guías no recomiendan tratar de forma sistemática a todos los pacientes con encefalopatía mínima, sino individualizar esta decisión teniendo en cuenta factores como el estilo de vida o el trabajo del paciente y la potencial repercusión de la MHE en su calidad de vida. Tampoco se dispone en la actualidad de un tratamiento de elección, siendo necesario el desarrollo de ensayos clínicos para comparar las distintas alternativas terapéuticas, su impacto en la calidad de vida y el análisis coste-beneficio de estas (43,49,52).

A pesar de pasar desapercibida en numerosas ocasiones por la sutileza de sus síntomas, la encefalopatía mínima tiene un importante impacto negativo tanto en la calidad de vida como en el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática. La encefalopatía mínima afecta al ciclo sueño-vigilia y al normal desarrollo de la vida diaria, repercutiendo negativamente en la actividad laboral y el estatus socioeconómico de los pacientes. La MHE aumenta el riesgo de ingreso hospitalario, así como la mortalidad en estos pacientes tanto por su relación con la progresión de la enfermedad y la aparición de otras complicaciones propias de la cirrosis hepática como por el riesgo incrementado de sufrir accidentes y caídas. Además, la presencia de MHE aumenta significativamente el riesgo de encefalopatía manifiesta, hasta el punto de que algunos estudios recogen que hasta el 50% de los pacientes con MHE desarrollarán encefalopatía hepática “abierta” en el plazo de 3 años (31,43,46,49,53).

Situación actual y justificación del estudio

Existen muy pocos estudios que evalúen la fragilidad y su capacidad predictora de evolución en los pacientes con cirrosis hepática ingresados por descompensación de la misma. A su vez, hasta nuestro conocimiento, no hay ningún estudio que combine la evaluación de la fragilidad con una valoración nutricional y cognitiva en el paciente hospitalizado de forma simultánea. Por ello, el objetivo del presente trabajo es realizar una valoración integral de los pacientes con cirrosis hepática descompensada que

requieren ingreso hospitalario y evaluar la relación del estado basal al ingreso con su evolución y el desarrollo de complicaciones tanto durante el ingreso como en los meses posteriores.

HIPÓTESIS

La detección de malnutrición, fragilidad y encefalopatía mínima en el paciente cirrótico que ingresa por descompensación tiene implicación pronóstica durante el ingreso y tras el alta hospitalaria.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar la capacidad predictiva de los test de cribado de malnutrición, fragilidad y encefalopatía mínima en relación con el pronóstico durante el ingreso hospitalario en los pacientes con cirrosis hepática descompensada.

Objetivos secundarios

- Comparar las tasas de reingreso, mortalidad y complicaciones en los meses posteriores al ingreso entre los pacientes con resultados positivos para los tests de encefalopatía mínima, malnutrición o fragilidad respecto a los que no.
- Análisis descriptivo de la cohorte de pacientes que ingresan por con cirrosis hepática descompensada en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio unicéntrico, observacional, longitudinal, prospectivo, no intervencionista, realizado en la unidad de hospitalización del servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet.

Población y entorno del estudio

La población del estudio fueron los pacientes con diagnóstico radiológico, clínico o anatomopatológico de cirrosis hepática que ingresaron por descompensación de la cirrosis en la unidad de hospitalización del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet en el periodo comprendido entre mayo y octubre de 2022.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico radiológico, clínico o anatomopatológico de cirrosis hepática de acuerdo con los criterios habituales.
- Ingreso por descompensación de la cirrosis hepática.
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Enfermedad oncológica avanzada, excepto hepatocarcinoma. Se considerará como tal cualquier tumor estadio IV.
- Barrera lingüística que imposibilite la correcta cumplimentación de los cuestionarios.
- Enfermedad neuropsiquiátrica grave que impida la correcta comprensión de los cuestionarios.
- Imposibilidad de realizar los tests en las primeras 48 horas del ingreso en planta de hospitalización. Esto incluye pacientes trasladados de otro centro u otra unidad de hospitalización.
- No firma del consentimiento informado.

Variables

Variables demográficas:

- Edad
- Sexo
- Índice de Charlson

Variables relacionadas con la cirrosis hepática:

- Años de evolución de la enfermedad.

- Etiología de la cirrosis: VHC, VHB, ALCOHOL, NASH, enfermedad colestásica, MIXTO y OTROS. En el grupo de origen MIXTO se incluyen pacientes en los que coexisten varias causas potenciales de cirrosis sin que predomine ninguna de ellas. En el apartado OTROS se incluye etiología desconocida o causas minoritarias no recogidas anteriormente, por ejemplo de origen farmacológico.
- Persistencia de la causa de la cirrosis: SÍ / NO.
- Consumo actual de alcohol: SÍ / NO.
- Hepatocarcinoma: SÍ / NO. En caso de SÍ, se recoge el estadio de la Barcelona *Clinic Liver Cancer* (BCLC).
- Descompensación previa de la cirrosis hepática: SÍ / NO.
- Ingresos previos por descompensación (encefalopatía hepática, descompensación edematoascítica o hemorragia digestiva por hipertensión portal): SÍ / NO.
- Descompensación edematoascítica previa: SÍ / NO.
- Hemorragia digestiva previa: SÍ / NO. Se incluye hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas o fúndicas y gastropatía de la hipertensión portal. Se excluye etiología péptica u otras causas de HDA. No se incluye hemorragia digestiva baja.
- Síndrome hepatorenal previo.
- Síndrome portopulmonar previo.
- Child-Pugh, MELD y MELD-Na al ingreso.

Variables recogidas al ingreso:

- Fecha de ingreso.
- Motivo de ingreso.
- Evaluación nutricional: resultado de Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT) y Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-Sf).
- Evaluación de encefalopatía hepática mínima: resultado de PHES.
- Evaluación de fragilidad: resultado de Liver Frailty Index (LFI).
- Altura, peso e índice de masa corporal.
- Circunferencia de brazo y pantorrilla expresada en centímetros.

Variables analíticas: Todas ellas registradas al ingreso y al alta.

- Creatinina.
- Perfil lipídico: colesterol total y triglicéridos.
- Índice CONUT.
- Bilirrubina total.
- Albúmina.
- Sodio.
- Hemograma: leucocitos totales, neutrófilos, hemoglobina y plaquetas.
- INR.

Variables resultado:

Durante el ingreso:

- Estancia hospitalaria medida en nº de días.
- Fracaso renal: SÍ / NO. Grado AKI.
- Encefalopatía hepática: SÍ / NO. En caso afirmativo grado máximo: encefalopatía mínima, grado I, II, III o IV.
- Hemorragia digestiva por varices esofágicas, fúndicas o gastropatía de la hipertensión portal: SÍ / NO.
- Síndrome hepatorenal: SÍ / NO.
- Descompensación edematoascítica: SÍ / NO. Necesidad de paracentesis evacuadora: SÍ / NO.
- Complicación infecciosa grave: SÍ / NO. Definida como aquella que requiere tratamiento intravenoso y/o drenaje intervencionista/quirúrgico.
- Ingreso en UCI: SÍ / NO. En caso de ingreso en UCI, nº de días de estancia.
- Exitus: SÍ / NO. En caso afirmativo, causa del exitus.
- Destino al alta: domicilio / centro de cuidados prolongados / residencia.

Tras el ingreso:

- Número de visitas a Urgencias.
- Número de ingresos en Digestivo. Fecha y motivo de ingreso.
- Exitus: SÍ / NO.
- Ingreso en UCI: SÍ / NO.
- Inclusión en programa de paracentesis evacuadoras.
- Inclusión en programa de infusión periódica de albúmina intravenosa.

Desarrollo del estudio

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizaron los cuestionarios en las primeras 48 horas de su ingreso en la planta de hospitalización.

Todas las entrevistas se realizaban directamente con el paciente, con el apoyo de su cuidador/familiar responsable en caso de ser necesario.

Cribado de malnutrición: Para la valoración de malnutrición se han utilizado dos cuestionarios. El RFH-NPT se ha seleccionado por ser el test recomendado por la EASLD y estar diseñado específicamente para patología hepática. Por otra parte, el MNA-SF se ha seleccionado dado que estudios previos indican su buen rendimiento en pacientes con cirrosis hepática.

El sumatorio de puntos clasifica a los pacientes en 3 categorías para ambos tests. En el RFH-NPT 0 puntos corresponden con riesgo bajo de malnutrición, 1 punto riesgo intermedio y de 2 a 7 puntos riesgo alto. En cuanto al MNA-sf de 12 a 14 puntos se considera un estado nutricional adecuado, de 8 a 11 riesgo de malnutrición y de 0 a 7 puntos se clasifica como malnutrición.

Complementariamente a los test de cribado se recogían variables antropométricas relacionadas con la nutrición. El IMC se calculó a partir de las mediciones realizadas en la propia planta de hospitalización. Se recogieron también los perímetros de pantorrilla y brazo.

Valoración de encefalopatía mínima: Para su evaluación se ha utilizado el *Pshychometric Hepatic Encephalopathy Score*. Antes de comenzar con los ejercicios, se preguntaba al paciente si emplea de forma habitual lentes de contacto y se optimizaban las condiciones ambientales (luz, superficie de apoyo, etc). Se cronometraba y registraba en un formulario en papel el tiempo empleado en cada ejercicio, el número de errores en la actividad de línea quebrada y el número total de aciertos en el ejercicio de números y símbolos. Asimismo, se preguntaba al paciente por los años de escolarización. Una vez recogidos todos los datos se introducían en <http://www.redeh.org/phesapp/datos.html> para la obtención del resultado. Se considera encefalopatía mínima cuando el resultado es inferior a -4 puntos.

Valoración de la fragilidad: Se ha utilizado el Liver Frailty Index, por ser un test rápido, no invasivo y diseñado específicamente para población con enfermedad hepática. Para el handgrip test se empleó un dinamómetro. En sedestación el paciente debe emplear la mano dominante para realizar el test. Se tomaban 3 medidas de la fuerza de prensión y se registraba la media de los tres. A continuación, se recogía el tiempo que el paciente tardaba en realizar 5 sentadillas consecutivas sin ayudarse de los brazos. En caso de no poder realizar el ejercicio o tardar más de 60 segundos en completarlo, se registraba con una puntuación de 0. En caso contrario, se apuntaba el tiempo en segundos con 1 decimal. Finalmente se realizaba la prueba de equilibrio que consiste en mantener 3 posiciones (lado a lado, tándem y semi-tandem) durante 10 segundos cada una. Se registraba 10 segundos si el paciente completaba el ejercicio, si no lo conseguía se anotaba el máximo tiempo manteniendo cada posición y si el paciente no toleraba la bipedestación se registraba como 0 segundos. Para el cálculo del índice de fragilidad se introdujeron los datos obtenidos en <https://liverfrailtyindex.ucsf.edu>. Según el resultado del LFI los pacientes se clasifican en robusto (<3.2 puntos), pre-frágil (de 3.2 a 4.3 puntos) o frágil (>4.4 puntos).

Las escalas de función hepática se han obtenido de acuerdo con los resultados de la analítica basal realizada al ingreso del paciente y en función de los antecedentes recogidos de la historia clínica.

Los antecedentes médicos, las descompensaciones previas, etc se han obtenido a través de entrevista directa con el paciente y sus familiares/cuidadores en caso de necesidad y

contrastando dicha información con la historia clínica electrónica en caso de ser necesario. El grado de comorbilidad se ha evaluado utilizando el índice de Charlson.

Posteriormente, tras el alta, se ha realizado un seguimiento prospectivo de los pacientes, con especial atención a visitas a urgencias, reingresos, nuevas descompensaciones de la enfermedad hepática y fallecimiento.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se han expresado mediante valores de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (rango intercuartílico), mientras que para las variables cualitativas se han utilizado porcentajes

La normalidad de las variables se ha comprobado mediante el test de Saphiro-Wilk. El análisis inferencial se ha realizado con el paquete estadístico R mediante test paramétricos (T de Student para muestras apareadas / T de Student para muestras independientes) o no paramétricos (test de Wilcoxon-Signed/ U de Mann Whitney) para evaluar los cambios en los pacientes (muestras apareadas) y la comparación entre los grupos en función del estado de fragilidad, encefalopatía mínima y situación nutricional (muestras independientes). Para evaluar el impacto de las diferentes variables en las variables continuas se ha utilizado una regresión lineal.

Cronograma

Tabla 1. Cronograma

ACTIVIDAD	PERIODO
Revisión bibliográfica	Febrero y marzo de 2022
Solicitud de evaluación al CEICA	Abril de 2022
Recogida de datos	Mayo a octubre de 2022
Análisis de resultados	Noviembre de 2022
Difusión de resultados	Diciembre de 2022

Aspectos éticos

El estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética en la Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con código de protocolo PI22/135.

Todos los procedimientos de este estudio cumplían las recomendaciones para estudios de investigación hecha en seres humanos y siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki, revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica, Edimburgo y Fortaleza (Brasil) 2013.

Los pacientes incluidos otorgaron su consentimiento informado y la información obtenida fue tratada de forma anónima, mediante la utilización de un código de control y dos bases independientes con datos disociados. El acceso a ambas bases era exclusivo por el personal investigador, así como por un representante de la Autoridad Sanitaria y/o del Comité de ética correspondiente, si así lo requirieran.

El tratamiento estadístico de los datos se realizó con la base en la que aparece exclusivamente un código de control creado para el estudio, sin datos demográficos ni personales que permitan la identificación de cada paciente. El tratamiento de los datos se hizo de forma anónima, con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679), y se comunicó a los pacientes que pueden ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos.

RESULTADOS

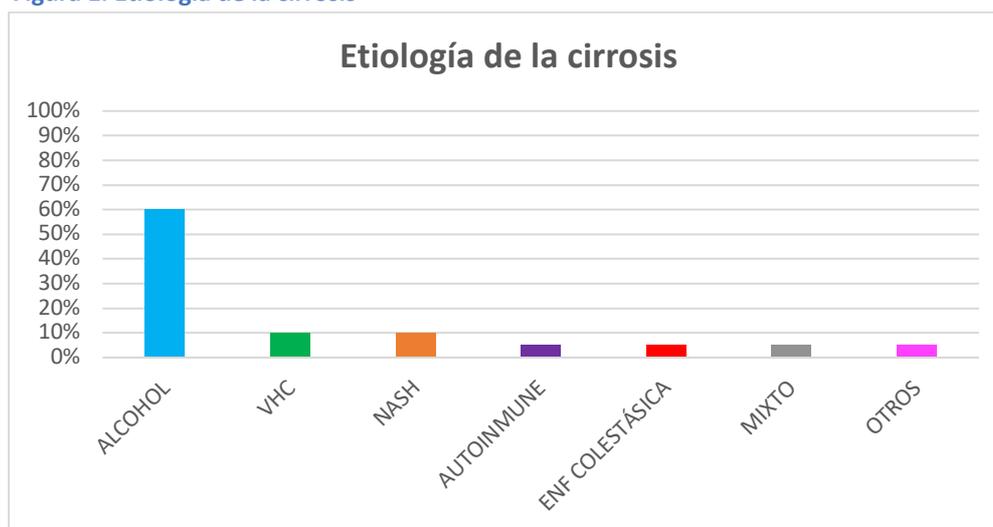
Análisis descriptivo

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS BÁSALES

Se han analizado 20 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que ingresaron en la unidad de hospitalización de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet durante el periodo de recogida de datos. La edad media de los pacientes recogidos es 64 años, mientras que la mediana es de 65 años. El rango intercuartílico es de 16 años. El 60% de los pacientes son hombres y el 40% mujeres.

En la muestra analizada la causa más frecuente de cirrosis fue el alcohol (60%), seguido por el virus de la hepatitis C y la esteatohepatitis no alcohólica o NASH (10% ambas). El resto de causas analizadas (autoinmune, enfermedad colestásica crónica, origen mixto y otros) representan cada una el 5% de la muestra. Las causas de cirrosis pueden verse en la **figura 1**.

Figura 1. Etiología de la cirrosis



VHC: virus de la hepatitis C. NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

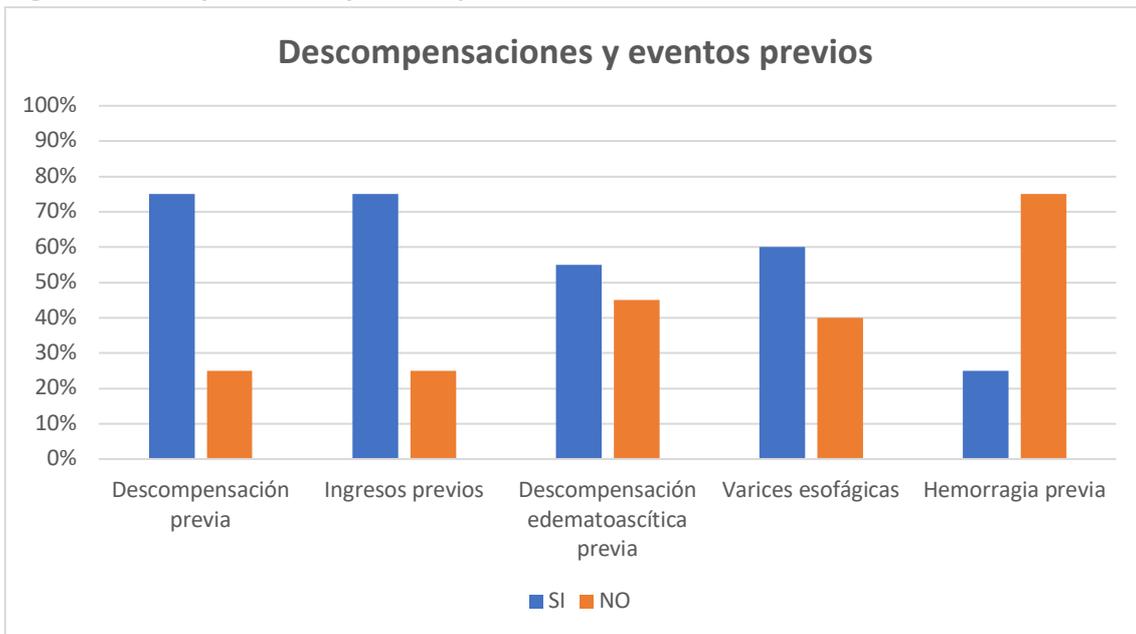
En la mitad de los casos la causa de la cirrosis seguía presente y en la otra mitad no. La mayoría de los pacientes niegan consumo de alcohol en el momento actual (80%), mientras que el 20% restante consumían alcohol en el momento del ingreso.

Un 75% de los pacientes habían presentado previamente al menos un episodio de descompensación de su cirrosis hepática, frente a un 25% que no. Asimismo, el 75% de los pacientes habían ingresado previamente, frente a un 25% que no. Todos aquellos pacientes que habían presentado descompensaciones previas, también habían requerido ingreso hospitalario anteriormente por este motivo.

En relación con las complicaciones previas de la cirrosis hepática, un 55% de los pacientes había presentado descompensación edematoascítica antes del ingreso actual y un 25% habían presentado al menos un episodio de hemorragia digestiva alta con anterioridad. Además, más de la mitad de los pacientes (60%) tenía varices esofágicas en el último estudio endoscópico realizado, por un 40% que no.

En la **figura 2** se pueden ver los antecedentes relacionados con la cirrosis hepática y sus descompensaciones.

Figura 2. Descompensaciones y eventos previos



Valoración integral del paciente cirrótico

Comorbilidad

Como se muestra en la **tabla 2** todos los pacientes obtuvieron un resultado en el índice de Charlson igual o mayor a 3, por lo que todos presentan un grado de comorbilidad “alto”. El valor mínimo obtenido en fue 3 y el mayor 12, siendo la media de 6.4.

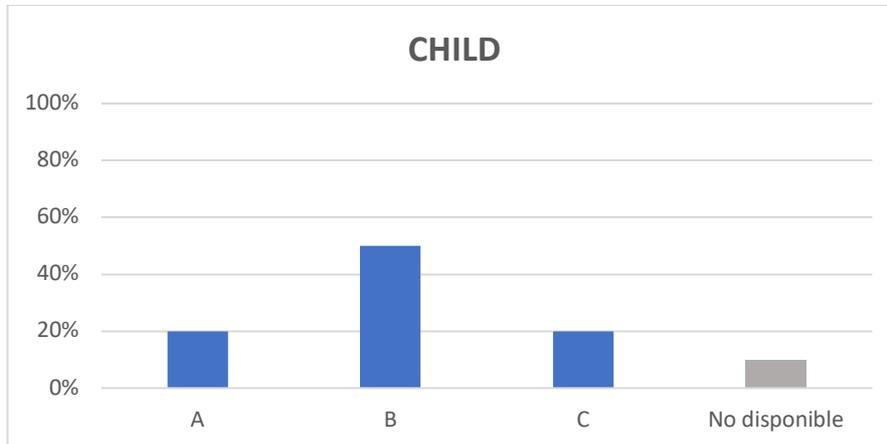
Tabla 2. Índice de Charlson

Índice de Charlson	
Ausencia de comorbilidad (0-1 puntos)	0%
Comorbilidad baja (2 puntos)	0%
Comorbilidad alta (3 o más puntos)	100%
Valor mínimo I. Charlson	3
Valor máximo I. Charlson	12
Media	6.4

Evaluación de la función hepática: MELD, MELD-Na y Child-Pugh

La media del índice MELD en la muestra estudiada fue de 14.6, mientras que del MELD-Na fue de 17 puntos. El valor mínimo fue en ambos casos 8 puntos, mientras que la puntuación máxima fue 23 para el MELD y 30 para el MELD-Na.

Figura 3. Child

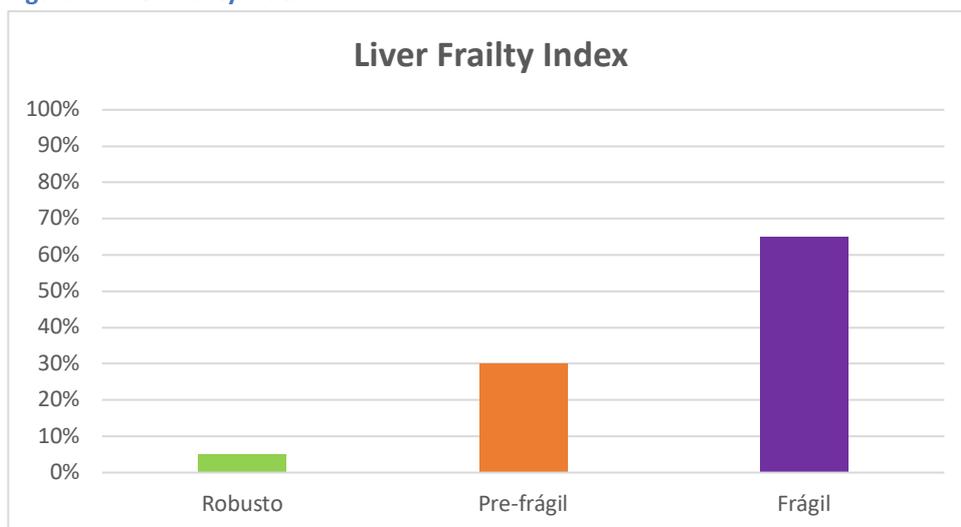


En cuanto al índice de Child-Pugh, el 20% de los pacientes recogidos tenían un Child A, un 50% Child B y un 20% Child C como puede verse en la **figura 3**. En 2 pacientes (10%) no pudo calcularse el índice de Child al ingreso por no disponer de los valores analíticos necesarios.

Valoración integral

El 75% de los pacientes presentaron datos de encefalopatía mínima en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario, por un 25% que no.

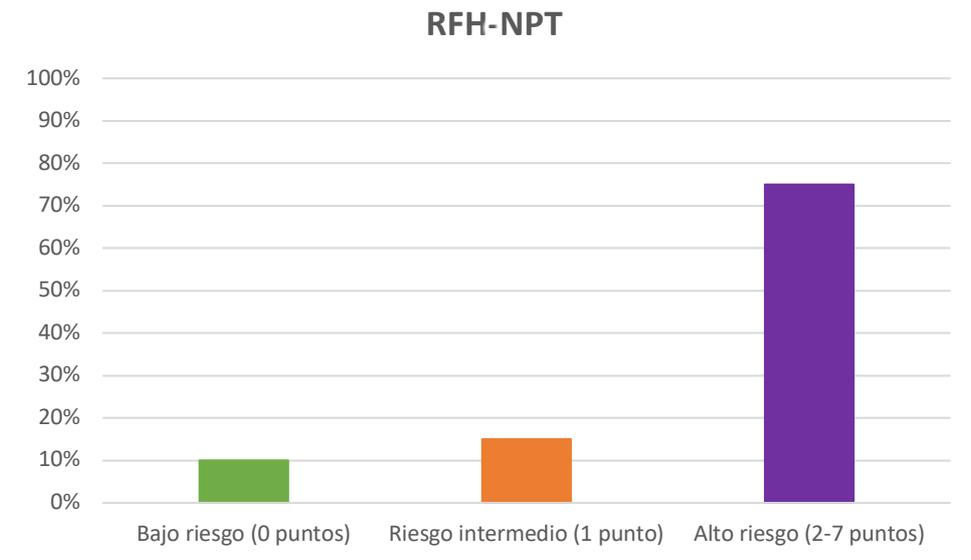
Figura 4. Liver Frailty Index



En el momento de ingreso, como se muestra en la **figura 4**, el 65% de los pacientes obtuvo resultado compatible con fragilidad de acuerdo con el Liver Frailty Index. El 30% fueron caracterizados como pre-frágiles y sólo el 5% eran robustos.

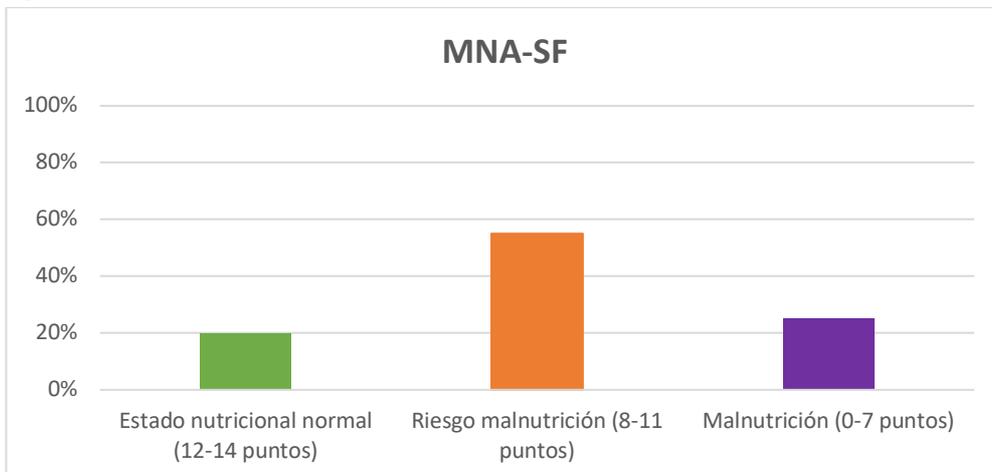
Respecto al estado nutricional, tras la realización del cuestionario RFH-NPT, el 75% de los pacientes tenían riesgo alto de malnutrición, un 15% riesgo intermedio y el 10% restante riesgo bajo de malnutrición. Estos resultados aparecen reflejados en la **figura 5**.

Figura 5. RFH-NPT



Como se puede ver en la **figura 6**, más de la mitad de los pacientes (55%) presentaban riesgo de malnutrición según los resultados del MNA-SF. Un 20% tenía estado nutricional adecuado y el 25% restante obtuvieron resultados en rango de malnutrición.

Figura 6. MNA-SF



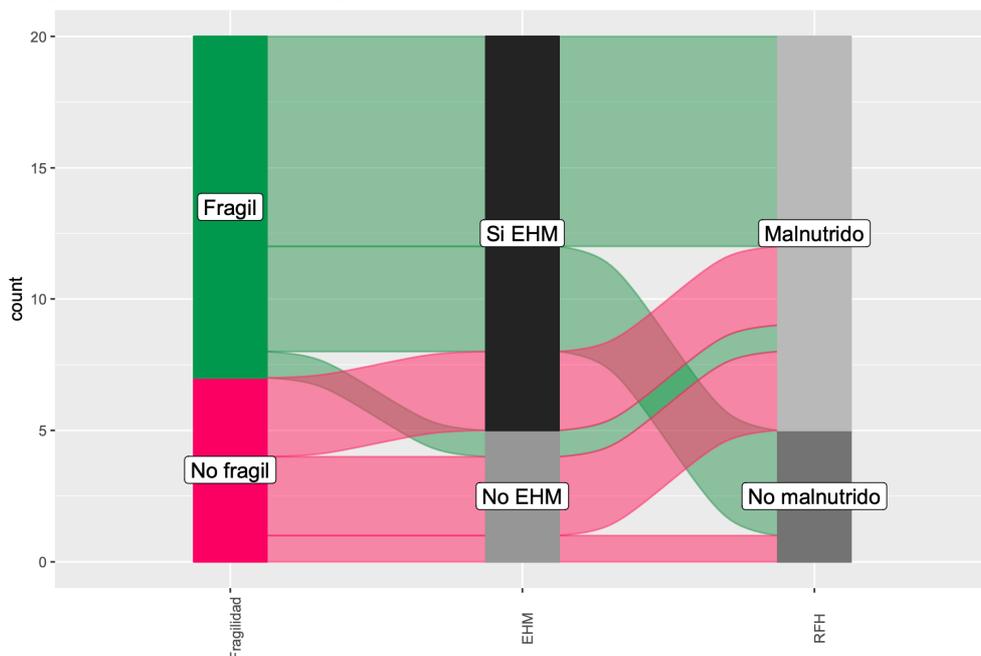
En la **tabla 3** se recoge la prevalencia de las distintas combinaciones de fragilidad, encefalopatía mínima y malnutrición en el momento de ingreso. Se consideraron pacientes “FIT” aquellos que presentaron resultados negativos para las tres variables a estudio.

Tabla 3. Combinación variables valoración integral

Variable	Datos descriptivos
Frágil + malnutrido (RFH-NPT): Sí n(%)	9 (45%)
Frágil + malnutrido (MNA-SF): Sí n(%)	4 (20%)
Frágil + encefalopatía mínima: Sí n(%)	12 (60%)
Encefalopatía mínima + malnutrido (RFH-NPT): Sí n(%)	11 (55%)
Encefalopatía mínima + malnutrido (MNA-SF): Sí n(%)	5 (25%)
Frágil + malnutrido (RFH-NPT) + encefalopatía mínima: Sí n(%)	8 (40%)
Frágil + malnutrido (MNA-SF) + encefalopatía mínima: Sí n(%)	4 (20%)
FIT: Sí n(%)	4 (20%)

A continuación, en la **figura 7** se muestra el diagrama de flujo que representa de forma gráfica la prevalencia y relación de las tres variables estudiadas.

Figura 7. Gráfico de flujo fragilidad, encefalopatía mínima y malnutrición



Number of flows: 6
Original Dataframe reduced to 30 %
Maximum weight of a single flow 40 %

EHM: encefalopatía hepática mínima.

Eventos durante y tras el ingreso

Un tercio de los pacientes desarrollaron fallo renal durante el ingreso hospitalario, frente a un 75% que no. De ellos, el 80% fueron estadio 2 según la clasificación AKI y un 20% estadio 1.

Un 30% presentó hemorragia digestiva secundaria a la hipertensión portal, mientras que un 70% no.

El 35% de los pacientes desarrollaron infección con criterios de gravedad requiriendo antibioterapia intravenosa, por un 65% que no. Un 25% desarrolló síndrome hepatorenal.

La mitad de los pacientes presentaron descompensación edematoascítica durante el ingreso (el 55% de los pacientes requirió paracentesis evacuadora) y la otra mitad no.

El 45% de los pacientes desarrollaron encefalopatía hepática “abierta” durante el transcurso de su ingreso, por un 55% que no.

Un paciente (5%) requirió traslado a Unidad de Cuidados Intensivos durante su ingreso. Asimismo, un paciente (5%) falleció durante el ingreso. En los meses de seguimiento tras el alta hospitalaria, 2 pacientes fallecieron (10%). En total, hubo 3 exitus (15%) durante el periodo de estudio.

Más de la mitad de los sujetos (55%) reingresaron al menos una vez en los meses siguientes tras el alta. El 40% no lo hicieron.

Análisis inferencial

Encefalopatía mínima

En la **tabla 4** se resume la asociación de la presencia o no de encefalopatía mínima con las distintas variables basales y con los eventos recogidos a lo largo del estudio.

Tabla 4. Análisis encefalopatía mínima.

	NO EHM (N=5)	SI EHM (N=15)	Total (N=20)	p value
Edad				0.106 ¹
Mean (SD)	56.3 (13.5)	66.7 (11.3)	64.1 (12.4)	
Range	41.0 - 69.4	43.2 - 86.7	41.0 - 86.7	
Sexo				0.035²
Hombre	1.0 (20.0%)	11.0 (73.3%)	12.0 (60.0%)	
Mujer	4.0 (80.0%)	4.0 (26.7%)	8.0 (40.0%)	
Índice de Charlson				0.142 ¹
Mean (SD)	5.0 (2.0)	6.9 (2.4)	6.4 (2.4)	
Range	3.0 - 7.0	3.0 - 12.0	3.0 - 12.0	

Descompensación previa				0.371 ²
NO	2.0 (40.0%)	3.0 (20.0%)	5.0 (25.0%)	
SI	3.0 (60.0%)	12.0 (80.0%)	15.0 (75.0%)	
Ingresos previos por descompensación				0.371 ²
NO	2.0 (40.0%)	3.0 (20.0%)	5.0 (25.0%)	
SI	3.0 (60.0%)	12.0 (80.0%)	15.0 (75.0%)	
Días estancia				0.536 ¹
Mean (SD)	7.0 (3.9)	8.9 (6.1)	8.4 (5.6)	
Range	3.0 - 13.0	3.0 - 21.0	3.0 - 21.0	
MELD al ingreso				0.286 ¹
Mean (SD)	12.8 (4.2)	15.2 (4.2)	14.6 (4.2)	
Range	8.0 - 18.0	9.0 - 23.0	8.0 - 23.0	
MELD-Na al ingreso				0.142 ¹
Mean (SD)	14.0 (5.1)	18.0 (5.0)	17.0 (5.2)	
Range	8.0 - 21.0	11.0 - 30.0	8.0 - 30.0	
CHILD				0.058 ²
A	3.0 (60.0%)	1.0 (6.7%)	4.0 (20.0%)	
B	2.0 (40.0%)	8.0 (53.3%)	10.0 (50.0%)	
C	0.0 (0.0%)	4.0 (26.7%)	4.0 (20.0%)	
ND	0.0 (0.0%)	2.0 (13.3%)	2.0 (10.0%)	
RFH-NPT				0.430 ²
Alto	4.0 (80.0%)	11.0 (73.3%)	15.0 (75.0%)	
Bajo	1.0 (20.0%)	1.0 (6.7%)	2.0 (10.0%)	
Intermedio	0.0 (0.0%)	3.0 (20.0%)	3.0 (15.0%)	
MNA-SF				0.026 ²
Adecuado	3.0 (60.0%)	1.0 (6.7%)	4.0 (20.0%)	
Malnutrición	0.0 (0.0%)	5.0 (33.3%)	5.0 (25.0%)	
Riesgo	2.0 (40.0%)	9.0 (60.0%)	11.0 (55.0%)	
IMC				0.188 ¹
Mean (SD)	24.7 (2.3)	27.4 (4.2)	26.8 (3.9)	
Range	22.6 - 28.8	19.7 - 33.8	19.7 - 33.8	
Grado de fragilidad				0.029 ²
Frágil	1.0 (20.0%)	12.0 (80.0%)	13.0 (65.0%)	
Pre-frágil	3.0 (60.0%)	3.0 (20.0%)	6.0 (30.0%)	
Robusto	1.0 (20.0%)	0.0 (0.0%)	1.0 (5.0%)	
Fallo renal				0.371 ²
NO	3.0 (60.0%)	12.0 (80.0%)	15.0 (75.0%)	
SI	2.0 (40.0%)	3.0 (20.0%)	5.0 (25.0%)	
Encefalopatía hepática abierta				0.020 ²
NO	5.0 (100.0%)	6.0 (40.0%)	11.0 (55.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	9.0 (60.0%)	9.0 (45.0%)	
Hemorragia				0.091 ²
NO	2.0 (40.0%)	12.0 (80.0%)	14.0 (70.0%)	
SI	3.0 (60.0%)	3.0 (20.0%)	6.0 (30.0%)	
Síndrome hepatorenal				0.371 ²
NO	3.0 (60.0%)	12.0 (80.0%)	15.0 (75.0%)	
SI	2.0 (40.0%)	3.0 (20.0%)	5.0 (25.0%)	
Descompensación edematoascítica				0.194 ²
NO	4.0 (80.0%)	7.0 (46.7%)	11.0 (55.0%)	
SI	1.0 (20.0%)	8.0 (53.3%)	9.0 (45.0%)	
Infección grave				0.058 ²
NO	5.0 (100.0%)	8.0 (53.3%)	13.0 (65.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	7.0 (46.7%)	7.0 (35.0%)	
Exitus				0.554 ²
NO	5.0 (100.0%)	14.0 (93.3%)	19.0 (95.0%)	

SI	0.0 (0.0%)	1.0 (6.7%)	1.0 (5.0%)	
Reingreso				0.106 ²
NO	4.0 (80.0%)	4.0 (26.7%)	8.0 (40.0%)	
SI	1.0 (20.0%)	10.0 (66.7%)	11.0 (55.0%)	
ND	0.0 (0.0%)	1.0 (6.7%)	1.0 (5.0%)	
Exitus tras alta				0.278 ²
NO	5.0 (100.0%)	12.0 (80.0%)	17.0 (85.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	3.0 (20.0%)	3.0 (15.0%)	

¹ ANOVA, ² Pearson's Chi-squared test

Hubo diferencias estadísticamente significativas de presencia de encefalopatía hepática mínima según el sexo, siendo más frecuente en los hombres ($p = 0.035$). Sin embargo, no se encontraron diferencias en función de la edad ($p = 0.106$).

En relación con los antecedentes del paciente, no hubo relación significativa entre la detección de encefalopatía mínima al ingreso y la presencia o no de descompensaciones o ingresos previos ($p = 0.371$ en ambos casos). Tampoco se asoció con un peor resultado de los test de función hepática Child, Meld y Meld-Na al ingreso ($p = 0.058$, $p = 0.286$ y $p = 0.142$ respectivamente).

Con el resto de test realizados al ingreso, la presencia de encefalopatía mínima presentó relación estadísticamente significativa con la malnutrición detectada mediante el MNA-SF ($p = 0.026$) y con la presencia de fragilidad según el LFI ($p = 0.029$). No hubo asociación significativa con la malnutrición detectada mediante el RFH-NPT ($p = 0.430$).

La presencia de encefalopatía mínima se asocia de forma significativa con la aparición de encefalopatía hepática abierta ($p = 0.020$). Aunque la relación entre encefalopatía mínima e infección grave no alcanza la significación estadística, se intuye que podría haber asociación dado el valor de p ($p = 0.058$).

No se encontró relación con el desarrollo de síndrome hepatorenal ($p = 0.371$), hemorragia digestiva ($p = 0.091$), ni descompensación edematoascítica ($p = 0.194$).

La presencia o no de encefalopatía mínima no obtuvo relación estadísticamente significativa con una mayor mortalidad ($p = 0.278$), ingreso más prolongado ($p = 0.536$) ni mayor tasa de reingreso ($p = 0.106$).

Fragilidad

En la **tabla 5** se recoge el análisis de las distintas variables según la presencia o no de fragilidad en función del Liver Frailty Index. En el grupo de "No frágil" se incluyen aquellos pacientes en situación de pre-fragilidad y robustos.

Tabla 5. Análisis fragilidad.

	No frágil (N=7)	Frágil (N=13)	Total (N=20)	p value
Edad				0.039¹
Mean (SD)	56.5 (11.9)	68.2 (10.9)	64.1 (12.4)	
Range	41.0 - 69.4	43.2 - 86.7	41.0 - 86.7	
Sexo				0.848 ²
Hombre	4.0 (57.1%)	8.0 (61.5%)	12.0 (60.0%)	
Mujer	3.0 (42.9%)	5.0 (38.5%)	8.0 (40.0%)	
Índice Charlson				0.004¹
Mean (SD)	4.4 (1.4)	7.5 (2.2)	6.4 (2.4)	
Range	3.0 - 7.0	3.0 - 12.0	3.0 - 12.0	
Descompensación previa				0.787 ²
NO	2.0 (28.6%)	3.0 (23.1%)	5.0 (25.0%)	
SI	5.0 (71.4%)	10.0 (76.9%)	15.0 (75.0%)	
Ingresos previos por descompensación				0.787 ²
NO	2.0 (28.6%)	3.0 (23.1%)	5.0 (25.0%)	
SI	5.0 (71.4%)	10.0 (76.9%)	15.0 (75.0%)	
Días estancia				0.143 ¹
Mean (SD)	5.9 (3.8)	9.8 (6.1)	8.4 (5.6)	
Range	3.0 - 13.0	4.0 - 21.0	3.0 - 21.0	
MELD al ingreso				0.323 ¹
Mean (SD)	13.3 (3.3)	15.3 (4.7)	14.6 (4.2)	
Range	8.0 - 18.0	9.0 - 23.0	8.0 - 23.0	
MELD-Na al ingreso				0.604 ¹
Mean (SD)	16.1 (5.5)	17.5 (5.2)	17.0 (5.2)	
Range	8.0 - 24.0	10.0 - 30.0	8.0 - 30.0	
CHILD				0.243 ²
A	3.0 (42.9%)	1.0 (7.7%)	4.0 (20.0%)	
B	3.0 (42.9%)	7.0 (53.8%)	10.0 (50.0%)	
C	1.0 (14.3%)	3.0 (23.1%)	4.0 (20.0%)	
ND	0.0 (0.0%)	2.0 (15.4%)	2.0 (10.0%)	
RFH-NPT				0.372 ²
Alto	6.0 (85.7%)	9.0 (69.2%)	15.0 (75.0%)	
Bajo	1.0 (14.3%)	1.0 (7.7%)	2.0 (10.0%)	
Intermedio	0.0 (0.0%)	3.0 (23.1%)	3.0 (15.0%)	
MNA-SF				0.166 ²
Adecuado	3.0 (42.9%)	1.0 (7.7%)	4.0 (20.0%)	
Malnutrición	1.0 (14.3%)	4.0 (30.8%)	5.0 (25.0%)	
Riesgo	3.0 (42.9%)	8.0 (61.5%)	11.0 (55.0%)	
Fallo renal				0.787 ²
NO	5.0 (71.4%)	10.0 (76.9%)	15.0 (75.0%)	
SI	2.0 (28.6%)	3.0 (23.1%)	5.0 (25.0%)	
Encefalopatía hepática abierta				0.043²
NO	6.0 (85.7%)	5.0 (38.5%)	11.0 (55.0%)	
SI	1.0 (14.3%)	8.0 (61.5%)	9.0 (45.0%)	
Hemorragia				0.357 ²
NO	4.0 (57.1%)	10.0 (76.9%)	14.0 (70.0%)	
SI	3.0 (42.9%)	3.0 (23.1%)	6.0 (30.0%)	
Síndrome hepatorenal				0.787 ²
NO	5.0 (71.4%)	10.0 (76.9%)	15.0 (75.0%)	
SI	2.0 (28.6%)	3.0 (23.1%)	5.0 (25.0%)	
Descompensación edematoascítica				0.279 ²
NO	5.0 (71.4%)	6.0 (46.2%)	11.0 (55.0%)	
SI	2.0 (28.6%)	7.0 (53.8%)	9.0 (45.0%)	
Infección grave				0.154 ²

NO	6.0 (85.7%)	7.0 (53.8%)	13.0 (65.0%)	
SI	1.0 (14.3%)	6.0 (46.2%)	7.0 (35.0%)	
Exitus				0.452 ²
NO	7.0 (100.0%)	12.0 (92.3%)	19.0 (95.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	1.0 (7.7%)	1.0 (5.0%)	
Reingreso				0.752 ²
0	3.0 (42.9%)	5.0 (38.5%)	8.0 (40.0%)	
1	4.0 (57.1%)	7.0 (53.8%)	11.0 (55.0%)	
ND	0.0 (0.0%)	1.0 (7.7%)	1.0 (5.0%)	
Exitus tras alta				0.168 ²
NO	7.0 (100.0%)	10.0 (76.9%)	17.0 (85.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	3.0 (23.1%)	3.0 (15.0%)	

¹ ANOVA, ² Pearson's Chi-squared test

En cuanto a las variables demográficas, la fragilidad sí que presentó relación estadísticamente significativa con la edad, siendo más frecuente a mayor edad ($p = 0.039$). En este caso no hubo diferencias significativas según el sexo ($p = 0.848$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con los test de función hepática Child, Meld y Meld-Na ($p = 0.243$; $p = 0.323$; $p = 0.604$ respectivamente). Sí que hay asociación estadísticamente significativa entre la presencia de fragilidad y mayor grado de comorbilidad según el índice de Charlson ($p = 0.004$).

La detección de fragilidad al ingreso no se correlacionó con el antecedente de descompensación previa ($p = 0.787$) ni ingresos anteriores por este motivo ($p = 0.787$).

En cuanto a los resultados de los test de cribado de malnutrición en los pacientes frágiles y no frágiles, no existieron diferencias significativas ($p = 0.166$ para el MNA-SF y $p = 0.372$ para el RFH-NPT).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de fragilidad y el desarrollo de encefalopatía hepática abierta ($p = 0.043$). No hubo diferencias en el resto de eventos durante el ingreso ni en la tasa de reingreso y exitus al alta. Tampoco tiene relación estadísticamente significativa con los días de ingreso ($p = 0.143$).

Malnutrición según el RFH-NPT

En la **tabla 6** se resume el análisis de las distintas variables del estudio en relación a la presencia o no de malnutrición según el RFH-NPT.

Tabla 6. Análisis malnutrición según RFH-NPT.

	No malnutrido (N=5)	Malnutrido (N=15)	Total (N=20)	p value
Edad				0.599 ¹
Mean (SD)	66.7 (14.8)	63.2 (11.9)	64.1 (12.4)	

Range	42.6 - 77.3	41.0 - 86.7	41.0 - 86.7	
Sexo				0.292 ²
Hombre	4.0 (80.0%)	8.0 (53.3%)	12.0 (60.0%)	
Mujer	1.0 (20.0%)	7.0 (46.7%)	8.0 (40.0%)	
Índice Charlson				0.212 ¹
Mean (SD)	7.6 (3.2)	6.0 (2.1)	6.4 (2.4)	
Range	3.0 - 12.0	3.0 - 10.0	3.0 - 12.0	
Días estancia				0.860 ¹
Mean (SD)	8.8 (6.4)	8.3 (5.6)	8.4 (5.6)	
Range	4.0 - 18.0	3.0 - 21.0	3.0 - 21.0	
MELD al ingreso				0.815 ¹
Mean (SD)	14.2 (3.7)	14.7 (4.5)	14.6 (4.2)	
Range	9.0 - 18.0	8.0 - 23.0	8.0 - 23.0	
MELD-Na al ingreso				0.634 ¹
Mean (SD)	16.0 (2.0)	17.3 (5.9)	17.0 (5.2)	
Range	13.0 - 18.0	8.0 - 30.0	8.0 - 30.0	
CHILD				0.545 ²
A	1.0 (20.0%)	3.0 (20.0%)	4.0 (20.0%)	
B	3.0 (60.0%)	7.0 (46.7%)	10.0 (50.0%)	
C	0.0 (0.0%)	4.0 (26.7%)	4.0 (20.0%)	
ND	1.0 (20.0%)	1.0 (6.7%)	2.0 (10.0%)	
MNA-SF				0.433 ²
Adecuado	2.0 (40.0%)	2.0 (13.3%)	4.0 (20.0%)	
Malnutrición	1.0 (20.0%)	4.0 (26.7%)	5.0 (25.0%)	
Riesgo	2.0 (40.0%)	9.0 (60.0%)	11.0 (55.0%)	
IMC				0.470 ¹
Mean (SD)	27.9 (2.6)	26.4 (4.3)	26.8 (3.9)	
Range	23.9 - 30.5	19.7 - 33.8	19.7 - 33.8	
Fallo renal				0.371 ²
NO	3.0 (60.0%)	12.0 (80.0%)	15.0 (75.0%)	
SI	2.0 (40.0%)	3.0 (20.0%)	5.0 (25.0%)	
Encefalopatía hepática abierta				0.795 ²
NO	3.0 (60.0%)	8.0 (53.3%)	11.0 (55.0%)	
SI	2.0 (40.0%)	7.0 (46.7%)	9.0 (45.0%)	
Hemorragia				0.573 ²
NO	3.0 (60.0%)	11.0 (73.3%)	14.0 (70.0%)	
SI	2.0 (40.0%)	4.0 (26.7%)	6.0 (30.0%)	
Descompensación edematoascítica				0.795 ²
NO	3.0 (60.0%)	8.0 (53.3%)	11.0 (55.0%)	
SI	2.0 (40.0%)	7.0 (46.7%)	9.0 (45.0%)	
Infección grave				0.787 ²
NO	3.0 (60.0%)	10.0 (66.7%)	13.0 (65.0%)	
SI	2.0 (40.0%)	5.0 (33.3%)	7.0 (35.0%)	
Exitus				0.554 ²
NO	5.0 (100.0%)	14.0 (93.3%)	19.0 (95.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	1.0 (6.7%)	1.0 (5.0%)	
Reingreso				0.529 ²
0	3.0 (60.0%)	5.0 (33.3%)	8.0 (40.0%)	
1	2.0 (40.0%)	9.0 (60.0%)	11.0 (55.0%)	
ND	0.0 (0.0%)	1.0 (6.7%)	1.0 (5.0%)	
Exitus tras alta				0.278 ²
NO	5.0 (100.0%)	12.0 (80.0%)	17.0 (85.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	3.0 (20.0%)	3.0 (15.0%)	

¹ ANOVA, ² Pearson's Chi-squared test

La detección de malnutrición mediante el test RFH-NPT no se asoció estadísticamente con la edad ($p = 0.599$) ni con el sexo ($p = 0.292$) de los pacientes. Tampoco se observaron diferencias con el índice de Charlson ($p = 0.212$) ni los test de función hepática. No hubo diferencias significativas con el MNA-SF ($p = 0.433$) ni con el IMC ($p = 0.470$).

La malnutrición según el RFH-NPT no presentó asociación estadísticamente significativa con ninguno de los eventos valorados al ingreso ni se asoció con una mayor estancia hospitalaria ($p = 0.860$), tasa de reingreso ($p = 0.529$) ni exitus ($p = 0.278$).

Malnutrición según MNA-SF

En la **tabla 7** se resume el análisis de las distintas variables del estudio en relación a la presencia o no de malnutrición según el MNA-SF.

Tabla 7. Análisis malnutrición según MNA-SF.

	0 (N=15)	1 (N=5)	Total (N=20)	p value
Edad				0.578 ¹
Mean (SD)	65.0 (12.3)	61.3 (13.8)	64.1 (12.4)	
Range	41.0 - 86.7	43.2 - 75.4	41.0 - 86.7	
Sexo				1.000 ²
Hombre	9.0 (60.0%)	3.0 (60.0%)	12.0 (60.0%)	
Mujer	6.0 (40.0%)	2.0 (40.0%)	8.0 (40.0%)	
Índice Charlson				0.683 ¹
Mean (SD)	6.5 (2.5)	6.0 (2.4)	6.4 (2.4)	
Range	3.0 - 12.0	3.0 - 9.0	3.0 - 12.0	
Días estancia				0.017¹
Mean (SD)	6.7 (3.8)	13.4 (7.6)	8.4 (5.6)	
Range	3.0 - 16.0	3.0 - 21.0	3.0 - 21.0	
MELD al ingreso				0.481 ¹
Mean (SD)	14.2 (4.2)	15.8 (4.7)	14.6 (4.2)	
Range	8.0 - 23.0	12.0 - 23.0	8.0 - 23.0	
MELD-Na al ingreso				0.246 ¹
Mean (SD)	16.2 (4.8)	19.4 (6.1)	17.0 (5.2)	
Range	8.0 - 24.0	14.0 - 30.0	8.0 - 30.0	
CHILD				0.362 ²
A	4.0 (26.7%)	0.0 (0.0%)	4.0 (20.0%)	
B	6.0 (40.0%)	4.0 (80.0%)	10.0 (50.0%)	
C	3.0 (20.0%)	1.0 (20.0%)	4.0 (20.0%)	
ND	2.0 (13.3%)	0.0 (0.0%)	2.0 (10.0%)	
Fallo renal				0.371 ²
NO	12.0 (80.0%)	3.0 (60.0%)	15.0 (75.0%)	
SI	3.0 (20.0%)	2.0 (40.0%)	5.0 (25.0%)	
Encefalopatía hepática abierta				0.069 ²
NO	10.0 (66.7%)	1.0 (20.0%)	11.0 (55.0%)	
SI	5.0 (33.3%)	4.0 (80.0%)	9.0 (45.0%)	
Hemorragia				0.573 ²
NO	10.0 (66.7%)	4.0 (80.0%)	14.0 (70.0%)	
SI	5.0 (33.3%)	1.0 (20.0%)	6.0 (30.0%)	
Síndrome hepatorenal				0.371 ²
NO	12.0 (80.0%)	3.0 (60.0%)	15.0 (75.0%)	
SI	3.0 (20.0%)	2.0 (40.0%)	5.0 (25.0%)	
Descompensación edematoascítica				0.436 ²

NO	9.0 (60.0%)	2.0 (40.0%)	11.0 (55.0%)	
SI	6.0 (40.0%)	3.0 (60.0%)	9.0 (45.0%)	
Infección grave				0.176 ²
NO	11.0 (73.3%)	2.0 (40.0%)	13.0 (65.0%)	
SI	4.0 (26.7%)	3.0 (60.0%)	7.0 (35.0%)	
Exitus				0.076²
NO	15.0 (100.0%)	4.0 (80.0%)	19.0 (95.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	1.0 (20.0%)	1.0 (5.0%)	
Reingreso				0.195 ²
0	6.0 (40.0%)	2.0 (40.0%)	8.0 (40.0%)	
1	9.0 (60.0%)	2.0 (40.0%)	11.0 (55.0%)	
ND	0.0 (0.0%)	1.0 (20.0%)	1.0 (5.0%)	
Exitus tras alta				0.071²
NO	14.0 (93.3%)	3.0 (60.0%)	17.0 (85.0%)	
SI	1.0 (6.7%)	2.0 (40.0%)	3.0 (15.0%)	

¹ ANOVA, ² Pearson's Chi-squared test

En cuanto a las variables demográficas comparando entre los pacientes con malnutrición y aquellos que no según el MNA-SF, no hubo diferencias significativas en cuanto a edad ni sexo ($p = 0.578$ y $p = 1.00$ respectivamente). Tampoco se encontraron diferencias con el índice de comorbilidad de Charlson ni con los test de función hepática habituales.

Con respecto a los eventos durante el ingreso no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes desnutridos. Sí que hubo diferencias en la duración del ingreso, siendo significativamente mayor en aquellos pacientes con malnutrición ($p = 0.017$). Aunque no alcanza la significación estadística, hay una clara tendencia a la predicción de exitus tanto durante el ingreso como posteriormente ($p = 0.076$ y $p = 0.071$ respectivamente).

Análisis combinado de fragilidad y encefalopatía mínima

En la **tabla 8** se muestran los resultados del análisis de las variables a estudio en los pacientes que presentaban de forma simultánea datos de fragilidad y encefalopatía mínima respecto a aquellos que no.

Tabla 8. Análisis de fragilidad y encefalopatía mínima.

	NO (N=8)	SÍ (N=12)	Total (N=20)	p value
Edad				0.040¹
Mean (SD)	57.3 (11.3)	68.7 (11.3)	64.1 (12.4)	
Range	41.0 - 69.4	43.2 - 86.7	41.0 - 86.7	
Sexo				0.456 ²
Hombre	4.0 (50.0%)	8.0 (66.7%)	12.0 (60.0%)	
Mujer	4.0 (50.0%)	4.0 (33.3%)	8.0 (40.0%)	
Índice Charlson				0.009¹
Mean (SD)	4.8 (1.6)	7.5 (2.3)	6.4 (2.4)	
Range	3.0 - 7.0	3.0 - 12.0	3.0 - 12.0	
Descompensación previa				0.292 ²
NO	3.0 (37.5%)	2.0 (16.7%)	5.0 (25.0%)	
SI	5.0 (62.5%)	10.0 (83.3%)	15.0 (75.0%)	
Ingresos previos por descompensación				0.292 ²

NO	3.0 (37.5%)	2.0 (16.7%)	5.0 (25.0%)	
SI	5.0 (62.5%)	10.0 (83.3%)	15.0 (75.0%)	
Días estancia				0.071¹
Mean (SD)	5.6 (3.5)	10.2 (6.1)	8.4 (5.6)	
Range	3.0 - 13.0	4.0 - 21.0	3.0 - 21.0	
Fallo renal				1.000 ²
NO	6.0 (75.0%)	9.0 (75.0%)	15.0 (75.0%)	
SI	2.0 (25.0%)	3.0 (25.0%)	5.0 (25.0%)	
Encefalopatía hepática abierta				0.017²
NO	7.0 (87.5%)	4.0 (33.3%)	11.0 (55.0%)	
SI	1.0 (12.5%)	8.0 (66.7%)	9.0 (45.0%)	
Hemorragia				0.111 ²
NO	4.0 (50.0%)	10.0 (83.3%)	14.0 (70.0%)	
SI	4.0 (50.0%)	2.0 (16.7%)	6.0 (30.0%)	
Descompensación edematoascítica				0.142 ²
NO	6.0 (75.0%)	5.0 (41.7%)	11.0 (55.0%)	
SI	2.0 (25.0%)	7.0 (58.3%)	9.0 (45.0%)	
Infección grave				0.085²
NO	7.0 (87.5%)	6.0 (50.0%)	13.0 (65.0%)	
SI	1.0 (12.5%)	6.0 (50.0%)	7.0 (35.0%)	
Exitus				0.402 ²
NO	8.0 (100.0%)	11.0 (91.7%)	19.0 (95.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	1.0 (8.3%)	1.0 (5.0%)	
Reingreso				0.588 ²
NO	4.0 (50.0%)	4.0 (33.3%)	8.0 (40.0%)	
SI	4.0 (50.0%)	7.0 (58.3%)	11.0 (55.0%)	
ND	0.0 (0.0%)	1.0 (8.3%)	1.0 (5.0%)	
Exitus tras alta				0.125 ²
NO	8.0 (100.0%)	9.0 (75.0%)	17.0 (85.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	3.0 (25.0%)	3.0 (15.0%)	

¹ ANOVA, ² Pearson's Chi-squared test

En cuanto a las variables demográficas y basales, se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo, siendo más frecuente en hombres ($p = 0.040$), y con mayores valores del índice de Charlson ($p = 0.009$).

En el grupo de pacientes que presentaban de forma simultánea al ingreso datos de encefalopatía mínima y fragilidad se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de encefalopatía abierta, siendo mayor en este grupo ($p = 0.017$). No se observaron diferencias significativas en el resto de complicaciones durante el ingreso ni tras el alta, sin embargo presentan tendencia a la significación estadística en el caso de la infección grave ($p = 0.085$) y los días de ingreso ($p = 0.071$).

Análisis combinado de fragilidad y malnutrición según el RFH-NPT

Como se puede ver en la **tabla 9**, en el grupo de pacientes frágiles y con criterios de malnutrición según el RFH-NPT se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad combinada durante el ingreso y tras el alta ($p = 0.038$). No hubo diferencias significativas en los días de ingreso ($p = 0.105$) ni en el desarrollo de complicaciones durante el mismo, aunque se puede ver tendencia en la aparición de

encefalopatía hepática abierta ($p = 0.078$) y descompensación edematoascítica ($p = 0.078$).

Tabla 9. Análisis de fragilidad y malnutrición (RFH-NPT).

	NO (N=11)	SI (N=9)	Total (N=20)	p value
Días estancia				0.105 ¹
Mean (SD)	6.5 (4.8)	10.7 (6.0)	8.4 (5.6)	
Range	3.0 - 18.0	4.0 - 21.0	3.0 - 21.0	
Fallo renal				0.795 ²
NO	8.0 (72.7%)	7.0 (77.8%)	15.0 (75.0%)	
SI	3.0 (27.3%)	2.0 (22.2%)	5.0 (25.0%)	
Encefalopatía hepática abierta				0.078²
NO	8.0 (72.7%)	3.0 (33.3%)	11.0 (55.0%)	
SI	3.0 (27.3%)	6.0 (66.7%)	9.0 (45.0%)	
Hemorragia				0.492 ²
NO	7.0 (63.6%)	7.0 (77.8%)	14.0 (70.0%)	
SI	4.0 (36.4%)	2.0 (22.2%)	6.0 (30.0%)	
Síndrome hepatorenal				0.795 ²
NO	8.0 (72.7%)	7.0 (77.8%)	15.0 (75.0%)	
SI	3.0 (27.3%)	2.0 (22.2%)	5.0 (25.0%)	
Descompensación edematoascítica				0.078²
NO	8.0 (72.7%)	3.0 (33.3%)	11.0 (55.0%)	
SI	3.0 (27.3%)	6.0 (66.7%)	9.0 (45.0%)	
Infección grave				0.423 ²
NO	8.0 (72.7%)	5.0 (55.6%)	13.0 (65.0%)	
SI	3.0 (27.3%)	4.0 (44.4%)	7.0 (35.0%)	
Exitus				0.257 ²
NO	11.0 (100.0%)	8.0 (88.9%)	19.0 (95.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	1.0 (11.1%)	1.0 (5.0%)	
Reingreso				0.495 ²
NO	5.0 (45.5%)	3.0 (33.3%)	8.0 (40.0%)	
SI	6.0 (54.5%)	5.0 (55.6%)	11.0 (55.0%)	
ND	0.0 (0.0%)	1.0 (11.1%)	1.0 (5.0%)	
Exitus tras alta				0.038²
NO	11.0 (100.0%)	6.0 (66.7%)	17.0 (85.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	3.0 (33.3%)	3.0 (15.0%)	

¹ ANOVA, ² Pearson's Chi-squared test

Análisis encefalopatía mínima, fragilidad y malnutrición (RFH-NPT)

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que presentaban de forma concomitante encefalopatía mínima, fragilidad y malnutrición (según el RFH-NPT) con los días de estancia ($p = 0.041$) y la mortalidad al alta ($p = 0.021$). Este grupo también se asoció con mayor riesgo de desarrollar encefalopatía hepática durante el ingreso ($p = 0.028$) y descompensación edematoascítica ($p = 0.028$).

No se encontraron diferencias significativas para el resto de variables como se puede ver en la **tabla 10**.

Tabla 10. Análisis de fragilidad, encefalopatía mínima y malnutrición (RFH-NPT).

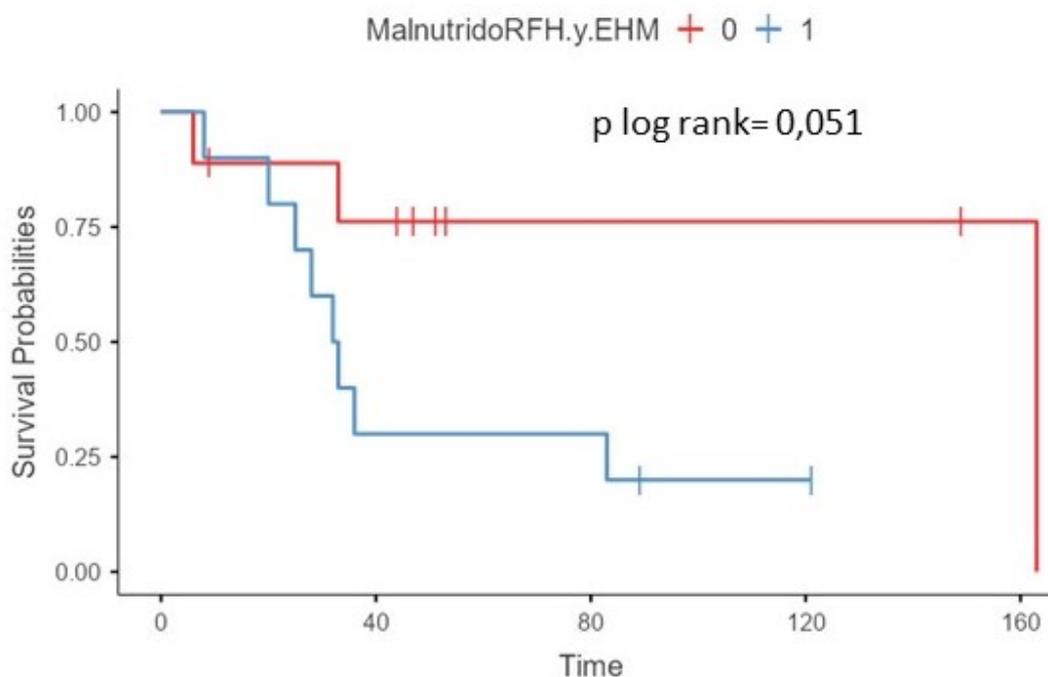
	NO (N=12)	SI (N=8)	Total (N=20)	p value
Días estancia				0.041¹
Mean (SD)	6.3 (4.7)	11.5 (5.8)	8.4 (5.6)	
Range	3.0 - 18.0	5.0 - 21.0	3.0 - 21.0	
Fallo renal				1.000 ²
NO	9.0 (75.0%)	6.0 (75.0%)	15.0 (75.0%)	
SI	3.0 (25.0%)	2.0 (25.0%)	5.0 (25.0%)	
Encefalopatía hepática				0.028²
NO	9.0 (75.0%)	2.0 (25.0%)	11.0 (55.0%)	
SI	3.0 (25.0%)	6.0 (75.0%)	9.0 (45.0%)	
Hemorragia				0.163 ²
NO	7.0 (58.3%)	7.0 (87.5%)	14.0 (70.0%)	
SI	5.0 (41.7%)	1.0 (12.5%)	6.0 (30.0%)	
Síndrome hepatorenal				1.000 ²
NO	9.0 (75.0%)	6.0 (75.0%)	15.0 (75.0%)	
SI	3.0 (25.0%)	2.0 (25.0%)	5.0 (25.0%)	
Descompensación edematoascítica				0.028²
NO	9.0 (75.0%)	2.0 (25.0%)	11.0 (55.0%)	
SI	3.0 (25.0%)	6.0 (75.0%)	9.0 (45.0%)	
Infección grave				0.251 ²
NO	9.0 (75.0%)	4.0 (50.0%)	13.0 (65.0%)	
SI	3.0 (25.0%)	4.0 (50.0%)	7.0 (35.0%)	
Exitus				0.209 ²
NO	12.0 (100.0%)	7.0 (87.5%)	19.0 (95.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	1.0 (12.5%)	1.0 (5.0%)	
Reingreso				0.303 ²
NO	6.0 (50.0%)	2.0 (25.0%)	8.0 (40.0%)	
SI	6.0 (50.0%)	5.0 (62.5%)	11.0 (55.0%)	
ND	0.0 (0.0%)	1.0 (12.5%)	1.0 (5.0%)	
Exitus tras alta				0.021²
NO	12.0 (100.0%)	5.0 (62.5%)	17.0 (85.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	3.0 (37.5%)	3.0 (15.0%)	

¹ ANOVA, ² Pearson's Chi-squared test

Se ha realizado un análisis de supervivencia para evaluar si las variables estudiadas (fragilidad, malnutrición y encefalopatía mínima), así como sus combinaciones predecían el riesgo de reingreso y el tiempo hasta el mismo.

Como puede observarse en la **figura 8**, la existencia de malnutrición según el RFH-NPT y encefalopatía presentaba una clara tendencia a la significación estadística respecto al riesgo de reingreso. El resto de las variables analizadas no han presentado significación.

Figura 8. Análisis de supervivencia malnutrición según RFH y encefalopatía hepática mínima y reingreso.



Análisis de fragilidad, encefalopatía hepática mínima y malnutrición (MNA-Sf)

Como se puede observar en la **tabla 11** la presencia de fragilidad, encefalopatía hepática mínima y malnutrición según el MNA-Sf no se asocia estadísticamente con la edad ni el sexo de los pacientes y tampoco guarda relación significativa con el índice de Charlson de comorbilidad ni la función hepática según los índices MELD y Child-Pugh.

Los pacientes con datos de fragilidad, encefalopatía hepática mínima y malnutrición según el MNA-Sf tuvieron ingresos más prolongados ($p < 0.001$) y mayor tasa de encefalopatía abierta ($p = 0.013$). En este grupo se observaron diferencias estadísticamente significativas tanto en la mortalidad durante el ingreso ($p = 0.040$) como tras el alta ($p = 0.028$). Además, aunque no se alcanza la significación estadística, se puede observar una tendencia a presentar mayor número de infecciones graves durante el ingreso ($p = 0.061$) y mayor tasa de reingreso ($p = 0.084$).

No se observó relación estadísticamente significativa con el desarrollo de descompensación edematoascítica ($p = 0.178$) ni hemorragia digestiva por hipertensión portal ($p = 0.143$) durante el ingreso.

Tabla 11. Análisis de fragilidad, encefalopatía mínima y malnutrición (MNA).

	NO (N=16)	SI (N=4)	Total (N=20)	p value
Edad				0.928 ¹
Mean (SD)	64.2 (12.3)	63.6 (14.8)	64.1 (12.4)	
Range	41.0 - 86.7	43.2 - 75.4	41.0 - 86.7	
Sexo				0.648 ²
Hombre	10.0 (62.5%)	2.0 (50.0%)	12.0 (60.0%)	
Mujer	6.0 (37.5%)	2.0 (50.0%)	8.0 (40.0%)	

Índice Charlson				0.930 ¹
Mean (SD)	6.4 (2.5)	6.5 (2.5)	6.4 (2.4)	
Range	3.0 - 12.0	3.0 - 9.0	3.0 - 12.0	
CHILD				0.534 ²
A	4.0 (25.0%)	0.0 (0.0%)	4.0 (20.0%)	
B	7.0 (43.8%)	3.0 (75.0%)	10.0 (50.0%)	
C	3.0 (18.8%)	1.0 (25.0%)	4.0 (20.0%)	
ND	2.0 (12.5%)	0.0 (0.0%)	2.0 (10.0%)	
MELD				0.269 ¹
Mean (SD)	14.1 (4.1)	16.8 (4.9)	14.6 (4.2)	
Range	8.0 - 23.0	12.0 - 23.0	8.0 - 23.0	
Descompensación previa				0.197 ²
NO	5.0 (31.2%)	0.0 (0.0%)	5.0 (25.0%)	
SI	11.0 (68.8%)	4.0 (100.0%)	15.0 (75.0%)	
Ingresos previos descompensación				0.197 ²
NO	5.0 (31.2%)	0.0 (0.0%)	5.0 (25.0%)	
SI	11.0 (68.8%)	4.0 (100.0%)	15.0 (75.0%)	
Días estancia				<0.001 ¹
Mean (SD)	6.5 (3.8)	16.0 (5.6)	8.4 (5.6)	
Range	3.0 - 16.0	8.0 - 21.0	3.0 - 21.0	
Fallo renal				0.197 ²
NO	13.0 (81.2%)	2.0 (50.0%)	15.0 (75.0%)	
SI	3.0 (18.8%)	2.0 (50.0%)	5.0 (25.0%)	
Encefalopatía hepática				0.013 ²
NO	11.0 (68.8%)	0.0 (0.0%)	11.0 (55.0%)	
SI	5.0 (31.2%)	4.0 (100.0%)	9.0 (45.0%)	
Hemorragia				0.143 ²
NO	10.0 (62.5%)	4.0 (100.0%)	14.0 (70.0%)	
SI	6.0 (37.5%)	0.0 (0.0%)	6.0 (30.0%)	
Descompensación edematoascítica				0.178 ²
NO	10.0 (62.5%)	1.0 (25.0%)	11.0 (55.0%)	
SI	6.0 (37.5%)	3.0 (75.0%)	9.0 (45.0%)	
Infección grave				0.061 ²
NO	12.0 (75.0%)	1.0 (25.0%)	13.0 (65.0%)	
SI	4.0 (25.0%)	3.0 (75.0%)	7.0 (35.0%)	
Exitus				0.040 ²
NO	16.0 (100.0%)	3.0 (75.0%)	19.0 (95.0%)	
SI	0.0 (0.0%)	1.0 (25.0%)	1.0 (5.0%)	
Reingreso				0.084 ²
NO	6.0 (37.5%)	2.0 (50.0%)	8.0 (40.0%)	
SI	10.0 (62.5%)	1.0 (25.0%)	11.0 (55.0%)	
ND	0.0 (0.0%)	1.0 (25.0%)	1.0 (5.0%)	
Exitus tras alta				0.028 ²
NO	15.0 (93.8%)	2.0 (50.0%)	17.0 (85.0%)	
SI	1.0 (6.2%)	2.0 (50.0%)	3.0 (15.0%)	
MELD ingreso				0.269 ¹
Mean (SD)	14.1 (4.1)	16.8 (4.9)	14.6 (4.2)	
Range	8.0 - 23.0	12.0 - 23.0	8.0 - 23.0	
CHILD cualitativo				0.534 ²
A	4.0 (25.0%)	0.0 (0.0%)	4.0 (20.0%)	
B	7.0 (43.8%)	3.0 (75.0%)	10.0 (50.0%)	
C	3.0 (18.8%)	1.0 (25.0%)	4.0 (20.0%)	
ND	2.0 (12.5%)	0.0 (0.0%)	2.0 (10.0%)	

¹ ANOVA, ² Pearson's Chi-squared test

Considerando como variable dependiente los días de estancia hospitalaria, tras aplicar un modelo de regresión lineal la combinación de encefalopatía mínima, fragilidad y malnutrición según el MNA-Sf es la única variable que alcanza significación estadística para predecirla ($p = 0.012$), estos datos se pueden ver reflejados en la **tabla 12**.

Tabla 12. Modelo de regresión días de estancia

Predictor	Estimador	EE	T	P
Constante ^a	9.202	10.287	0.8945	0.390
Frágil + malnutrición (MNA) + EHM				
SI - NO	8.347	2.774	3.0090	0.012
Sexo				
Mujer – Hombre	-0.200	2.077	-0.0965	0.925
Índice Charlson	0.702	1.268	0.5536	0.591
Meld-Na	0.294	0.390	0.7545	0.466
CHILD				
B – A	-2.075	4.310	-0.4813	0.640
C – A	0.290	6.296	0.0461	0.964
ND – A	-4.822	6.017	-0.8013	0.440

^a nivel de referencia

DISCUSIÓN

La encefalopatía hepática mínima, la fragilidad y la malnutrición tienen importante implicación pronóstica en el paciente con cirrosis hepática hospitalizado por descompensación, especialmente cuando aparecen de forma concomitante. La presencia de encefalopatía hepática mínima y datos de fragilidad al ingreso, tanto de forma aislada como combinada predicen el desarrollo de encefalopatía hepática abierta durante el ingreso. Los pacientes con cribado positivo de malnutrición tienen ingresos más prolongados. Y si además presentan fragilidad, malnutrición y encefalopatía mínima de forma simultánea tienen ingresos más prolongados, mayor riesgo de descompensación edematoascítica, encefalopatía hepática abierta y mayor mortalidad.

Existe actualmente una tendencia creciente hacia un enfoque multidimensional de la medicina, valorando el impacto de las patologías en la calidad de vida de los pacientes y no sólo sus bases fisiopatológicas. Conceptos como la fragilidad y el estado nutricional están cobrando una importancia cada vez mayor. En los pacientes cirróticos, la encefalopatía mínima también se encuentra estrechamente relacionada con estos dos conceptos. Son cada vez más los estudios que abordan estas cuestiones en los pacientes con cirrosis hepática, resaltando la potencial importancia pronóstica en este grupo. El principal obstáculo es la ausencia de herramientas globalmente validadas para la detección de estas tres condiciones en los pacientes con cirrosis hepática por su especial fisiopatología, siendo este reto todavía mayor en los pacientes ingresados por descompensación. Hasta el momento se han estudiado la fragilidad, la malnutrición y la encefalopatía mínima habitualmente de forma independiente y principalmente en pacientes ambulatorios o en lista de espera pre-trasplante hepático. Los autores coinciden en la importancia de la detección precoz de estos problemas y su potencial implicación pronóstica.

La prevalencia de la encefalopatía hepática mínima es muy variable. Algunos autores apuntan que está alrededor del 50% en los pacientes hospitalizados pero, según las series y las herramientas diagnósticas empleadas esta cifra puede aumentar hasta un 80% (41,44,45). En nuestro estudio, el 75% de los pacientes obtuvieron resultados compatibles con encefalopatía mínima en el PHES en las primeras 48 horas de ingreso. Los autores coinciden en el importante impacto de esta condición en la calidad de vida de los pacientes con cirrosis, afectando negativamente al normal desempeño de su día a día. En investigaciones previas, los pacientes con encefalopatía mínima tuvieron mayor riesgo de ingreso hospitalario, mortalidad y desarrollo de encefalopatía abierta. Asimismo, también se ha asociado con una progresión más agresiva de la cirrosis hepática, independientemente del estadio inicial de la enfermedad (31,43,53). Todas las publicaciones revisadas se habían realizado con pacientes ambulatorios en seguimiento regular en consultas de hepatología. En nuestro estudio, los pacientes con encefalopatía mínima al ingreso desarrollaron más encefalopatía abierta y rozaba la significación

estadística para el riesgo de infección grave. Sin embargo, no presentaron mayor tasa de mortalidad ni reingreso.

Como apuntan estudios previos, la fragilidad, la malnutrición y la encefalopatía hepática son condiciones estrechamente relacionadas entre sí, aunque todavía no se conocen por completo sus mecanismos fisiopatológicos. Estos hallazgos se confirman en este trabajo, ya que los pacientes con encefalopatía hepática mínima, también presentaron en una mayor proporción datos de fragilidad y malnutrición respecto a los que no tenían un diagnóstico de EHM.

En la muestra analizada la prevalencia de malnutrición fue muy diferente según el test elegido para su determinación, siendo del 75% según el RFH-NPT y del 25% según el MNA-SF. En series previas en pacientes con cirrosis la prevalencia oscila entre el 60% y el 85% aunque puede alcanzar el 100% en algunos estudios (3,28,29). La valoración del estado nutricional en la cirrosis hepática es compleja en situación de descompensación edematoascítica que es una de las descompensaciones más habituales en estos pacientes. Y ello es debido a que el peso aumenta a expensas de líquido y por tanto aumenta el valor del IMC sin que realmente exista un aumento de la masa muscular. En un estudio a este respecto realizado en nuestro centro en pacientes con cirrosis hepática en seguimiento ambulatorio en consultas de Hepatología, se demostró que el test que demostró mejor detección de la malnutrición en estos pacientes era el MNA-SF, seguido muy de cerca por el RFH-NPT (30). Como el MNA-SF utiliza el IMC para calcular el resultado y este puede verse modificado en situación de descompensación, decidimos emplear ambos para la valoración de la malnutrición en los pacientes hospitalizados. Aunque en investigaciones previas se ha asociado la malnutrición con un mayor riesgo de ingreso hospitalario y mortalidad a largo plazo (29), en nuestro estudio los pacientes malnutridos según el MNA-SF sí que tuvieron ingresos más prolongados, pero sin presentar mayor tasa de reingreso ni mortalidad.

En la muestra analizada la prevalencia de fragilidad es del 65%, algo superior que en estudios previos, como uno realizado en América del Norte empleando el LFI y con una amplia cohorte de pacientes, en el que era del 59% (15). En nuestro análisis la fragilidad ha resultado ser predictor de desarrollo de encefalopatía hepática abierta durante el ingreso ($p = 0.043$). Existe un gran número de estudios sobre fragilidad en pacientes con cirrosis hepática, pero la gran mayoría se centran en los pacientes en lista de espera para trasplante hepático. En esta población la fragilidad ha demostrado ser un sólido predictor pronóstico y tanto es así que algunos autores sugieren que se evalúe para valorar la inclusión o no en la lista de espera (17). En pacientes ambulatorios, los pacientes frágiles presentaron mayor riesgo de descompensación y de hospitalización más prolongada. Sin embargo, son pocos los estudios en los que la población diana son los pacientes hospitalizados por descompensación. Además, son habitualmente

unicéntricos y de pequeña envergadura y la mayoría de los autores coinciden en la necesidad de realizar investigaciones más amplias. En los estudios disponibles en pacientes hospitalizados la fragilidad se asoció a un mayor riesgo de reingreso a los 30 días así como mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, mientras que en este caso no ha sido así (12,15,22,23).

De forma independiente, la malnutrición, la fragilidad y la encefalopatía mínima se relacionan en nuestro estudio con hallazgos aislados, aunque clínicamente significativos, todos ellos descritos anteriormente. Sin embargo, resulta mucho más revelador el resultado de su combinación que se expondrá a continuación. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que investiga estas tres cualidades en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados.

La presencia concomitante de fragilidad y encefalopatía mínima es mayor en los pacientes más ancianos y con mayor grado de comorbilidad ($p = 0.040$ y $p = 0.009$ respectivamente). Este grupo de pacientes tiene mayor riesgo de desarrollar encefalopatía hepática abierta ($p = 0.017$), lo que es consistente con hallazgos previos ya que tanto la encefalopatía mínima como la fragilidad son factores predictores independientes de encefalopatía abierta.

Los pacientes frágiles y malnutridos según el RFH-NPT tenían mayor riesgo de exitus por todas las causas ($p = 0.038$). Además, aquellos con encefalopatía mínima y malnutrición según el RFH-NPT presentan tendencia a reingresar antes ($p = 0.051$).

La presencia simultánea de fragilidad, malnutrición según el RFH-NPT y encefalopatía mínima en las primeras 48 horas de ingreso predice estancia hospitalaria más prolongada ($p = 0.041$), mayor riesgo de desarrollo de encefalopatía hepática abierta ($p = 0.028$) y descompensación edematoascítica ($p = 0.028$) durante el ingreso y mayor riesgo de mortalidad en los meses posteriores al alta ($p = 0.021$).

La fragilidad, malnutrición según el MNA-SF y encefalopatía mínima concomitantes al ingreso se asocian a un mayor riesgo de encefalopatía hepática ($p = 0.013$), estancia hospitalaria más prolongada ($p < 0.001$) y mayor tasa de mortalidad tanto durante el ingreso por descompensación ($p = 0.040$) como en los meses posteriores al alta ($p = 0.028$). Estos hallazgos ponen de manifiesto la significación clínica y pronóstica de estas condiciones en los pacientes con cirrosis hepática descompensada.

Limitaciones:

Dado que se trata de un estudio unicéntrico en un hospital de tercer nivel durante un periodo de tiempo limitado, el tamaño muestral es modesto y aunque los resultados parecen prometedores se deberían ratificar con un estudio de mayores dimensiones.

Para la valoración de la malnutrición, la fragilidad y la encefalopatía mínima se han seleccionado las herramientas diagnósticas más ampliamente utilizadas en la literatura

preexistente, aunque la ausencia de tests globalmente estandarizados puede afectar a su validez. Los cuestionarios de valoración nutricional no son suficientes para el diagnóstico de malnutrición, sino que se emplean para el cribado. Para emitir un diagnóstico se requiere una evaluación extensa del paciente que habitualmente involucra a los especialistas en Endocrinología y Nutrición y puede requerir la realización de pruebas complementarias.

En relación con la aplicabilidad en la práctica clínica habitual de estos tests, el principal factor limitante es el tiempo que consume su realización, que en conjunto puede variar desde 25 minutos hasta más de una hora según el paciente. Debido a la elevada presión asistencial, el tiempo que requiere llevar a cabo estos cuestionarios puede limitar su aplicación generalizada.

Líneas de investigación futuras

Dado el reducido tamaño muestral del presente estudio y los resultados prometedores del mismo, se podría plantear en un futuro una investigación de mayor tamaño para validar los diferentes cuestionarios en los pacientes ingresados por descompensación. Si se confirmaran los hallazgos sobre la capacidad pronóstica de estas variables, se podría continuar la línea de investigación con distintas intervenciones terapéuticas para evaluar la reducción de complicaciones y, en última instancia, de mortalidad en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

1. La fragilidad, la malnutrición y la encefalopatía hepática mínima son condiciones muy prevalentes en los pacientes con cirrosis hepática que ingresan por descompensación y frecuentemente se presentan de forma concomitante.
2. La presencia simultánea de fragilidad, malnutrición y encefalopatía hepática mínima al ingreso predice una mayor tasa de complicaciones, así como un ingreso más prolongado.
3. Los pacientes frágiles, malnutridos y con encefalopatía mínima tienen mayor mortalidad durante el ingreso por descompensación y en los meses posteriores al alta.
4. Se requieren estudios para la estandarización de herramientas diagnósticas de fragilidad, malnutrición y encefalopatía mínima en los pacientes con cirrosis hepática.
5. Se necesitan estudios de mayor envergadura que ratifiquen la significación clínica de estas condiciones y permitan generalizar la recomendación de su detección en todos los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados por descompensación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nishikawa H, Osaki Y. Liver Cirrhosis: Evaluation, Nutritional Status, and Prognosis. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:872152.
2. Meyer F, Bannert K, Wiese M, Esau S, Sautter LF, Ehlers L, et al. Molecular Mechanism Contributing to Malnutrition and Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):53-7.
3. Yao CK, Fung J, Chu NHS, Tan VPY. Dietary Interventions in Liver Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52:663-73.
4. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56(7):593-619.
5. Peng JK, Hepgul N, Higginson IJ, Gao W. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Palliat Med.* 2019;33(1):24-36.
6. Smith A, Baumgartner K, Bostis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019;100(12):759–70.
7. Kremer WM, Nagel M, Reuter M, Hilscher M, Michel M, Kaps L, et al. Validation of the Clinical Frailty Scale for the Prediction of Mortality in Patients With Liver Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(7):1-8.
8. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;75:147-62.
9. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S, Higuchi K. Sarcopenia and Frailty in Liver Cirrhosis. *Life.* 2021;11(5):399.
10. Federico A, Caprio GG, Dalise AM, Barbieri M, Dallio M, Loguerico C, et al. Cirrhosis and frailty assessment in elderly patients: a paradoxical result. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(2).
11. Lai JC, Sonnenday CJ, Tapper EB, Duarte-Rojo A, Dunne MA, Bernal W, et al. Frailty in liver transplantation: An expert opinion statement from the American Society of Transplantation Liver and Intestinal Community of Practice. *Am J Transplant.* 2019;19(7):1896–906.
12. Bhanji RA, Narayanan P, Moynagh MR, Takahashi N, Angirekula M, Kennedy CC, et al. Differing Impact of Sarcopenia and Frailty in Nonalcoholic Steatohepatitis and Alcoholic Liver Disease. *Liver Transpl.* 2019;25(1):14-24.
13. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, 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):1611–44.
14. Aby ES, Saab S. Frailty, Sarcopenia and Malnutrition in Cirrhotic Patients. *Clin Liver Dis.* 2019;23(4):589-605.

15. Kaps L, Lukac L, Michel M, Kremer WM, Hilscher M, Gairing SJ, et al. Liver Frailty Index for Prediction of Short-Term Rehospitalization in Patients with Liver Cirrhosis. *Diagnostics*. 2022;12(5):1069.
16. Siramolpiwat S, Kiattikunrat K, Soontararatpong R, Pornthisarn B, Vilaichone RK, Chonprasertsuk S, et al. Frailty as tested by the Liver Frailty Index is associated with decompensation and unplanned hospitalization in patients with compensated cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(10):1210–9.
17. Wang CW, Lebsack A, Chau S, Lai JC. The Range and Reproducibility of the Liver Frailty Index. *Liver Transpl*. 2019;25(6):841–7.
18. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2017;66(2):564–74.
19. Sinclair M, Chapman B, Hoermann R, Angus PW, Testro A, Scodellaro T, et al. Handgrip Strength Adds More Prognostic Value to the Model for End-Stage Liver Disease Score Than Imaging-Based Measures of Muscle Mass in Men With Cirrhosis. *Liver Transpl*. 2019;25(10):1480–7.
20. Daphnee DK, John S, Vaidya A, Khakhar A, Bhuvaneshwari S, Ramamurthy A. Hand grip strength: A reliable, reproducible, cost-effective tool to assess the nutritional status and outcomes of cirrhotics awaiting liver transplant. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;19:49–53.
21. Tapper EB, Finkelstein EB, Mittleman MA, Piatkowski G, Lai M. Standard Assessments of Frailty are Validated Predictors of Mortality in Hospitalized Patients with Cirrhosis. *Hepatology*. 2015;62(2):584–90.
22. Serper M, Tao SY, Kent DS, Garren P, Burdzy AE, Lai JC, et al. Inpatient Frailty Assessment Is Feasible and Predicts Nonhome Discharge and Mortality in Decompensated Cirrhosis. *Liver Transpl*. 2021;27(12):1711–22.
23. 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):8–16.
24. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):64–77.
25. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49–64.
26. Buchard B, Boirie Y, Cassagnes L, Lamblin G, Coilly A, Abergel A. Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty in Patients with Cirrhosis: Wich Tools Should We Use in Clinical Practice? *Nutrients*. 2020;12(1):186.
27. Elia M. Defining, Recognizing, and Reporting Malnutrition. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16(4):230–7.

28. McFarlane M, Hammond C, Roper T, Mukarati J, Ford R, Burrell J, et al. Comparing assessment tools for detecting undernutrition in patients with liver cirrhosis. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;23:156-61.
29. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(10):1507-13.
30. Casas Deza D, Betoré Glaria ME, Sanz-París A, Lafuente Blasco M, Fernández Bonilla EM, Bernal Monterde V, et al. Mini Nutritional Assessment - Short Form Is a Useful Malnutrition Screening Tool in Patients with Liver Cirrhosis, Using the Global Leadership Initiative for Malnutrition Criteria as the Gold Standard. *Nutr Clin Pract*. 2021;36(5):1003-10.
31. Espina S, Gonzalez-Irazabal Y, Sanz-Paris A, Lopez-Yus M, Garcia-Sobreviela MP, Del Moral-Bergos R, et al. Amino acid profile in malnourished patients with liver cirrhosis and its modification with oral nutritional supplements: Implications on minimal hepatic encephalopathy. *Nutrients*. 2021;13(11).
32. Traub J, Reiss L, Aliwa B, Stadlbauer V. Malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Nutrients*. 2021;13(2):1-19.
33. Yao J, Zhou X, Yuan L, Niu LY, Zhang A, Shi H, et al. Prognostic value of the third lumbar skeletal muscle mass index in patients with liver cirrhosis and ascites. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1908-13.
34. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1):172–93.
35. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen J, Hey B, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1735-43.
36. Wu Y, Zhu Y, Feng Y, Wang R, Yao N, Zhang M, et al. Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool improves the prediction of malnutrition risk outcomes in liver cirrhosis patients compared with Nutritional Risk Screening 2002. *Br J Nutr*. 2020;124(12):1293–302.
37. Traub J, Bergheim I, Horvath A, Stadlbauer V. Validation of malnutrition screening tools in liver cirrhosis. *Nutrients*. 2020;12(5).
38. Toshikuni N, Arisawa T, Tsutsumi M. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7286-97.
39. Merli M. Nutrition in cirrhosis: Dos and Don'ts. *J Hepatol*. 2020;73(6):1563-65.
40. Tandon P, Ismond KP, Riess K, Duarte-Rojo A, Al-Judaibi B, Dunn MA, et al. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. *J Hepatol*. 2018;69(5):1164-77.
41. Nardone R, Taylor AC, Höller Y, Brigo F, Lochner P, Trinka E. Minimal hepatic encephalopathy: A review. *Neurosci Res*. 2016;111:1-12.

42. Karanfilian BV, Park T, Senatore F. Minimal Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020;24(2):209-18.
43. Pisarek W. Minimal hepatic encephalopathy – diagnosis and treatment. *Prz Gastroenterol.* 2021;16(4):311-7.
44. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol.* 2020;73(6):1526-47.
45. Ridola L, Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O. Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. *J Transl Int Med.* 2020;8(4):210-9.
46. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int.* 2018;12(1):135-47.
47. Weissenborn K. Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy – Impact of Comorbid Conditions. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(1):109-11.
48. Han W, Zhang H, Han Y, Duan Z. Cognition-tracking-based strategies for diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2020;35(6):869-81.
49. Moran S, López-Sánchez M, Milke-García MDP, Rodríguez-Leal G. Current approach to treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(22):3050-63.
50. Bajaj JS, Lauridsen M, Tapper EB, Duarte-Rojo A, Rahimi RS, Tandon P, et al. Important Unresolved Questions in the Management of Hepatic Encephalopathy: An ISHEN Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(7):989-1002.
51. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Durges.* 2019;79:5-9.
52. Ridola L, Nardelli S, Gioia S, Riggio O. Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol.* 2018;24(48):5446-53.
53. Ampuero J, Montoliú C, Simón-Talero M, Aguilera V, Millán R, Márquez C, et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(3):718-25.

ANEXOS

1. Dictamen CEICA
2. Consentimiento informado
3. Documento de información al paciente
4. Plantilla PHES para el paciente
5. Plantilla PHES para el investigador
6. Plantilla LFI para el investigador
7. Plantilla MNA-SF para el investigador
8. Plantilla RFH-NPT para el investigador

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 06/04/2022, Acta N° 07/2022 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: EVALUACIÓN DEL PACIENTE CIRRÓTICO DESCOMPENSADO: MÁS ALLÁ DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA.

Alumna: Carmen Yagüe Caballero

Tutores: JAVIER FUENTES OLMO y DIEGO CASAS DEZA

Versión protocolo: Versión 2, de fecha 30/03/2022

Versión documento de información y consentimiento: Versión 2, de fecha 30/03/2022

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los consentimientos informados y el adecuado tratamiento de los datos de aquéllos pacientes a los que no se pueda contactar, en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

**GONZALEZ
HINJOS MARIA** - Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
DNI 03857456B - Fecha: 2022.04.08
13:33:43 +02'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Título de la investigación: Evaluación del paciente cirrótico descompensado: más allá de la función hepática.

Investigador Principal: Dra Yagüe Teléfono: 976765500 - Extensión 141833_email: cyagueca@salud.aragon.es

Centro: Hospital Universitario Miguel Servet

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para solicitar su participación en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Hospital Universitario Miguel Servet. Su participación es absolutamente voluntaria, en ningún caso debe sentirse obligado a participar, pero es importante para obtener el conocimiento que necesitamos. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética. Antes de tomar una decisión es necesario que:

- Lea este documento entero
- Entienda la información que contiene el documento
- Haga todas las preguntas que considere necesarias
- Tome una decisión meditada
- Firme el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de esta hoja y del documento de consentimiento firmado. Por favor, consérvelo por si lo necesitara en un futuro.

2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque padece usted cirrosis hepática, una enfermedad a la que conducen distintas patologías del hígado a través de mecanismos como la inflamación y la fibrosis. Se caracteriza por el deterioro de la función hepática como consecuencia de la destrucción de su histología normal.

En total en el estudio participarán aproximadamente 100 pacientes de estas características.

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

Mediante este estudio se pretende observar si existe relación entre la situación nutricional, de fragilidad y cognitiva y el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática que ingresan por descompensación de la misma. Para evaluar estas tres condiciones se emplearán cuestionarios que se realizarán en el momento del ingreso y al alta.

En caso de hallarse relación entre el estado nutricional, de fragilidad y cognitivo y el pronóstico, este estudio puede dar pie a otros de mayor envergadura para validar los test de detección de estas comorbilidades, para la prevención o tratamiento precoz de las mismas.

4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

La participación del voluntario en el estudio requiere el acceso a su historia clínica por parte de los investigadores para la recogida de datos. Además, se realizarán 4 test (con un tiempo estimado de cumplimentación de unos 15 minutos) en las primeras 24-48 horas del ingreso que se repetirán nuevamente previamente al alta hospitalaria. Los cuestionarios se realizarán en la planta de hospitalización sin requerir traslados ni pruebas invasivas o dolorosas. De forma rutinaria, no se realiza ningún test de los referidos a los pacientes ingresados, sin embargo se recomienda su

realización en las guías de práctica clínica. El objetivo del estudio es evaluar la relación entre la situación basal al ingreso del paciente con cirrosis hepática descompensada estimada mediante la combinación de fragilidad, nutrición y estatus cognitivo, con la evolución y el desarrollo de complicaciones durante el ingreso hospitalario. Por ello los tests se realizarán a todos los pacientes que ingresen por descompensación de la cirrosis hepática en dos ocasiones: en el momento del ingreso y al alta.

Estos tests son:

- Test nutricional: Royal Free Hospital – Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT) y Mini-Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF) que son dos cuestionarios que comparten algunos ítems en común, sumando entre ambos 10 preguntas que el clínico realizará al paciente.
- Test de encefalopatía mínima: Test psicométrico de evaluación de encefalopatía mínima (PHES). Se realiza mediante 5 actividades realizadas en papel por el paciente.
- Test de fragilidad: Liver Frailty Index (LFI): Consiste en la realización de 3 ejercicios: fuerza de prensión (medida con dinamómetro), equilibrio (posición de tandem, semi-tandem y neutra) y sentarse y levantarse de una silla. Se realizará bajo la supervisión de uno de los investigadores.

5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

Este estudio no precisa pruebas diagnósticas invasivas ni terapias específicas para el mismo, por lo que no supone **ningún riesgo** para usted.

Se realizarán 4 cuestionarios, con una duración estimada de 15-20 minutos en el momento del ingreso y se repetirán nuevamente previo al alta hospitalaria, todo ello se realizará en la planta de hospitalización mientras el paciente permanezca ingresado. Dos de los cuestionarios son a realizar mediante preguntas escritas y verbales mientras que el tercero incluye 3 ítems que valoran aspectos físicos (fuerza de prensión, equilibrio y levantarse/sentarse). Todos ellos son sencillos y rápidos de realización. Asimismo, el paciente contará con apoyo y supervisión del investigador para su cumplimentación.

6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento no es probable que obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance científico y al beneficio social.

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

7. ¿Cómo se van a tratar mis datos personales?

Información básica sobre protección de datos.

Responsable del tratamiento: Carmen Yagüe Caballero.

Finalidad: Sus datos personales serán tratados exclusivamente para el trabajo de investigación a los que hace referencia este documento.

Legitimación: El tratamiento de los datos de este estudio queda legitimado por su consentimiento a participar.

Destinatarios: No se cederán datos a terceros salvo obligación legal.

Derechos: Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y portabilidad de sus datos, de limitación y oposición a su tratamiento, de conformidad con lo dispuesto en la LO 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679) ante el investigador principal del proyecto, pudiendo obtener información al respecto dirigiendo un correo electrónico a la dirección dpd@salud.aragon.es. En caso de no pertenecer al SALUD, se debe incluir el mail de contacto con el DPD de la institución correspondiente.

Podrá consultar información adicional y detallada en el Registro de Actividades de Tratamiento del Gobierno de Aragón, en el siguiente enlace: https://aplicaciones.aragon.es/notif_lopd_pub/details.action?fileId=731

Así mismo, en cumplimiento de lo dispuesto en el RGPD, se informa que, si así lo desea, podrá acudir a la Agencia de Protección de Datos (<https://www.aepd.es>) para presentar una reclamación cuando considere que no se hayan atendido debidamente sus derechos.

El tratamiento de sus datos personales se realizará utilizando técnicas para mantener su anonimato mediante el uso de códigos aleatorios, con el fin de que su identidad personal quede completamente oculta durante el proceso de investigación.

A partir de los resultados del trabajo de investigación, se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas en congresos o revistas científicas, pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

9. ¿Quién financia el estudio?

Este proyecto no cuenta con financiación.

10. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

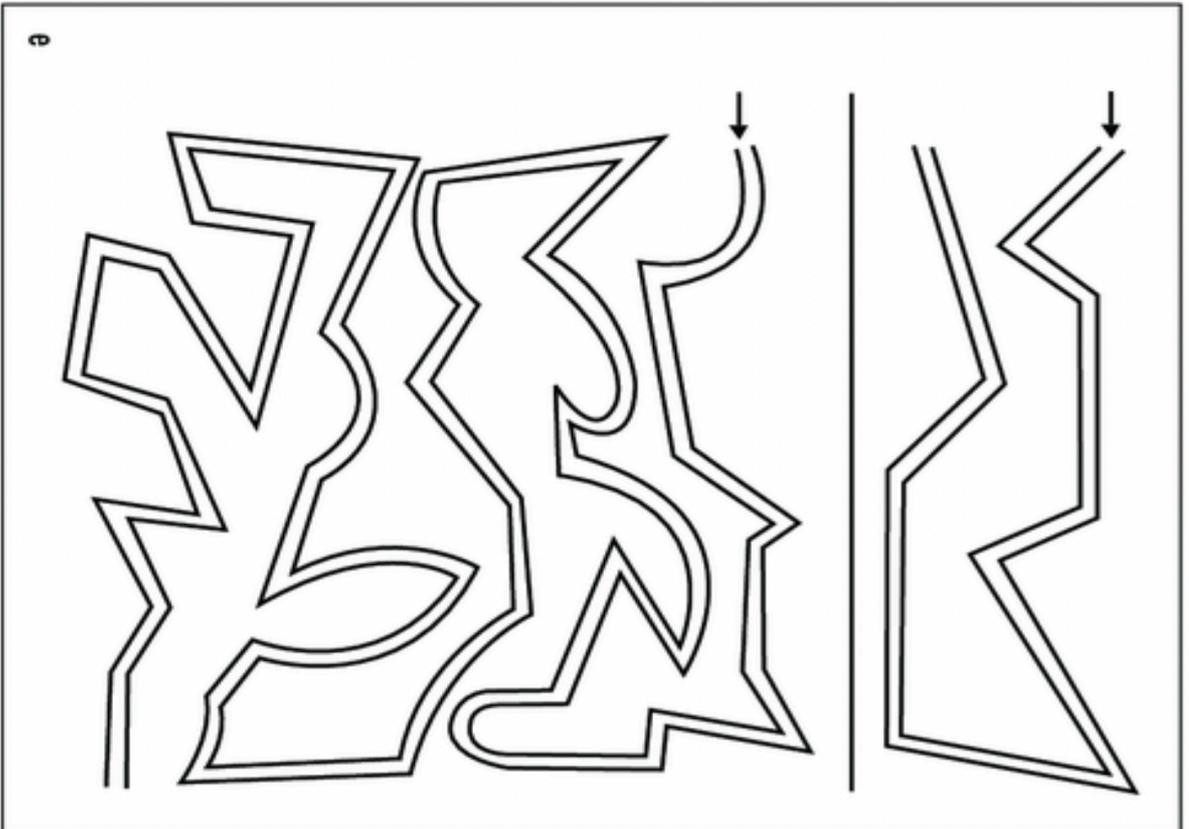
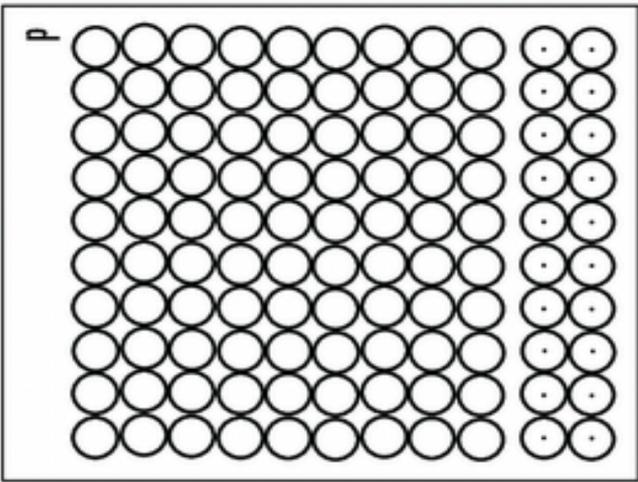
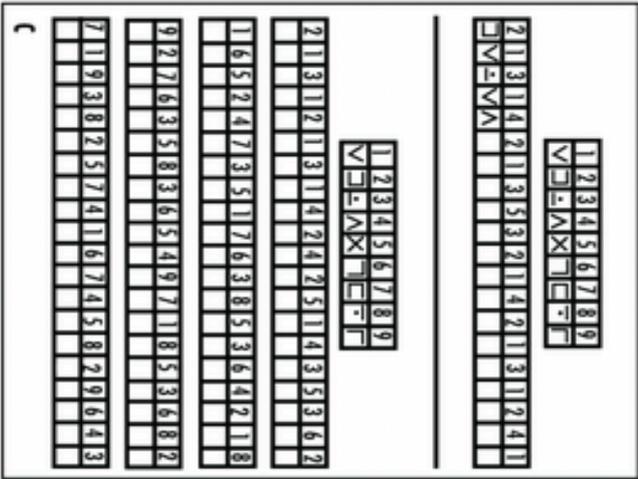
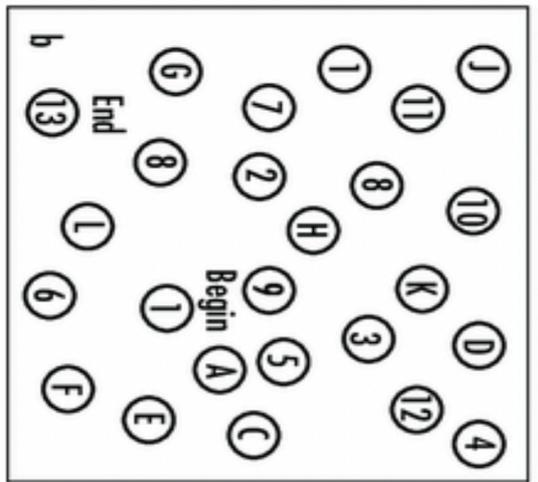
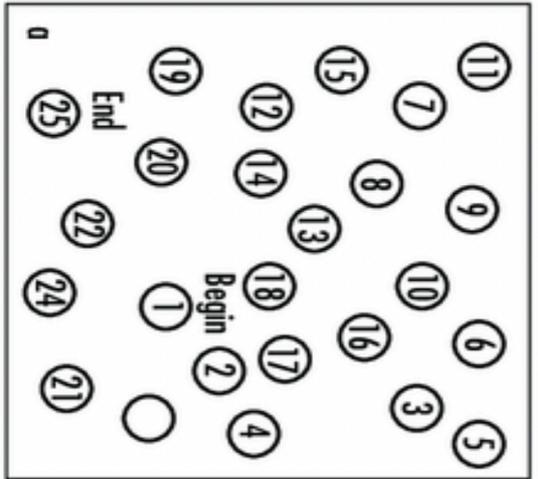
¿Puedo cambiar de opinión?

Su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio. En caso de que decida retirarse del estudio puede solicitar la destrucción de los datos, muestras u otra información recogida sobre usted.

¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En la primera página de este documento está recogido el nombre y el teléfono de contacto del investigador responsable del estudio. Puede dirigirse a él en caso de que le surja cualquier duda sobre su participación.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta y le reiteramos nuestro agradecimiento por contribuir a generar conocimiento científico.



PHES

AL INGRESO

Día:

Código paciente:

Necesidad de lentes de contacto: SÍ NO

Años escolarización:

Test a: conexión numérica a

- Tiempo (seg):

Test b: conexión numérica b

Tiempo (seg):

Test c: números y símbolos

- Tiempo (seg):

- Total aciertos:

Test d: puntos consecutivos

- Tiempo (seg):

Test e: línea quebrada

- Tiempo (seg):

- Total errores:

PUNTUACIÓN TOTAL:

LIVER FRAILTY INDEX

AL INGRESO

Día:

Código paciente:

Fuerza de prensión

Mano dominante: Derecha Izquierda

- Medida 1
- Medida 2
- Medida 3

Sentadillas (x5)

- Tiempo transcurrido

Equilibrio

- Lado a lado:
- Semitandem:
- Tándem:

*Medidas antropométricas:

- Pantorrilla:
- Brazo:

MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT

MNA[®]

Nestlé Nutrition Institute

Nombre y apellidos del paciente:

Sexo: Edad: Peso en kg: Talla en cm: Fecha:

CRIBAJE

Responda al cuestionario eligiendo la opción adecuada para cada pregunta.

A. Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses?

- 0 = ha comido mucho menos
- 1 = ha comido menos
- 2 = ha comido igual

B. Pérdida reciente de peso (<3 meses)

- 0 = pérdida de peso > 3 kg
- 1 = no lo sabe
- 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg
- 3 = no ha habido pérdida de peso

C. Movilidad

- 0 = de la cama al sillón
- 1 = autonomía en el interior
- 2 = sale del domicilio

D. Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?

- 0 = sí
- 1 = no

E. Problemas neuropsicológicos

- 0 = demencia o depresión grave
- 1 = demencia moderada
- 2 = sin problemas psicológicos

F1. Índice de masa corporal (IMC=peso/(talla)² en kg/m²)

- 0 = IMC < 19
- 1 = 19 ≤ IMC < 21
- 2 = 21 ≤ IMC < 23
- 3 = IMC ≥ 23

SI EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL NO ESTÁ DISPONIBLE, POR FAVOR SUSTITUYA LA PREGUNTA F1 CON LA F2.

NO CONTESTE LA PREGUNTA F2 SI HA PODIDO CONTESTAR A LA F1.

F2. Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm)

- 0 = CP < 31
- 3 = CP ≥ 31

EVALUACIÓN DEL CRIBAJE (max. 14 puntos)

Sume los puntos para el resultado final

12-14 puntos
ESTADO NUTRICIONAL NORMAL

8-11 puntos
RIESGO DE MALNUTRICIÓN

0-7 puntos
MALNUTRICIÓN

Para una evaluación más en profundidad, puede utilizar la versión completa del MNA[®] disponible en www.mna-elderly.com

Ref.

Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA[®] - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006;10:456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Geront 2001;56A: M366-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA[®]) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.
Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA[®]-SF): A practical tool for identification of nutritional status. J Nutr Health Aging 2009; 13:782-788.

RFH-NPT

¿Es candidato a trasplante o receptor de trasplante hepático?

SÍ – ALTO RIESGO 2-7 puntos

NO – pregunta siguiente

¿Tiene el paciente sobrecarga de líquido?

SÍ – 1 punto

NO – 0 puntos

IMC

- >20 – 0 puntos
- 18.5-20 – 1 punto
- <18.5 – 2 puntos

¿No completa las comidas?

- NO -- 0 puntos
- Alguna vez -- 1 punto
- SÍ -- 2 puntos

Pérdida de peso no deseada últimos 3-6m

- <5% -- 0 puntos
- 5-10% -- 1 punto
- >10% -- 2 puntos

Disminución ingesta >50% últimos 5 días

- NO – 0 puntos
- SÍ – 1 punto

Ha disminuido ingesta en los últimos 5 días

- NO – 0 puntos
- SÍ -- 2 puntos

Pérdida de peso últimos 3-6 meses

- NO – 0 puntos
- Difícil determinar -- 1 punto
- SÍ – 2 puntos

BAJO RIESGO: 0 puntos

RIESGO INTERMEDIO: 1 punto

RIESGO ALTO: 2 – 7 puntos

PUNTUACIÓN AL INGRESO: