



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Impacto de la Sarcopenia del
Cirrótico en el Trasplante Hepático
por Hepatocarcinoma**

D. José Antonio Martínez Otón

2019

UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA

IMPACTO DE LA SARCOPENIA DEL
CIRRÓTICO EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO
POR HEPATOCARCINOMA

DIRECTOR DE TESIS:
JOSÉ ANTONIO PONS MIÑANO

JOSÉ ANTONIO MARTÍNEZ OTÓN
2018-2019

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar doy las gracias a mi tutor, el Dr. Pons, por su paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento. Ha hecho fácil, lo difícil. Ha sido un privilegio para mi, contar con su dirección y ayuda.

Gracias a mis padres, por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar en mi y en mis expectativas, pese no estar siempre de acuerdo conmigo, estar dispuestos a acompañarme en cada largo y agotador día de mi vida. Gracias a ellos por desear y anhelar siempre lo mejor para mi vida, gracias por cada consejo y por cada una de sus palabras que me guían durante mi vida.

Gracias a ti, Andrés. La ayuda que me has brindado ha sido sumamente importante, estando a mi lado incluso en los momentos y situaciones mas tormentosas, siempre ayudándome. No fue sencillo terminar este proyecto, sin embargo siempre fuiste muy motivador y esperanzador. No sabes todo lo que te lo agradezco. No solo por tu paciencia y dedicación, si no por todo lo demás. Muchas gracias, amor.

A mi hermano, a mis amigos, al resto de mi familia; Todos formáis parte muy importante de esta tesis. A ti Marisabel, por estar siempre ahí, por mi Jorge, por mi Julio; a ti Inma, por Jose, por Víctor, por Adriana; a ti Anto por los torreños, por todo lo que hemos compartido y lo que nos queda por compartir, sois la familia que se elige.

A mis compañeros de trabajo, los que me vieron nacer como médico especialista en Cartagena, y los que me ven crecer cada día en Murcia, por esa oportunidad de enriquecimiento. En especial a ti Rocío, sin tu ayuda nada hubiera sido posible, eres toda una heroína para la ciencia.

Para finalizar a todos y cada uno, que consciente o inconscientemente ha pensado en mi o ha favorecido mi trabajo, sin grandes trabas, y con grandes dosis de aliento que han hecho mucho mas fácil un duro trabajo.

Gracias a todos.

“Somos lo que soñamos ser, y ese sueño, no es tanto una meta si no una energía.

*Cada día es una crisálida. Cada día alumbra una metamorfosis
Caemos, y nos levantamos. Cada día la vida empieza de nuevo
La vida es un acto de resistencia y de reexistencia. Vivimos y revivimos, pero todo se
sostiene en la memoria la memoria*

*Somos lo que recordamos. La memoria es nuestro hogar nómada
Como las plantas o las aves migratorias, los recuerdos tienen la estrategia de la luz. Van
hacia delante. A la manera del remero que se desplaza de espaldas para ver mejor. Hay
un dolor parecido al dolor de muelas. A la pérdida física. Y es perder algún recuerdo que
queremos. Esas fotos imprescindibles en el álbum de la vida.*

*Por eso hay una clase de melancolía que no atrapa, sino que nutre la libertad. Y
en esa melancolía como espuma en las olas, se alzan nuestros sueños.”*

Manuel Rivas



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. JOSE ANTONIO PONS MIÑANO, Profesor Titular de Universidad del Área de MEDICINA en el Departamento de MEDICINA INTERNA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "IMPACTO DE LA SARCOPENIA DEL CIRROTICO EN EL TRASPLANTE HEPATICO POR HEPATOCARCINOMA", realizada por D. JOSE ANTONIO MARTÍNEZ OTÓN, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 2 de MAYO de 2019

RESUMEN:

IMPACTO DE LA SARCOPENIA DEL CIRRÓTICO EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO POR HEPATOCARCINOMA

1. INTRODUCCIÓN

La sarcopenia es un síndrome geriátrico que se basa en la progresiva y generalizada disminución de la masa muscular esquelética y de la fuerza muscular asociada a la edad. Estudios recientes han demostrado, que la sarcopenia también esta en relación con otras enfermedades sistémicas o tumorales en las que condiciona un peor pronóstico. En el caso de la enfermedad hepática crónica y el hepatocarcinoma, la presencia de sarcopenia ha demostrado ser un factor pronóstico independiente predictor de mortalidad. El presente estudio pretende demostrar el impacto de la presencia de sarcopenia en los paciente trasplantados por hepatocarcinoma en la serie europea mas larga presentada hasta ahora, así como los puntos de corte óptimos para su evaluación y utilidad de las escalas diagnósticos para predecir mortalidad.

2. MATERIAL Y MÉTODO

Se han evaluado 189 paciente consecutivos sometidos a trasplante hepático por hepatocarcinoma, utilizando como medidas de sarcopenia los índice de masa muscular esquelético a nivel de la tercera vertebra lumbar (L3SMI) y el índice posas a este mismo nivel (PMIL3), y su influencia en diversos factores como la mortalidad y otros parámetros de estancia hospitalaria, infecciones, etc, en tres periodos distintos del postrasplante, en el postrasplante inmediato, a los 6 meses y a los 12 meses.

3. RESULTADOS y DISCUSION

El 42.9% de los pacientes estudiados presentaban sarcopenia en el momento de su inclusión en la lista de espera de trasplante hepático. De forma general no existen diferencias significativas entre las poblaciones de estudio. En el análisis de medida L3PMA tienen una Sensibilidad del 63% (51,8-74,1) y 86,1% (79,1-93,1) de especificidad. En el análisis de supervivencia muestra que a los tres meses del trasplante, la sarcopenia mostró un efecto significativo sobre la mortalidad, de forma que, los pacientes con sarcopenia tienen 9,68 veces más probabilidad de morir que los pacientes sin sarcopenia. A los doce meses del trasplante, la sarcopenia siguió mostrando el efecto significativo sobre la supervivencia, de forma que los pacientes sarcopénicos tienen 9,45 veces más probabilidad de morir que los pacientes sin sarcopenia. Por tanto, la sarcopenia disminuye significativamente la probabilidad de supervivencia tanto a los 3 meses como a los 12 meses del trasplante. La supervivencia a los 3 meses es del 78,4% en pacientes con sarcopenia frente al 96,8% de los pacientes sin sarcopenia en el momento del trasplante, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.006$). De igual modo, la supervivencia al año de los pacientes sarcopénicos es de 26,8%, frente al 85,2% de los pacientes no sarcopénicos, existiendo una diferencia estadísticamente significativa con una $p<0.001$

4. CONCLUSIÓN

La sarcopenia es un factor independiente predictor de mortalidad en el trasplante hepático, más marcado en el trasplante hepático por hepatocarcinoma, no relacionándose con los índices pronóstico habituales de la enfermedad hepática e impactando de forma muy negativa el postoperatorio inmediato.

ABSTRACT:

IMPACT OF SARCOPENIA IN CIRRHOTIC PATIENTS UNDERGOING LIVER TRANSPLANTATION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

1. INTRODUCTION

Sarcopenia is a geriatric syndrome that is based on the progressive and generalized decrease in skeletal muscle mass and muscle strength associated with age. Recent studies have shown that sarcopenia is also related to other systemic or tumor diseases in which it conditions a worse prognosis. In the case of chronic liver disease and hepatocarcinoma, the presence of sarcopenia has been shown to be an independent prognostic predictor of mortality. The present study aims to demonstrate the impact of the presence of sarcopenia in patients transplanted for hepatocarcinoma in the longest European series presented so far, as well as the optimal cut-off points for its evaluation and usefulness of diagnostic scales to predict mortality.

2. MATERIAL AND METHOD

A total of 189 consecutive patients undergoing hepatic transplantation for hepatocellular carcinoma were evaluated, using as measures of sarcopenia the skeletal muscle index at the level of the third lumbar vertebra (L3SMI) and the index poses at this same level (PMIL3), and their influence on various factors such as mortality and other parameters of hospital stay, infections, etc. In three different post-transplant periods, in the immediate post-transplant period, at 6 months and at 12 months.

3. RESULTS AND DISCUSSION

42.9% of the patients studied had sarcopenia at the time of their inclusion in the waiting list for liver transplantation. In general there are no significant differences between the study populations. In the L3PMA measure analysis they have a sensitivity of 63% (51.8-74.1) and 86.1% (79.1-93.1) of specificity. In the survivorship analysis, it shows that three months after transplantation, sarcopenia showed a significant effect on mortality, so that patients with sarcopenia are 9.68 times more likely to die than patients without sarcopenia. Twelve months after transplantation, sarcopenia continued to show the significant effect on survival, so that sarcopenic patients are 9.45 times more likely to die than patients without sarcopenia. Therefore, sarcopenia significantly decreases the probability of survival both at 3 months and 12 months after transplantation. Survival at 3 months is 78.4% in patients with sarcopenia compared to 96.8% of patients without sarcopenia at the time of transplantation, with a statistically significant difference ($p = 0.006$). Similarly, the survival at one year of the sarcopenic patients is 26.8%, compared to 85.2% of the non-sarcopenic patients, there being a statistically significant difference with a $p < 0.001$

4. CONCLUSION

Sarcopenia is an independent predictor of mortality in liver transplantation, more marked in liver transplantation for hepatocarcinoma, not related to the usual prognostic indices of liver disease and impacting very negatively the immediate postoperative period.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	14
1.1. EL HEPATOCARCINOMA COMO CONSECUENCIA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA	14
1.2. EL TRASPLANTE HEPÁTICO COMO TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA	49
1.3. SARCOPENIA	60
1.4. SARCOPENIA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA	79
1.5. SARCOPENIA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO	87
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS DE TRABAJO	91
2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	92
3. OBJETIVOS	93
4. MATERIAL Y MÉTODOS	94
4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y DISEÑO	94
4.2. TÉCNICAS DE MEDIDA SARCOPENIA	94
4.3. MANEJO PRE Y POSTOPERATORIO	96
4.4. DEFINICIONES	97
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	99
5. RESULTADOS.....	100
5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.	100
5.2. ANÁLISIS DE L3PMA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA.	108
5.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	115
5.4. ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA SARCOPENIA	119
5.5. ANÁLISIS DE EVENTOS EN SARCOPENICOS SEGÚN EL IMC	126
6. DISCUSIÓN	133
6.1. ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA	137
6.2. ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA SARCOPENIA	140
6.3. ANALISIS DE LOS EVENTOS POSTRASPLANTE EN SARCOPENICOS SEGÚN EL IMC	146
6.4. ANALISIS DE L3PMA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA.....	147
6.5. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO.....	150
7. CONCLUSIONES	153
8. BIBLIOGRAFÍA	155

ÍNDICE DE IMÁGENES

FIGURA 1: <i>Incidencia acumulada de CHC en pacientes según la carga viral. Reproducido de: Chen CF, Lee WC, Yang HI, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2011; 141:1240.(20)</i>	19
FIGURA 2: <i>Algoritmo diagnóstico para el estudio de un nódulo hepático detectado en una ecografía abdominal. Adaptada de Bruix y Sherman(84).</i>	32
FIGURA 3: <i>Sistema de estadificación Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC). BSC: best supportive care; CHC: carcinoma hepatocelular; PS: performance status. Adaptada de Bruix et al(106), según la última actualización de la Asociación Europea para el estudio del hígado(1).</i>	41
FIGURA 4: <i>Supervivencia del TOH según la patología de base. Adaptada de Registro Español de Trasplante Hepático 2016(145).</i>	58
FIGURA 5: <i>Mecanismos fisiopatológicos implicados en la sarcopenia del cirrótico. Adaptada de Montano-Loza et al. (193)</i>	82
FIGURA 6: <i>Supervivencia global en días en pacientes cirróticos de cualquier etiología, analizado en 4 subgrupos, sanos, obesos, sarcopénicos y obesidad sarcopénica. Grafico adaptado de Hara N, et al.(196) A. Enfermedad hepática poco avanzada. B. Enfermedad hepática avanzada.....</i>	85

FIGURA 7: Mortalidad asociada a sarcopenia en los pacientes con CHC. (A) Los factores de composición corporal que marcan peor pronóstico en el CHC se asocian con más frecuencia a la obesidad y al bajo peso. (B) Riesgo de mortalidad asociado al número de factores de composición corporal estudiados. Figuras adaptadas de Fujiwara N et al. (200).....86

FIGURA 8: Distribución de pacientes según la presencia/ausencia de sarcopenia en el momento del trasplante.....100

FIGURA 9: Curva ROC para el valor 421 mm² en mujeres.109

FIGURA 10: Análisis ROC para el valor 421 mm² en mujeres. Grafico de decisiones y Grafica de cruce S/E. FN (falsos negativos), FP (Falsos positivos), VN (verdaderos negativos), VP (Verdaderos negativos)111

FIGURA 11: Curva ROC para el valor 790 mm² en hombres.112

FIGURA 12: Análisis ROC para el valor 790 mm² en hombres. Gráfico de decisiones y Gráfica de cruce S/E. FN (falsos negativos), FP (Falsos positivos), VN (verdaderos negativos), VP (Verdaderos negativos).115

FIGURA 13: Supervivencia según la presencia de sarcopenia en el momento del trasplante. (A) A los 3 meses. (B) A los 12 meses.117

FIGURA 14: Distribución de la muestra de estudio, según la presencia de sarcopenia, sexo y etiología.....134

FIGURA 15: Comparación de los análisis de supervivencia (Kaplan Meier) de los principales estudios sobre sarcopenia en el trasplante hepático. Figuras extraídas y adaptadas de la propia publicación. Se identifican con una barra azul el tiempo por encima de los 12 meses. A: Tandon et al, 2012(173) B: Masuda et al, 2014(207) C: Hamaguchi et al, 2017 (238)D: Kaido et al, 2014(239).145

FIGURA 16: Medidas del musculo esquelético a nivel de la tercera vertebra lumbar. L3SMA en color rosa. L3PMI en color verde. En pacientes cirróticos sarcopénicos (A y C) y en pacientes no sarcopénicos (B y D). Imagen adaptada de Golse et al. (211)148

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Factores de riesgo para el desarrollo de Sarcopenia. Tabla adaptada de Newman AB, et al. (155)	63
TABLA 2: Criterios diagnósticos de Sarcopenia. Tabla adaptada del Consenso sobre la sarcopenia de Cruz-Jentoft AJ et al., 2010(154).	68
TABLA 3: Métodos diagnósticos para el estudio de la sarcopenia. Tabla adaptada de del Consenso sobre la sarcopenia de Cruz-Jentoft AJ et al., 2010(154). TAC: tomografía axial computarizada; RMN: resonancia magnética nuclear; DEXA: absorciometría dual de energía de rayos x; ABI: análisis bioeléctrico de impedancia.	71
TABLA 4: Descriptivo y comparativo variables sexo, edad, grupo sanguíneo, etiología de la cirrosis, número de tumores, volumen tumoral, cumplimiento de los criterios de Milán y el número de procedimientos previos según diagnóstico de sarcopenia. (DT Desviación Típica).....	102
TABLA 5: Descriptivo y comparativo de las comorbilidades pretrasplante en la población general y según el diagnóstico de sarcopenia.	103
TABLA 6: Descriptivo y comparativo de las características analíticas pretrasplante. .	104
TABLA 7: Descriptivo y comparativo de las características e índices propios de la hepatopatía en población general y en población con sarcopenia.	105
TABLA 8: Descriptivo y comparativo de las principales variables del trasplante en población general y en población con sarcopenia.....	107

TABLA 9: Índices de validez diagnóstica de L3PMA con respecto a L3SMI. (IC: Intervalo de confianza).....	108
TABLA 10 (A y B) Análisis estadístico del valor L3PMA en Mujeres.	108
TABLA 11: Análisis ROC para identificación de punto de corte para L3PMA en Mujeres.	110
TABLA 12: Área bajo la curva (AUC), así como su intervalo de confianza para valores L3PMA en mujeres.	110
TABLA 13 (A y B). Análisis estadístico del valor L3PMA en Hombres.....	112
TABLA 14: Análisis ROC para identificación de punto de corte para L3PMA en Hombres.	113
TABLA 15: Área bajo la curva (AUC), así como su intervalo de confianza para valores L3PMA en Hombres.....	114
TABLA 16: Regresión de Cox. (IC intervalo de confianza.).....	116
TABLA 17: Modelo regresión logística multivariante en la predicción del exitus. (IC intervalo de confianza).....	119
TABLA 18-A y B: Análisis de los eventos estudiados a los 3 meses del trasplante.	120
TABLA 19-A y B: Análisis de los eventos estudiados a los 6 meses del trasplante.	122
TABLA 20-A y B: Análisis de los eventos estudiados a los 12 meses del trasplante.	124

TABLA 21-A y B: <i>Análisis de los eventos estudiados a los 3 meses del trasplante entre pacientes sarcopénicos según el IMC.</i>	127
TABLA 22-A y B: <i>Análisis de los eventos estudiados a los 6 meses del trasplante entre pacientes sarcopénicos según el IMC.</i>	129
TABLA 23-A y B: <i>Análisis de los eventos estudiados a los 12 meses del trasplante entre pacientes sarcopénicos según el IMC.</i>	131
TABLA 24: <i>Riesgo relativo de mortalidad en los principales estudios realizados en sarcopenia en los últimos años. Tabla adaptada de Vugt et al.(205)</i>	139

ABREVIATURAS

- CHC: Hepatocarcinoma
- VHB: Virus de la Hepatitis B
- ADN: Acido desoxirribonucleico
- HbsAg: Antígeno de superficie de la hepatitis B
- HbeAg: Antígeno e de la hepatitis B
- VHD: Virus de la hepatitis delta
- VHC: Virus de la Hepatitis C
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia Humana
- NASH: *Non alcoholic steatohepatitis*
- AFP: Alfafetoproteína
- TAC: Tomografía axial computarizada
- RMN: Resonancia magnética nuclear
- PET: Tomografía por emisión de positrones
- BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*
- TACE: *Transarterial Chemoembolization*, Quimioembolización transarterial.
- TOH: Trasplante ortotópico de hígado.
- ONT: Organización Nacional de Trasplantes
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- ARN: Ácido ribonucleico
- DEXA: Absorciometría radiológica de doble energía
- ABI: Análisis de bioimpedancia
- PCT: Potasio corporal total
- PCP: Potasio corporal parcial
- IMM: Índice de masa muscular
- IME: Índice de masa muscular esquelética
- L3SMI: Índice musculoesquelético a nivel de L3
- L3PMI: Índice de psoas a nivel de L3
- SPPB: *Short Physical Performance Battery*
- MELD: *Model for end-stage liver disease*

1.INTRODUCCIÓN

1.1.EL HEPATOCARCINOMA COMO CONSECUENCIA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

De forma global, la enfermedad tumoral supone más de 11 millones de nuevos casos de cáncer y más de 6.7 millones de muertes relacionadas en todo el mundo(1). Los cánceres diagnosticados con mayor frecuencia son el de pulmón, el de mama y el colorrectal, sin embargo, las causas de muerte por enfermedad tumoral están asociadas al cáncer de pulmón, hígado y estómago. (2) El hepatocarcinoma o Carcinoma hepatocelular (CHC), es la causa más frecuente de tumor primario en el hígado, suponiendo hasta el 90% de los tumores primarios, así como la causa de muerte principal en los pacientes con enfermedad hepática crónica.(3) Se considera de forma general la quinta neoplasia más frecuente en el mundo, y la segunda como causa de muerte relacionada con el cáncer. (2) Si bien el reconocimiento de la importancia clínica de esta neoplasia ha impulsado estudios que han permitido conocer bien la etiopatogenia de esta entidad, no ha sido hasta el desarrollo de diversas técnicas terapéuticas efectivas cuando se ha producido una verdadera revolución en el campo del diagnóstico precoz, de las estrategias preventivas y de la estandarización de tratamientos eficaces para cualquier estadio de la enfermedad.

El riesgo de padecer CHC varía dependiendo de la incidencia de los factores de riesgo en la población, así como del grado de afectación de la enfermedad hepática, considerándose en general que el riesgo es menor al 1% en poblaciones con bajo-nulo grado de afectación hepática y entre del 3-7% en pacientes con fibrosis significativa o cirrosis. (4) Es obvio que el riesgo relevante se adquiere al establecerse la cirrosis hepática, y que la intensidad de la inflamación, así como el ciclo necrosis-regeneración, influyen de manera directa en la aparición de CHC(3).

En España, pese a la heterogeneidad de los datos existentes, existen evidencias de que la incidencia de CHC estaba aumentando hasta el 2015. (5) Y en este aumento tienen mucho que ver la variabilidad de los factores de riesgo en las distintas poblaciones estudiadas(3). Según los datos procedentes del primer registro nacional de CHC, en el que se analizaron 705 casos procedentes de 62 centros españoles, la causa más frecuente de CHC fue la hepatopatía crónica asociada a la infección por virus de la hepatitis C, seguida de la hepatopatía alcohólica. (6) La aparición de nuevas terapias para incidir de forma crítica en los distintos factores de riesgo, así como la estandarización de técnicas de tratamiento del CHC en sus diversos estadios, ha suavizado ligeramente la tendencia alcista de la incidencia de esta neoplasia en nuestro país (7,8).

La situación del CHC en la Región de Murcia es muy similar a la población española en general. La causa más frecuente de CHC es la enfermedad hepática inducida por el virus de la hepatitis C, seguida de la hepatopatía crónica alcohólica(9).

1.1.1. Epidemiología

El CHC se considera la causa de entre 250.000 y un millón de muertes al año, siendo su incidencia anual estimada de 6 casos por cada 100.000 (10). Su distribución mundial es muy heterogénea y está altamente relacionada con la prevalencia de los distintos factores de riesgo implicados en el desarrollo de la enfermedad hepática crónica(3).

Atendiendo a los datos analizados por el Programa para la Supervivencia, Epidemiología y resultados llevado a cabo por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, la incidencia del CHC continuará subiendo hasta el año 2030, aunque de forma desigual(2). Por una parte, la población hispana, los afroamericanos y los caucásicos, procedentes de las zonas más pobladas de América, Europa y Rusia, tienen una estimación de crecimiento de la incidencia marcado principalmente por la Hepatitis C, que aunque en descenso en la actualidad, todavía marcará el devenir de las hepatopatías avanzadas residuales pese al tratamiento; pero además, otros factores de riesgo endémicos como el alcoholismo, o los desórdenes metabólicos asociados principalmente a la enfermedad por depósito de grasa, serán causa de este crecimiento de la incidencia(11). Sin embargo, todas estas zonas, y en gran medida por el desarrollo de programas específicos para el control de factores de riesgo, tienen una incidencia actual considerada como intermedia o baja(12). La incidencia es máxima en las poblaciones asiática y africana, la mayor parte de los casos relacionados con la infección por la Hepatitis B. Los programas de vacunación de la hepatitis B que se han estado llevando a cabo desde hace años, van a conseguir, según las estimaciones para 2030, una reducción de la incidencia de CHC esperada(11).

La presencia de cirrosis es el factor de riesgo clave para el desarrollo de CHC. La prevalencia de cirrosis en los pacientes con CHC oscila entre el 85-95% según las series consultadas(2,13). De forma general, se considera que el riesgo de padecer CHC en los pacientes con cirrosis hepática oscila entre 2-4%/año de evolución de la enfermedad hepática(14). Una vez establecida la cirrosis hepática, el riesgo de desarrollo de CHC se mantiene pese a conseguir eliminar la causa que precipitó la enfermedad hepática, en clara relación al daño estructural y molecular establecido(15)(1).

La prevención más eficaz del hepatocarcinoma se basa en la prevención de la adquisición de los factores de riesgo, ya sea mediante el uso de vacunas o mediante campañas de concienciación para mejorar las condiciones sociosanitarias de la población(3)(13). Una vez adquirido el factor de riesgo, la única prevención adecuada es la encaminada a prevenir la progresión de la enfermedad, ya sea mediante el uso de tratamiento específico, o bien terapias encaminadas para el abandono de hábitos que aumentan el riesgo de cirrosis como el alcoholismo(4,11).

1.1.2. Factores de Riesgo

Son muchos factores de riesgo los que se han asociado fuertemente al desarrollo de CHC. Estos factores, son muy heterogéneos, desde enfermedades infecciosas, enfermedades metabólicas, enfermedades hereditarias, etc, que van a influir de forma diferente en la presentación del CHC.

Estudios epidemiológicos, tanto americanos como europeos, han demostrado que los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del CHC son la infección por el virus de la Hepatitis C, el abuso del alcohol y la enfermedad por depósito graso(16).

1.1.2.1. Enfermedades Infecciosas

1.1.2.1.1. *Hepatitis B*

La asociación entre la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) ha sido ampliamente probada en estudios poblacionales(17), demostrando que el desarrollo de CHC puede producirse incluso antes de estar establecida la hepatopatía crónica(18).

No solo la presencia de cirrosis se ha asociado al desarrollo de CHC en los pacientes con VHB crónica; los estudios han demostrado que la carga viral, el antígeno de superficie y el antígeno e, también están involucrados en el desarrollo de CHC.

En cuanto a la carga viral, el riesgo de CHC es más alto en los pacientes con niveles séricos más elevados de ácido desoxirribonucleico (ADN) por encima de las 10.000 copias/ml(19). En diversos estudios el nivel de ADN ha demostrado ser un factor predictor de CHC independiente, incluso después de ajustarse con otras variables asociadas al CHC(20).

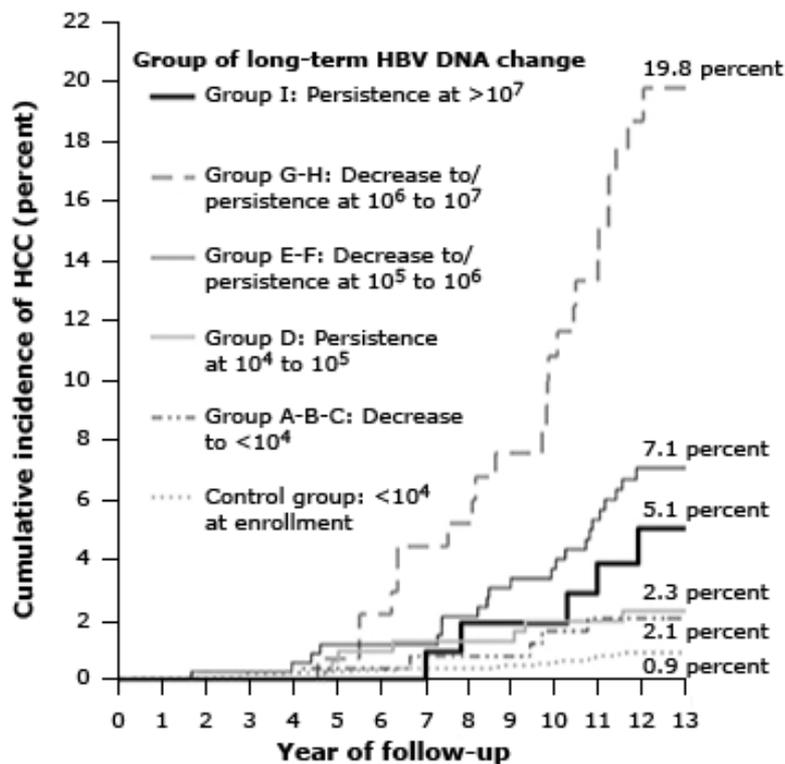


FIGURA 1: Incidencia acumulada de CHC en pacientes según la carga viral. Reproducido de: Chen CF, Lee WC, Yang HI, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2011; 141:1240.(20)

La positividad de los antígenos de la hepatitis B, tanto el de superficie (HbsAg), como el antígeno e (HbeAg), están relacionados con el desarrollo del CHC, ya que marcan replicación viral(21,22). Además hay evidencias de que los pacientes con infecciones resueltas serológicamente, como los portadores inactivos, continúan teniendo un mayor riesgo de CHC que la población general(23).

Existen otros factores que se han identificado de riesgo para el desarrollo del CHC en pacientes con VHB crónica, como el efecto del tratamiento antiviral, que aunque reduce la incidencia, no la elimina por completo(24).

El sexo también influye, siendo más frecuente en hombres que en mujeres, donde se han identificado cargas virales significativamente más altas(25). Así mismo, el genotipo del VHB, tiene implicación en el desarrollo de CHC, apreciando un mayor riesgo en los genotipos C y D, prevalentes en Asia, en el sur de Europea y en oriente medio(26).

La confección del VHB junto con el Virus de la hepatitis Delta (VHD) también es un factor de riesgo para el desarrollo de CHC(27), evidenciándose una incidencia tres veces mayor que en los pacientes mono infectados y la mortalidad asociada al CHC dos veces mayor(28).

1.1.2.1.2. Hepatitis C

De forma general se puede considerar que un tercio de los casos de CHC están en relación con la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC)(29), sobre todo en los pacientes con fibrosis avanzada. Pese a que la asociación entre el CHC y la infección por el VHC está claramente establecida, los mecanismos carcinogénicos implicados no están claros(30). La rápida progresión de la hepatopatía crónica por VHC, se asocia al aumento de la inflamación y del recambio celular, favoreciendo la proliferación de hepatocitos mal diferenciados convirtiéndose en nódulos displásicos primero y en CHC posteriormente; proceso que sugiere claramente una asociación entre el grado de inflamación y fibrosis con la aparición del CHC(31).

De la misma manera, el grado de inflamación se ha correlacionado con el pronóstico del CHC una vez diagnosticado que, mediante la evaluación de marcadores de inflamación, determinan que en los pacientes con marcadores inflamatorios más altos tienen un peor pronóstico(32).

Son muchos los factores asociados al desarrollo de CHC en los pacientes con VHC crónico. Se ha postulado que el aumento de hierro hepático como resultado de la infección crónica, aumenta la producción de radicales libres y el estrés oxidativo(33). El genotipo también parece correlacionarse con un peor pronóstico, sobre todo el genotipo 1b(34). De la misma manera el CHC en pacientes con VHC se relaciona con la edad avanzada, la raza negra, menor recuento de plaquetas y con pacientes con fibrosis en puente(29).

Múltiples estudios han demostrado que un tratamiento exitoso disminuye de forma considerable el riesgo de CHC, pero no lo elimina(35). Los pacientes bajo regímenes de tratamiento basado en interferón y ribavirina que lograron una respuesta virológica sostenida, presentaban una disminución de la incidencia de CHC, aunque mantenían un riesgo anual del 1%(36). Sin embargo, en los pacientes bajo tratamiento con agentes antivirales de acción directa se reduce de forma más marcada la incidencia de CHC(37,38).

1.1.2.1.3. Otras hepatitis virales crónicas

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), solo o en asociación con otros virus hepatotropos como el VHB o VHC, es un factor de riesgo para el desarrollo de CHC(39). Datos procedentes de estudios retrospectivos, identifican que el CHC se presenta a edades más tempranas y se asocia a una supervivencia más corta en pacientes coinfectados(40). El uso de antirretrovirales de última generación ha mejorado la calidad de vida en este subgrupo de pacientes, sin embargo hay datos que sugieren que la proporción de muertes relacionadas con el CHC ha aumentado en esta subpoblación(39).

1.1.2.2. NASH

Respecto a la enfermedad hepática por depósito de grasa, en sus siglas en inglés non-alcoholic steatohepatitis (NASH), cada vez está más clara su relación con la aparición de enfermedad hepática crónica y por supuesto un factor de riesgo para el desarrollo de CHC(41)(1). Si bien la patogenia del desarrollo de CHC por NASH no está claramente explicada, se ha demostrado por múltiples estudios que la enfermedad hepática crónica evolucionada tiene un mayor riesgo relativo en comparación con estadios más precoces de la enfermedad hepática, pero, aún quedan por determinar la asociación de CHC y la enfermedad por depósito de grasa sin fibrosis(42).

Los estudios de factores de riesgo han demostrado ampliamente que el síndrome metabólico, la obesidad, la diabetes, la hipertensión y el sexo masculino se asocian al desarrollo de la enfermedad por depósito de grasa. El tiempo de evolución

hacia hepatopatía crónica es desconocido, pero desde el inicio del desarrollo de la fibrosis puede producirse un CHC(43).

1.1.2.3. Enfermedades Metabólicas

1.1.2.3.1. *Enfermedad de Wilson*

No queda claramente establecida la asociación entre la enfermedad de Wilson y el desarrollo de CHC. Estudios de diversa índole han descrito que tanto el CHC como el colangiocarcinoma pueden ocurrir en los pacientes con enfermedad de Wilson. Sin embargo, de los datos procedentes de una de las series más grandes disponibles, no se puede concluir que el riesgo esté aumentado con respecto a la población general(44).

Otros estudios han demostrado que si bien no queda claramente establecida la asociación entre la enfermedad de Wilson y el CHC, la incidencia de esta neoplasia parece estar en relación con la duración de la enfermedad, no evidenciando tumores en paciente en seguimiento menos de 10 años, un 4.2% en pacientes en seguimiento entre 10 y 20 años, y de hasta un 15% para los pacientes en seguimiento por encima de los 20 años, claramente relacionado con la evolución de la fibrosis que por la propia enfermedad de Wilson(45).

Según los datos disponibles, el riesgo anual estimado para CHC en la población general es de 0.09%, mientras que en los pacientes con hepatopatía crónica por enfermedad de Wilson es del 0.14%. Esta incidencia no alcanza los umbrales

determinados para los que se recomienda el cribado del CHC según los modelos de costo-efectividad, aunque la posibilidad de modificar la supervivencia con la detección de lesiones tempranas hace que en muchos de los casos se realicen cribados con periodicidad superior a los 6 meses(46).

1.1.2.3.2. Hemocromatosis

En la enfermedad por depósito de hierro, el CHC es una de las complicaciones más graves, suponiendo el 45% de la causa de muerte en los pacientes con hemocromatosis(47). El estrés oxidativo al que se someta al hígado sobrecargado de hierro parece el responsable de la aparición de CHC en esta subpoblación de paciente con enfermedad hepática(48).

Dependiendo del estudio consultado el riesgo de desarrollar CHC en los pacientes con Hemocromatosis es entre 20 y 200 veces mayor que la población general, siendo más frecuente en hombres. La utilización de programas de cribado del hepatocarcinoma ha quedado claramente demostrada y se recomienda revisión semestral con ecografía en el paciente con hepatopatía crónica por hemocromatosis(48).

1.1.2.3.3. Otras enfermedades metabólicas

Existen otras múltiples enfermedades hepáticas metabólicas hereditarias o adquiridas que se han establecido en mayor o menor medida como factor de riesgo para el desarrollo CHC, entre ellas encontramos:

- Déficit de Alfa-1-antitripsina: Se ha asociado fuertemente al desarrollo de CHC, incluso en pacientes sin cirrosis establecida(49).
- Porfiria: los estudios sugieren que puede haber un mayor riesgo de CHC, sobre todo en la porfiria aguda intermitente, incluso sin cirrosis establecida. Se han evidenciado tasas de incidencia de CHC en pacientes con porfiria de hasta el 27% según las series(50).

Existen otras enfermedades metabólicas hereditarias, como la glucogenosis, la mucopolisacaridosis, la enfermedad de Gaucher, el Síndrome de Dubin –Johnson, junto con otras enfermedades metabólicas adquiridas como la amiloidosis, en las que el riesgo de CHC no está bien establecido, bien porque al tratarse de enfermedades muy raras es difícil de establecer una relación causa efecto, bien por la dificultad de seguimiento de estos pacientes(51).

1.1.2.4. Enfermedades Tóxicas

1.1.2.4.1. *Alcohol*

El consumo de alcohol se ha relacionado en múltiples estudios con el desarrollo de CHC, aunque la dosis mínima tóxica y el tiempo mínimo de exposición no quedan bien establecidas(52). Hay que tener en cuenta que la relación entre el alcohol y el CHC, es ambivalente, en primer lugar, por el efecto tóxico directo del alcohol en el hígado, y en segundo lugar porque el alcohol representa un factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis hepática, que a su vez es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de CHC(53). Otros estudios han demostrado que el consumo excesivo de alcohol, junto con otros factores de riesgo como la diabetes mellitus y la obesidad

aumentan significativamente el riesgo de CHC(54). Del mismo modo, se ha demostrado el efecto sumatorio lineal del riesgo de desarrollo de CHC, en pacientes infectados por VHC o VHB que mantienen un consumo de alcohol de riesgo(55).

El consumo abusivo de alcohol es un factor de riesgo modificable, no solo para el CHC, sino para todas las complicaciones de la enfermedad hepática crónica, ya que influye de forma negativa en el efecto del tratamiento médico y propicia hospitalizaciones más prolongadas junto a una mayor morbimortalidad asociada al CHC(56).

1.1.2.4.2. Tabaco

Fumar es un factor de riesgo controvertido para el desarrollo del CHC, ya que aunque múltiples estudios lo establecen como factor de riesgo independiente(57), en muchos otros no queda tan claro(53).

Al igual que ocurre con el alcohol, el tabaco mantiene una relación sinérgica positiva con otros factores de riesgo como la diabetes mellitus, la obesidad, la infección por virus hepatotropos e incluso el consumo de alcohol para el desarrollo de CHC(58).

1.1.2.4.3. Toxinas y otras enfermedades

De una manera genérica existen al menos dos toxinas involucradas directamente en la patogenia del CHC, sin embargo, su contribución a la incidencia global de CHC es muy reducida(59). La aflatoxina es la toxina más estudiada. Producida

por un hongo, contamina el maíz, la soja y los cacahuetes, precisando altas tasas de ingesta para involucrarse en la patogenia del CHC(60). Parece que el efecto de la aflatoxina en el organismo humano es la mutación del gen supresor p53, favoreciendo el desarrollo de CHC de alto grado(61).

La otra toxina involucrada en el desarrollo del CHC es la Microcistina(62), una toxina producida por un alga que contamina estanques y lagos y que puede contaminar aguas subterráneas. Un estudio poblacional en China demostró un aumento de incidencia de CHC en aquellos pacientes que bebían agua de pozo no tratada(63).

1.1.2.5. Otros factores de riesgo

Los estudios prospectivos y los metaanálisis realizados sobre los factores de riesgo para el desarrollo del CHC identifican otros factores de riesgo menos fuertemente asociados que los ya expuestos, y que en algunos casos, son difíciles de estudiar. Los factores dietéticos mas estudiados sugieren que el consumo de carnes blancas, pescado rico en omega 3 y verduras se ha asociado a un riesgo reducido de CHC.

Por el contrario, el consumo de carne roja, dieta rica en grasa saturada y bajas en vitamina D, tienen un riesgo aumentado de CHC(64). Un meta-análisis identificó un aumento del CHC en los pacientes con litiasis biliar y en aquellos sometidos a una colecistectomía, con una odds ratio de 2.5 y 1.6 respectivamente(65) Más controvertidos son los estudios sobre los polimorfismos del factor de crecimiento epidérmico en pacientes cirróticos infectados por el VHC, a los que, mediante la

identificación de estos polimorfismos, se pueden estratificar en tres grupos de riesgo, alto, medio y bajo(66).

Varios estudios observacionales han demostrado que el uso de estatinas se asocia con un menor riesgo de CHC, sobre todo en población asiática(67,68). Menor es el efecto encontrado en los estudios de Europa y Estados Unidos, ya que posiblemente la hepatitis B sea un factor de confusión y dificulte establecer una asociación precisa(69).

1.1.3. Presentación Clínica

El diagnóstico clínico del CHC es muy difícil, y en la mayoría de los casos requiere el uso de técnicas de imagen. Con frecuencia, cuando el CHC da clínica, se trata de una enfermedad intratable. No existen síntomas patognomónicos definitorios de CHC(69). De forma general, los pacientes que desarrollan un CHC no presentan otros síntomas más que los propios derivados de su enfermedad hepática crónica. En pacientes con cirrosis compensada que presentan una descompensación, debe sospecharse y cribarse de forma activa la existencia de un CHC, ya que a menudo estas complicaciones se asocian con la extensión del tumor(70).

Los síntomas clínicos más frecuentes son el dolor abdominal superior, pérdida de peso, saciedad precoz o una masa palpable, aunque la mayoría de estos síntomas sugieren una enfermedad tumoral avanzada(71). Otras presentaciones poco comunes incluyen, la ictericia obstructiva causada por la invasión del árbol biliar, diarrea(72), dolor óseo, disnea, sangrado intraperitoneal, fiebre y absceso hepático piógeno.

En la exploración física solo destacan los hallazgos propios de la hepatopatía crónica subyacente(73). Lo mismo ocurre con los datos analíticos, muy influenciados por el estadio de la enfermedad hepática, aunque se ha identificado un mayor grado de anemia, alteraciones hidroelectrolíticas y una elevación de transaminasas de patrón inespecífico(74).

En ocasiones, los pacientes que desarrollan un CHC pueden presentar un conjunto de síntomas muy heterogéneos, y difíciles de enmarcar en el contexto de la hepatopatía, que constituyen los denominados síndromes paraneoplásicos. Su aparición constituye un pronóstico pobre a corto-medio plazo(75). Entre los principales síndromes paraneoplásicos destacan:

- Hipoglucemia: que suele ser leve y sobre todo en tumores de gran tamaño con altas necesidades metabólicas. Raramente se traduce en síntomas clínicos, a excepción de un pequeño porcentaje de tumores que pueden secretar análogos peptídicos similares a la insulina produciendo hipoglucemias graves(76).
- Eritrocitosis: asociada a la producción del CHC de eritropoyetina que presentan hasta el 23% de los tumores. Sin embargo, los aumentos en el hematocrito o de plaquetas son poco comunes(77).
- Hipercalcemia: asociada principalmente a lesiones osteolíticas, aunque puede estar presente en ausencia de metástasis por la producción de un homólogo de la hormona paratiroidea(78).

- Diarrea acuosa: más frecuente en los pacientes cirróticos, y en su patogenia están involucradas proteínas con efectos biosimilares al péptido intestinal vasoactivo, gastrina, etc(79).
- Lesiones dermatológicas: como la Dermatomiositis, pénfigo foliáceo, pitiriasis y porfiria cutánea(80).

La metástasis en cualquiera de sus formas está presente en el momento del diagnóstico entre un 5 y un 15%(81) y aunque la diseminación de la enfermedad extrahepática es poco común, es más frecuente en tumores mayores de 5 cm o con invasión vascular. Cuando la diseminación se produce la localización más común son los ganglios linfáticos pulmonares, seguidos de los intraabdominales, los huesos y la glándula suprarrenal. Las metástasis cerebrales son raras en general, aunque se ha detectado una mayor incidencia en pacientes con enfermedad avanzada(82).

1.1.4. Diagnóstico

El enfoque diagnóstico del CHC se establece en los distintos consensos de las sociedades científicas de cada país(3). En España, la Asociación Española para el Estudio del Hígado, basándose en los consensos de la Sociedad Europea(7) y de la Americana(2), ha establecido una serie de recomendaciones para el diagnóstico de la lesión hepática sólida.

La última actualización del Guía de Consenso para el diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular es de 2016 y aglutina el consenso de las distintas sociedades científicas implicadas en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del CHC,

como son la Asociación Española para el estudio del Hígado, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Trasplante Hepático, Sociedad Española de Radiología Medica y la Sociedad de Radiología vascular intervencionista(3).

El diagnóstico del CHC en los pacientes con hepatopatía crónica está determinado por el tamaño de la lesión. En las lesiones menores de 1 cm conviene repetir la ecografía cada 3 meses para valorar el crecimiento de la lesión. Si se mantiene estable durante 18-24 meses se debe volver al cribado convencional. En el caso de crecimiento o aparición de nuevas lesiones se requiere una evaluación adicional con Tomografía computerizada (TAC) o Resonancia Magnética Nuclear (RMN)(3).

Las características de vascularización de CHC determinan un patrón vascular específico caracterizado por una intensa captación en fase arterial y un lavado precoz en fase venosa portal. Este patrón ha mostrado ser patognomónico de CHC(83), por lo que en presencia de éste, no es necesario el estudio anatomopatológico. Las lesiones sugestivas de malignidad, pero sin el patrón vascular descrito, son las candidatas ideales para el diagnóstico diferencial anatomopatológico.

En lesiones por encima de 1 cm es necesario la realización de un estudio de imagen, ya sea TAC o RMN. Si presenta captación específica, tenemos el diagnóstico de CHC; y en el caso de duda se debe utilizar la otra técnica de imagen. Si con ambas existe la duda, se puede plantear la biopsia hepática para completar el diagnóstico de CHC, tal y como se muestra en la Figura 2.

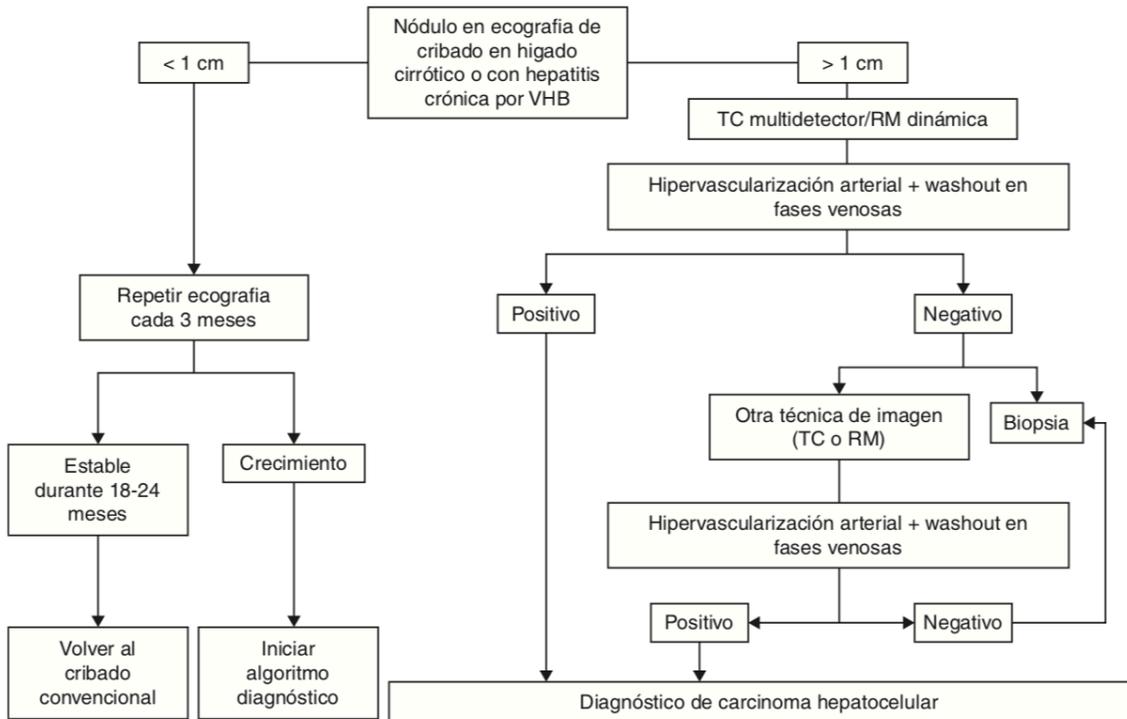


FIGURA 2: Algoritmo diagnóstico para el estudio de un nódulo hepático detectado en una ecografía abdominal. Adaptada de Bruix y Sherman(84).

Estos criterios no invasivos basados en las características vasculares del CHC han sido validados ampliamente en Europa(85), Estados Unidos y Asia(86), pero solo son aplicables a pacientes con hepatopatía crónica, por lo que en pacientes sin enfermedad hepática subyacente, cualquier lesión hepática debe ser biopsiada.

1.1.4.1. Marcadores Serológicos

El marcador sérico más utilizado para el diagnóstico de CHC es la concentración sérica de alfa-fetoproteína (AFP), aunque también existen otros marcadores, casi todos ellos fuera de la práctica clínica y en uso únicamente en investigación.

La AFP es una glicoproteína producida durante la gestación por el hígado fetal, cuya expresión en la edad adulta está asociada a la aparición de neoplasias hepáticas, pero también de otro origen como tumores gonadales y otros tumores malignos de los cuales el cáncer gástrico es el más común(87). Pero también pueden existir elevaciones de AFP en pacientes con enfermedad hepática crónica en ausencia de CHC, sobre todo en la hepatitis viral aguda y en la hepatopatía por VHC(88). Los niveles séricos de AFP no se relacionan con las características clínicas del CHC como el tamaño, el estadio o el pronóstico. En general se acepta que valores de AFP por encima de 500 mcg/l son diagnósticos de CHC, aunque normalmente con valores más discretos se realizan estudios de imagen para despistaje de lesiones malignas(89). Hay que tener en cuenta que hasta el 40% de los CHC no secretan AFP, manteniéndose por debajo de niveles detectables, incluso con neoplasias de tamaño moderado(90). Lo mismo ocurre con los CHC de estirpe fibrolamelar, que mantienen niveles normales de AFP(91). La sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la AFP sérica en el diagnóstico de CHC depende de las características de la población estudiada, el punto de corte y patrón oro utilizado para confirmar el diagnóstico. Debido a las limitaciones de la AFP sérica en el diagnóstico de CHC, son muchos los marcadores séricos evaluados o solos o en asociación con la AFP.

Uno de los trabajos más prometedores de este ámbito se basa en la expresión de microRNA tumoral que identificó con precisión a los pacientes con CHC independientemente del estadio en el que se encuentra el tumor(92). Otras moléculas en estudio como las isoformas L3 de la AFP, o la AFP glicosilada han mostrado mayor sensibilidad para el diagnóstico de CHC que la forma nativa de AFP sérica. Estudios recientes de moléculas independientes de AFP para el diagnóstico del CHC, han identificado la Des-gamma-carboxi-protrombina o PIVKA II, una isoforma de la protrombina con efecto antagónico, que ha demostrado ser útil para distinguir entre pacientes con hepatitis crónica activa, CHC y metástasis hepáticas, de los sujetos normales, dependiendo del nivel sérico de expresión(93).

1.1.4.2. Estudios de imagen

Entre los estudios de imagen más utilizados para el diagnóstico de CHC están la ecografía, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN).

1.1.4.2.1. *Ecografía*

En la ecografía no se puede distinguir entre los CHC y el resto de tumores sólidos en el hígado, pero su amplia disponibilidad y baja invasividad la hacen ideal para el diagnóstico de sospecha de lesiones hepáticas. Además, la tecnología doppler permite evaluar la permeabilidad del suministro de sangre hepática y la presencia de invasión vascular. Las características ecográficas de las lesiones hepáticas que sugieren CHC, son los márgenes mal definidos, heterogeneidad en los ecos, y deformación de su ecoestructura haciéndose difícil distinguir el tejido hepático sano circundante(94).

La sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de CHC es del 78% y la especificidad del 89%. La utilización conjunta de la ecografía con biomarcadores como la AFP, mejora la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo(95). La utilización de técnicas de imagen ecográficas contrastadas de última generación mejora la precisión de esta técnica en el diagnóstico de CHC, aunque un metanálisis no pudo determinar si el uso de contraste ecográfico fue adecuado para descartar CHC cuando esas lesiones son de pequeño tamaño(96).

1.1.4.2.2. Tomografía computerizada

La TC aumenta de forma significativa la precisión en el diagnóstico, tal y como se identifica en un metaanálisis, con una sensibilidad de 83% y una especificidad del 91%(96). Las mejoras técnicas acontecidas con el desarrollo de la TC helicoidal, permite mejorar la detección de las lesiones en fase arterial, aumentando la sensibilidad hasta el 90%. Se ha intentado mejorar la sensibilidad para el diagnóstico del CHC mediante la adicción nuevas fases, como en los estudios realizados con TC helicoidal de triple fase, o mediante la adicción de contrastes intraarteriales, como el lipidol, siendo técnicas no ampliamente extendidas, y de escasa validación en estudios científicos adecuados(97). Del mismo modo, las TC sin contraste no son válidas para el diagnóstico de CHC, por lo que en situaciones en las que no se puede administrar contrastes iodados, se deberá recurrir a la ecografía o a la RMN.

1.1.4.2.3. Resonancia magnética nuclear

La RMN tiene la particularidad de conseguir imágenes hepáticas de alta resolución sin la necesidad de contrastes nefrotóxicos o radiación ionizante, consiguiendo una sensibilidad y una especificidad similar al TAC helicoidal(98).

El CHC se caracteriza en la RMN como una lesión de alta en intensidad en las imágenes potenciadas en T2 y de baja intensidad en las imágenes en T1.

La sensibilidad para la detección de CHC aumenta en la RMN cuando se asocian a medios de contraste, hasta alcanzar el 93% dependiendo de la serie consultada. En los casos de enfermedad tumoral metacrónica, la asociación de la RMN y la TC, tiene una sensibilidad mayor para la detección de lesiones múltiples en los pacientes con CHC único(99).

La utilización de la técnica de capitación de imágenes basadas en resonancia magnética, llevadas al campo de la angiografía, permite la adquisición de un conjunto de datos tridimensionales en un único tiempo, mejorando la técnica del TAC trifásico para la detección de nódulos menores de 10 mm. Sin embargo, el TAC helicoidal es la técnica preferida para el diagnóstico de CHC, dado el alto coste y la duración requerida para obtener imágenes de buena calidad en la RMN, quedando reservada para pacientes con insuficiencia renal, con alergia al contraste, o con resultados ambiguos en la TAC(100).

1.1.4.2.4. Otras técnicas de imagen

El desarrollo de técnicas de imagen y de métodos diagnósticos para el CHC está en continuo crecimiento. Son muchas las técnicas que se han testado en el diagnóstico del CHC, con resultados muy dispares.

La ecoendoscopia con biopsia por aspiración con aguja fina puede ser de utilidad para establecer el diagnóstico del CHC y tiene el potencial de mejorar con precisión de la estadificación en comparación con la RMN y el TAC, aunque su papel en el diagnóstico en pacientes con sospecha de CHC es muy discutida(101).

Se ha investigado sobre el papel de la Tomografía por emisión de positrones (PET) con marcaje de fluorodesoxiglucosa para la detección, estadificación, evaluación de respuesta al tratamiento y predicción del pronóstico de los pacientes con CHC, pero sin embargo los resultados siguen siendo inciertos. La causa principal para esta ambigüedad es que los CHC acumulan fluorodexosiglucosa en diversos grados, lo que limita mucho la sensibilidad, ya que solo los tumores avanzados tienen mayor afinidad por el trazador, lo que limita su utilidad con fines diagnósticos(102).

Existen múltiples estudios de imagen que asocian marcadores tumorales serológicos marcados que permiten su detección en PET con resultados prometedores en los estudios de desarrollo, que están pendientes de evaluación poblacional(103).

1.1.4.3. Estudios Anatomopatológicos

Las características histológicas del CHC puede variar desde las formas bien diferenciadas, con hepatocitos individuales casi idénticos a los hepatocitos normales; hasta las formas no diferenciadas caracterizadas por células gigantes multinucleadas de tumores anaplásicos. La necrosis central del CHC en los tumores de gran tamaño suele ser constante, y los glóbulos biliares y las inclusiones hialinas están ocasionalmente presentes(104).

Existen múltiples subtipos histológicos del CHC, que no solo lo define desde el punto de vista histológico, sino que también tienen implicaciones pronosticas. Entre ellos se distinguen las distintas variedades(104):

- Fibrolamelar: más típico de pacientes jóvenes, no se asocian a cirrosis y se suele necesitar diagnóstico diferencial con la hiperplasia nodular focal.
- Ictérico: con invasión de grandes ductos biliares.
- Hepatocolangiocarcinoma: variante mixta en la que se demuestran características inmunohistoquímicas tanto del CHC como del colangiocarcinoma, evidenciando componente hepatocitario y la proliferación canalicular.
- Esclerosante o escirro: frecuentemente asociado a hipercalcemia o al tratamiento radio-quimioterápico previo. Se debe plantear diagnóstico diferencial con el colangiocarcinoma.
- Linfocitario: tumor convencional con infiltración linfocitaria que le condiciona un mejor pronóstico.
- Sarcomatoso: caracterizado por presentar células tumorales fusiformes y anaplásicas, de muy mal pronóstico.

- De células claras: con células con abundante glucógeno y microesteatosis, más frecuente en mujeres y con mejor pronóstico.

1.1.4.4. Programa de Cribado

El cribado se define como la realización de un procedimiento diagnóstico de forma repetida en una población de riesgo con el objetivo de disminuir la mortalidad asociada a la neoplasia. En el caso del CHC, y teniendo en cuenta que más del 80% de las neoplasias ocurren en pacientes con cirrosis hepática, se recomienda explorar periódicamente a los pacientes mediante ecografía abdominal(3).

Se deben incluir en el seguimiento a todos los pacientes con hepatopatía crónica de cualquier origen, con independencia de la clase funcional Child-pugh(2).

Atendiendo a los datos referentes de crecimiento tumoral, que en estudios clásicos se establece entre 2 y 4 meses para doblar su volumen tumoral(105), aportan una base racional para establecer el periodo de cribado en 6 meses, aunque en otros países el intervalo es más reducido, como en Japón; y algunos autores recomiendan el cribado específico atendiendo al riesgo individual de cada paciente(3).

1.1.5. Tratamiento

Los enfoques estudiados para el tratamiento general del CHC son útiles para contextualizar las diversas opciones de tratamiento disponibles, sin embargo, no son aplicables a todos los entornos, ya que en cada uno de ellos existen diversos factores que condicionan la elección de una carta terapéutica distinta, bien por disponibilidad en el centro, bien por experiencia disponible(2).

Esta característica, unida a que el uso del estadio tumoral se complica por la necesidad de los distintos sistemas de estadificación de los hallazgos quirúrgicos, de los cuales solo se dispone en el 5% de los casos, han impulsado del desarrollo de sistemas de estadificación con un enfoque en el tamaño tumoral y el número de lesiones.

Dentro de estas clasificaciones pronosticas, la más estudiada es la Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC) que incluye variables asociadas al estadio tumoral, a la función hepática y a la presencia de síntomas, estableciendo el pronóstico de acuerdo con 5 estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento, tal y como se muestra en la Figura 3(3).

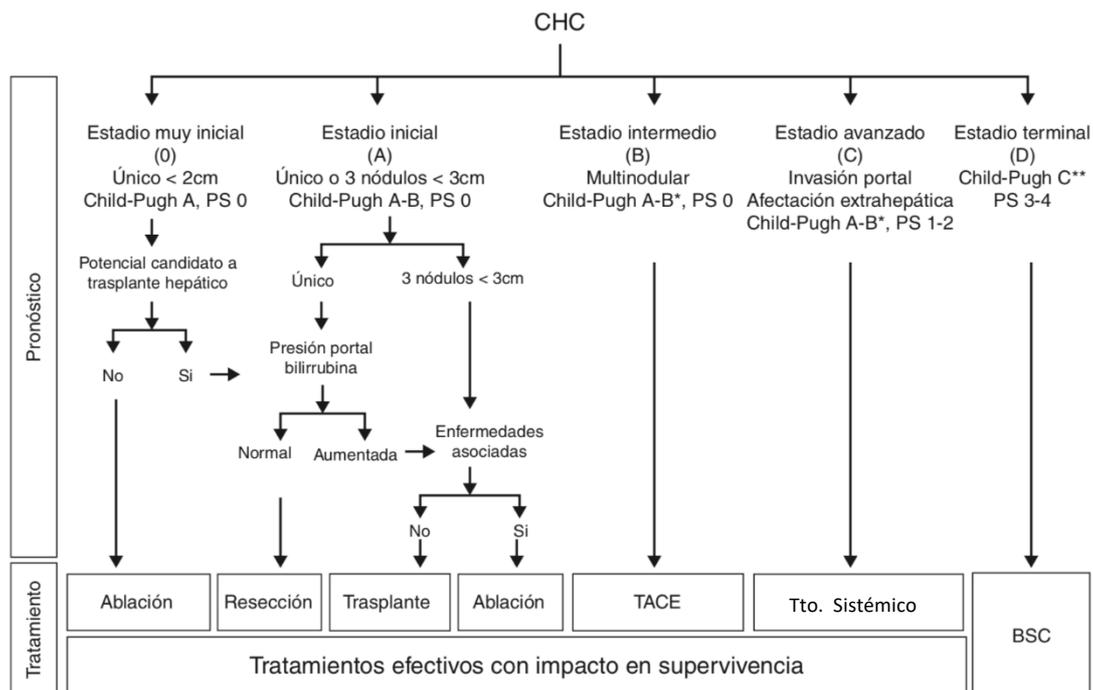


FIGURA 3: Sistema de estadificación Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC). BSC: best supportive care; CHC: carcinoma hepatocelular; PS: performance status. Adaptada de Bruix et al(106), según la última actualización de la Asociación Europea para el estudio del hígado(1).

1.1.5.1. Técnicas quirúrgicas

Dentro de las técnicas quirúrgicas las más utilizadas para el tratamiento del CHC son la resección o hepatectomía y el trasplante hepático. En este apartado nos centraremos en determinar la utilidad de la hepatectomía como tratamiento del CHC, ya que el trasplante hepático será tratado ampliamente en secciones posteriores.

La hepatectomía es una técnica quirúrgica con intención curativa en pacientes con reserva funcional hepática óptima. Según el esquema pronóstico-terapéutico BLCL estaría indicado para pacientes en estadio muy inicial o inicial, como alternativa al trasplante hepático.

Las tasas de supervivencia libre de recaídas a largo plazo se establecen por encima del 40%, y según las series consultadas una supervivencia a los 5 años de hasta el 90%(2,3,7).

Las características del paciente, la ausencia de enfermedad hepática avanzada, la ausencia de enfermedad a distancia y la accesibilidad anatómica del tumor, son las características más importantes a la hora de la evaluación preoperatoria de estos pacientes. La resección como opción de tratamiento en pacientes con CHC y una función hepática por encima de la clasificación Child-Pugh A, es controvertida, demostrando un aumento de la mortalidad postoperatoria(107).

1.1.5.2. Técnicas no quirúrgicas

La limitación de las técnicas quirúrgicas ha propiciado el desarrollo de técnicas no quirúrgicas para el tratamiento del CHC. Entre ellas las más importantes se describen a continuación.

1.1.5.2.1. Ablación por Radiofrecuencia

La radiofrecuencia implica la aplicación de energía térmica de radiofrecuencia a la lesión, en la que una corriente alterna de alta frecuencia se mueve desde la punta de un electrodo al tejido que lo rodea. A medida que se produce el intercambio iónico se produce un calentamiento por fricción molecular que llega hasta 60 grados, produciendo necrosis(108).

Se trata de una opción razonable para los pacientes sin criterios de reseccabilidad para el CHC, pero con la enfermedad confinada al hígado. No existe un tamaño determinado que contraindique el uso de la radiofrecuencia aunque los mejores resultados se obtienen en pacientes con tumores menores de 4 cm(109). Según la clasificación BCLC, la radiofrecuencia se restringe a pacientes con enfermedad hepática con clase A o B de Child-pugh(107).

La radiofrecuencia se ha utilizado como terapia puente en pacientes que esperan un trasplante hepático para reducir la progresión del tumor. El beneficio de la radiofrecuencia en relación con la resección quirúrgica en pacientes con CHC potencialmente reseccable sigue siendo controvertido(109).

1.1.5.2.2. Quimioembolización transarterial

La quimioembolización transarterial, más conocida por sus siglas en inglés TACE (transarterial chemoembolization) se ha desarrollado en base al conocimiento de que el suministro de sangre del CHC deriva de la arteria hepática y las medidas encaminadas para interrumpir ese suministro, ya sea directamente por embolización, o mediante la administración de quimioterapia citotóxica(110).

Esta técnica consiste en la inyección de un agente quimioterápico con o sin Lipiodol o un material procoagulante en una rama de la arteria hepática. El Lipiodol es un agente de contraste oleoso que favorece la retención intratumoral de los fármacos quimioterápicos.

Si bien se han desarrollado nuevas técnicas que se basan en la administración de microesferas cargadas con el fármaco, que liberadas en las proximidades del tumor, consiguen disminuir la toxicidad con una eficacia similar.

La quimioembolización es una opción razonable para el tratamiento de grandes CHC irresecables que no son susceptibles de otros tratamientos como la resección, como terapia puente antes del trasplante(111). Algunos grupos de trabajo, también posicionan a la quimioembolización como tratamiento para pacientes con buen estadio funcional y un CHC sin invasión macrovascular o diseminación extrahepática que no son elegibles para tratamientos curativos como el trasplante hepático(112).

Existen una serie de contraindicaciones absolutas para el uso de esta técnica entre las que se incluyen la trombosis completa portal, la presencia de encefalopatía hepática y la obstrucción biliar; y otras relativas, más heterogéneas entre las que se encuentran la bilirrubina total mayor de 2 mg/dl, Lactatodeshidrogenasa mayor de 425 U/l, insuficiencia renal o cardíaca o complicaciones de la enfermedad hepática con descompensaciones recientes, tales como la ascitis, la hemorragia digestiva o la trombocitopenia significativa(111).

1.1.5.2.3. Tratamiento percutáneo con alcohol

La inyección percutánea de etanol o ácido acético, era ampliamente utilizada en pacientes con CHC de pequeño tamaño, no candidatos a resección por deterioro de la función hepática antes de la aparición de la radiofrecuencia.

En la actualidad la alcoholización, pese a necesitar una escasa cantidad de recursos y buenos resultados, la mayor eficacia de la radiofrecuencia la ha hecho caer en desuso en la mayoría de los centros(113).

1.1.5.2.4. Crioablación

La crioablación, o ablación por congelación, se basa en la aplicación de ciclos alternos de congelación-descongelación mediante una sonda criogénica insertada directamente en el tumor. Es preferida sobre la radiofrecuencia en situaciones en las que exista una alta probabilidad de lesión por calor o la lesión sea muy periférica, donde la crioablación es más rentable(113).

1.1.5.2.5. Radioablación

La radioterapia de haz externo, está desempeñando de forma eficaz una alternativa para el tratamiento del CHC, aunque su ubicación entre las otras posibilidades de tratamiento para pacientes con CHC irresecable está aún por definir(113).

Si bien el CHC es un tumor radiosensible, el hígado es extremadamente radiosensible, teniendo como máxima tolerancia cerca de los 20 Gy. Las técnicas de conformación tridimensional con enfoque estereotáctico pueden permitir la administración de hasta 100 Gy. La precisión de la radioterapia esterotáctica radica en su capacidad de emitir múltiples haces de radiación no paralelos, minimizando la exposición al tejido normal adyacente(114). Esta técnica es cada vez más usada para el tratamiento de tumores hepáticos metastásicos.

La experiencia de esta técnica sobre tumores hepáticos primarios es limitada, pero creciente. Tendrían su lugar como terapia complementaria a otras opciones ablativas existentes en pacientes con CHC con trombo vascular mural(114).

1.1.5.2.6. Radioembolización

Un método alternativo para administrar radiación es mediante la utilización de microesferas de vidrio cargadas de material radiactivo, normalmente itrio-90. La administración se hace selectivamente a través de la arteria nutricia procedente de la arteria hepática, constituyendo un procedimiento similar a la quimioembolización transarterial, cuyos beneficios sobre otras formas de terapia local incluyen una toxicidad relativamente baja, la posibilidad de tratar pacientes con gran carga tumoral y efectos secundarios relativamente bajos.

Sin embargo, el alto coste, ciertas restricciones anatómicas y una menor efectividad en la necrosis tumoral que la observada en la quimioembolización convencional, limitan la utilidad de este tratamiento. De momento no se ha definido un rol específico dentro del esquema BCLC para el tratamiento del CHC. Esta técnica sigue en manos de comités multidisciplinares para casos muy seleccionados(115).

1.1.5.3. Tratamiento paliativo

Dentro del tratamiento paliativo, incluimos los tratamientos sin intención curativa, encaminados únicamente a mejorar la calidad de vida y terapias de soporte.

Desde 2007 disponemos de Sorafenib, un inhibidor de la tirosinkinasa hepática y renal que se demostró en el estudio SHARP que producía un aumento modesto de la supervivencia estadísticamente significativo en los pacientes con CHC avanzado, estableciéndose su uso en monoterapia como tratamiento paliativo en el CHC(116).

Los estudios que examinaron la utilidad del sorafenib como terapia adyuvante después de la resección quirúrgica o como un complemento de las terapias locales ha sido decepcionantes(117).

Los grandes efectos secundarios y las limitaciones al uso que tiene este fármaco en pacientes con hepatopatía avanzada han hecho que se busquen otras moléculas como el Lenvatinib y Regorafenib, con similares perfiles y escasa mejora de la supervivencia.

El desarrollo de la terapia oncológica camina en los últimos años de mano de la inmunología, así también para el CHC la inmunoterapia ha surgido como forma efectiva de terapia sistémica. Nivolumab, es un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra el receptor PD-1 involucrado en la muerte celular, que restaura la actividad de las células T en el control de las células tumorales. En la actualidad, representa una buena opción de tratamiento para pacientes con CHC que han sido previamente tratados con sorafenib(117).

La quimioterapia sistémica no se ha usado en el CHC de forma rutinaria porque se ha demostrado que este tipo de tumores es relativamente refractario a la quimioterapia, en parte por la alta tasa de expresión de los genes de resistencia a fármacos. De la misma manera es difícil establecer el beneficio de la quimioterapia sistémica sobre la supervivencia del CHC, ya que generalmente no se determina por la agresividad del tumor sino por el grado de disfunción hepática(117).

1.2. EL TRASPLANTE HEPÁTICO COMO TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA

Para el tratamiento del CHC, las únicas opciones de tratamiento potencialmente curativas son la hepatectomía y el trasplante hepático (TOH). Entre los pacientes que no son candidatos para la resección hepática por encontrarse en un estadio avanzado de su hepatopatía, el trasplante hepático constituye su única alternativa de tratamiento con fines curativos(2,107).

Desafortunadamente, las limitaciones generales para incluir a los pacientes en los programas regionales de trasplante hepático, hacen que sea necesario un estudio exhaustivo para determinar qué pacientes son elegibles, bien por la extensión del tumor, bien por la disfunción hepática subyacente, bien porque existe una limitación importante de órganos para trasplantar. Es necesaria la búsqueda de tratamientos puente que proporcionen un aumento del tiempo libre de progresión tumoral hasta el trasplante(13).

Como se ha comentado previamente, el uso de las clasificaciones pronóstico-terapéuticas, como el BCLC, ha supuesto una estandarización del uso de las distintas armas terapéuticas, incluido el trasplante hepático(106). Sin embargo, los intentos de generar enfoques algorítmicos para el tratamiento del CHC es difícil, ya que la evolución de las nuevas terapias es muy rápida y los enfoques terapéuticos suelen estar más relacionados con la experiencia disponible que con la vanguardia en el tratamiento.

1.2.1. Evolución del trasplante por Hepatocarcinoma

La utilización del trasplante hepático como tratamiento para el CHC es interesante desde el punto de vista conceptual, ya que en el mismo acto, se puede lograr la resección del tumor maligno al tiempo que se corrige la disfunción hepática, evitando al mismo tiempo la posibilidad de desarrollar nuevas lesiones tumorales(118).

Sin embargo, la experiencia inicial en paciente CHC local irresecable, fue nefasta. Con altas tasas de mortalidad muy altas a corto y medio plazo y unas tasas de recurrencia tumoral por encima del 80%, el trasplante en el CHC no alcanzaba los estándares mínimos exigidos ni los resultados cosechados hasta ahora en los trasplantados por enfermedad no maligna(119).

Un cambio en el paradigma en el trasplante hepático surgió al identificar CHC de pequeño tamaño en los hígados explantados por otras afecciones y comprobar que estos no suponían una disminución de la supervivencia en comparación con los trasplantados sin hallazgo de CHC(120).

A partir de ese hallazgo, un número creciente de estudios retrospectivos sugirió que el trasplante hepático es, por lo menos, igual de efectivo o posiblemente más que las terapias alternativas en subgrupos de pacientes con unas características determinadas.

El estudio histórico de Mazzaferro en 1996 estableció el TOH como una opción viable para el tratamiento del CHC, mostrando que cuando se seleccionaba cuidadosamente a los pacientes candidatos, se conseguían supervivencias muy similares a las de los pacientes trasplantados por enfermedades no malignas(121).

1.2.2. Indicaciones del trasplante por Hepatocarcinoma

El trasplante ortotópico de hígado (TOH) es una estrategia apropiada para pacientes con CHC localizado, que no siendo candidatos a hepatectomía, presentan una única lesión menor de 5 cm o hasta 3 lesiones de menos de 3 cm, sin evidencia de invasión vascular y sin metástasis distales. La aplicación estricta de estos criterios, denominados Criterios de Milán, tiene como resultado tasas de supervivencia a los cinco años superior al 75%(121).

La supervivencia global en pacientes con CHC rigurosamente seleccionados sometidos a TOH es prácticamente similar al resto de pacientes trasplantados por causa no maligna. Aunque no existen estudios aleatorizados, las series estudiadas muestran que la supervivencia después del TOH es superior a la obtenida tras los tratamientos alternativos para el CHC(122).

La búsqueda de la expansión de los criterios anteriormente expuestos es una constante en los centros altamente especializados en TOH. La mayoría de las propuestas se basan estrictamente en el tamaño y el número de tumores. Un ejemplo de estas propuestas son los denominados Criterios de San Francisco, desarrollados por la Universidad de California, en la que se utilizan criterios expandidos, donde se

permite una lesión de hasta 6.5 cm o hasta 3 lesiones menores de 4.5 cm siempre que su suma no sea mayor a 8 cm. Así, en estos estudios obtuvieron resultados que fueron comparables a los de los obtenidos con los criterios de Milán(123); sin embargo, la investigación de San Francisco concluyó que los Criterios de Milán eran demasiado estrictos y que se estaba excluyendo potencialmente a pacientes que se podían beneficiar del TOH, limitando por tanto su supervivencia. Muchos otros estudios han concluido con resultados similares(124,125).

Si bien los resultados incluyen un aumento en la posibilidad de expansión futura de los criterios para el trasplante, solo han sido adoptados por algunos centros de Europa y Estados Unidos. La última Conferencia Internacional de Consenso sobre el trasplante hepático concluyó que en los criterios de elegibilidad son los Criterios de Milán y que cualquier expansión de los mismos debe de realizarse de forma individualizada sin perjuicio de otros receptores con mejor pronóstico(126).

Además postula el uso de la terapia locorregional neoadyudante no solo como terapia puente para reducir la progresión tumoral durante la estancia en la lista de espera del trasplante hepático, sino también como procedimiento reductor del CHC para conseguir ajustarse a los criterios establecidos de trasplante(127).

Si bien esta técnica está ampliamente extendida por los distintos centros de trasplante, no existe un acuerdo establecido sobre ningún aspecto de este procedimiento ni del método óptimo para disminuir volumen o sobre los criterios de selección y si estos deberían suponer la priorización del injerto(128).

Pese a que los estudios usan la quimioembolización transarterial como técnica para reducir volumen tumoral, los datos de supervivencia tras el trasplante no se han podido estimar de manera adecuada debido a la heterogeneidad de los datos, los datos más halagüeños apuntan a un 60% de supervivencia a 5 años(129). Los factores que predicen una disminución exitosa del volumen tumoral mediante terapias locorregionales antes del trasplante hepático no han sido claramente definidas aún(130).

1.2.3. Objetivos del trasplante y factores pronósticos

El objetivo del trasplante es aumentar la supervivencia de los receptores por encima de las expectativas de supervivencia que tenían con su enfermedad de base. En el caso del TOH por CHC el objetivo es doble: por un lado aumentar la supervivencia por su enfermedad de base y por otro, erradicar la enfermedad tumoral. Para conseguir estos objetivos son múltiples los estudios que se han centrado en la identificación de factores asociados a la supervivencia.

En cuanto a las variables relacionadas con el tumor, los factores más determinantes son el número de tumores, el tamaño, la ubicación del tumor, el estadio de la enfermedad hepática, presencia de invasión o diseminación y los niveles de alfafetoproteína(131).

Se han realizado múltiples estudios sobre factores pronósticos dependientes del tumor pero tres variables se asociaron independientemente con recurrencia de la enfermedad: la invasión vascular, el nivel sérico de AFP y el tamaño tumoral total, usándose para establecer un sistema de puntuación que predice el riesgo de recurrencia al año y a los cinco años, denominándose puntuación RETREAT. Aunque ha sido validado en distintas series con resultados prometedores, requiere validación independiente(132).

Teniendo en cuenta la solidez y la consistencia en los distintos estudios, los criterios de Milán son los criterios óptimos para el TOH en pacientes con CHC. Aplicando estrictamente estos criterios se consiguen tasas de supervivencia actuarial de entre el 75 y el 85%, y hasta el 92% libres de recidiva(133).

La escasez de donantes en la actualidad ha condicionado un retraso entre el momento del diagnóstico del CHC y el momento del trasplante, haciendo que durante este tiempo el tumor puede progresar y haciendo que el paciente ya no sea un candidato adecuado en ese momento, y es aquí donde entran las terapias puente para mantener esas tasas de supervivencia(131).

Otro de los factores involucrados en la evolución del trasplante hepático por CHC es la etiología de la enfermedad subyacente. Los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C y CHC requieren con más frecuencia TOH que los pacientes con CHC por Hepatitis B, los cuales son más propensos a ser candidatos para la hepatectomía.

Los pacientes con VHC tienden a tener tumores más avanzados en el momento del diagnóstico, peor estado de su hepatopatía de base, tasas de recurrencia más altas y tiempos de supervivencia más cortos después del trasplante, en comparación con los pacientes afectados de hepatitis B o con los pacientes con cirrosis de origen alcohólico(134).

Tras la identificación de que el VHC es un predictor independiente negativo en la supervivencia en los pacientes trasplantados por CHC y teniendo en cuenta que el estudio con el que se establecieron los denominados Criterios de Milán se realizó esencialmente con pacientes con VHC, se puede concluir que estos criterios son más restrictivos con pacientes con CHC con etiología de su enfermedad hepática diferente al VHC(135).

Si bien el tema del trasplante hepático en pacientes con CHC por VHC ha estado en constante supervisión, se ha aceptado por parte de todos los equipos a pesar del peor resultado(136). La aparición de los regímenes de tratamiento para el VHC libres de interferón y con tasas de respuesta viral sostenida por encima de 90%, ha igualado considerablemente el pronóstico entre las diferentes etiologías de hepatopatía(137).

Otro factor implicado en el pronóstico del trasplante hepático por CHC es la inmunosupresión. La inmunosupresión es necesaria para reducir el riesgo de rechazo del injerto tras el trasplante, pero en el caso del trasplante por CHC, también se asocia a un mayor riesgo de recidiva tumoral(138).

Se han llevado a cabo múltiples estudios para determinar la dosis mínima eficaz que disminuya el riesgo de recidiva pero no aumente el riesgo de rechazo.

Estudios sobre ciclosporina y el tacrolimus, demostraron ampliamente que los pacientes con niveles más altos de inmunosupresor en sangre sufrían más de un 30% de recidiva de la enfermedad tumoral; por ello cualquier estrategia encaminada a la disminución de los niveles de inmunosupresores favorece la supervivencia del injerto(138).

Un inmunosupresor ha demostrado tanto en estudios in vitro como in vivo, que entre las propiedades antiproliferativas contra el CHC, el denominado Sirolimus, interfiere de forma activa con el factor de crecimiento endotelial vascular(139). El uso de Sirolimus como inmunosupresor en el trasplante hepático por CHC de cualquier etiología ha demostrado menor riesgo de recidiva tumoral en comparación con los inmunosupresores clásicos(140).

Everolimus es un forma semisintética de Sirolimus, que puede administrarse a partir del día 30 postrasplante y si bien ha demostrado buena inmunosupresión, sus efectos sobre los pacientes trasplantados por CHC no están adecuadamente estudiados(141).

La terapia adyuvante posterior al TOH puede beneficiar a los pacientes trasplantados por CHC, ya que la extensa manipulación a la que se somete favorece la diseminación intraoperatoria de las células tumorales; y cuando ocurren, las recurrencias crecen más rápidamente. Los estudios realizados en este campo son contradictorios y se necesitan más evidencias científicas antes de estandarizarlo(142).

1.2.4. Resultados del trasplante hepático por Hepatocarcinoma

Si atendemos a la supervivencia global, en pacientes cuidadosamente seleccionados sometidos a TOH por CHC, la supervivencia encontrada es similar o ligeramente inferior a la supervivencia de los pacientes sometidos a TOH por causas no malignas.

Un análisis de los datos de la Organización internacional de trasplantes sobre la supervivencia en el TOH por CHC muestra que de forma progresiva se ha conseguido un aumento de la supervivencia, no solo por la mejoría de la técnica sino por la mejor selección de los pacientes(143). De forma genérica en el presente estudio la supervivencia en los trasplantados por CHC llega al 61% de supervivencia a los 5 años, frente al 71% de los pacientes trasplantados por patología no maligna(144).

Si atendemos a los últimos datos publicados por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) referentes a los trasplantes realizados entre 1991 y 2016, la supervivencia a los 5 años de los pacientes trasplantados por CHC es del 68.2%, muy próximo al 69.3% de los pacientes trasplantados por cirrosis de origen viral y

significativamente más baja que la de los pacientes trasplantados por cirrosis de origen alcohólico, que alcanza el 79.1%(145).

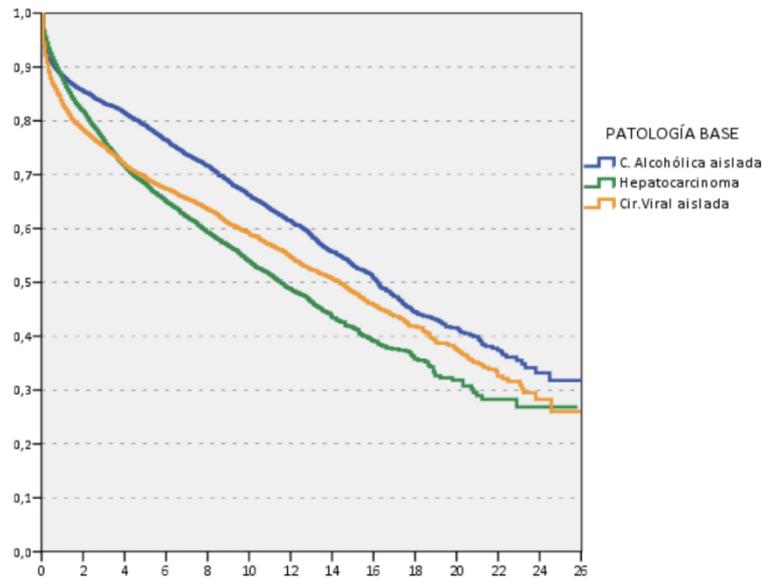


FIGURA 4: Supervivencia del TOH según la patología de base. Adaptada de Registro Español de Trasplante Hepático 2016(145).

1.2.5. Perspectivas futuras.

Los nuevos horizontes del TOH por CHC pasan por dar completamente forma a los aspectos más controvertidos del trasplante en este tipo de pacientes, entre los que se encuentran aclarar el uso de los criterios expandidos, determinar la utilidad de la disminución del volumen tumoral previa al trasplante y la búsqueda de aproximaciones más precisas al pronóstico del TOH(146).

Si bien, son muchos los centros que utilizan variantes extendidas de los criterios de Milán, se evidencia mucha heterogeneidad entre las técnicas utilizadas para el diagnóstico y para el seguimiento, impidiendo estandarizar resultados.

La utilización de las diversas técnicas puente como mecanismo para reducir en volumen tumoral tiene su mayor exponente en la quimioembolización transarterial, y aunque los resultados preliminares en estudios de seguimiento parecen bastante confusos, son ampliamente utilizados ya que permiten un mayor tiempo de supervivencia pretrasplante y aún más postrasplante(2).

Actualmente se trabaja en marcadores biológicos diferentes a la alfafetoproteína con mayor capacitación para predecir la presencia de CHC en el pretrasplante y como marcador pronostico en el protrasplante. Este estudio se encuentra actualmente en fase de ensayo(147).

1.3. SARCOPENIA

La sarcopenia es un término inicialmente acuñado por Rosemberg et al, en 1989, para designar la pérdida de masa muscular esquelética, normal e involuntaria que ocurre con la edad(148). A partir de los 50 años, de forma fisiológica, la masa muscular disminuye 1.5% anualmente y hasta un 3% anual por encima de los 60 años. Estos valores dependen de la actividad física realizada diariamente y del sexo, ya que se ha visto que es más frecuente en hombres que en mujeres(149). La definición de sarcopenia no incluye únicamente la pérdida de masa muscular, sino también los cambios morfológicos en el tejido muscular que se asocian a la pérdida de fuerza(150). La sarcopenia no solo se asocia a la pérdida de peso asociada a una desnutrición proteico-calórica, sino que también se puede encontrar en pacientes con un peso corporal normal o incluso con sobrepeso u obesidad.

1.3.1. Aproximación conceptual

El término sarcopenia es relativamente moderno y parece compartir significados con otros términos como malnutrición, caquexia, desnutrición, etc. Sin embargo, estos términos hacen referencia a situaciones muy diversas en el espectro nutricional, que tienen implicaciones diferentes y precisan tratamientos específicos.

1.3.1.1. Malnutrición

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) por malnutrición se entienden las carencias, los excesos o los desequilibrios de la ingesta de energía y/o nutrientes de una persona(151).

El término abarca dos grupos amplios de enfermedades. Por un lado, las producidas por defecto de la nutrición o desnutrición, que asocia enfermedades como el retraso del crecimiento, la emanciación, la insuficiencia ponderal y las enfermedades carenciales. Por otro lado, las producidas por exceso de nutrición, como el sobrepeso, la obesidad y las enfermedades metabólicas no genéticas(152).

La malnutrición en cualquiera de sus vertientes está ampliamente distribuida por todos los países del mundo. Tanto en los países en vías de desarrollo por desnutrición como en los países desarrollados por sobrepeso y obesidad se ha convertido en una de las pandemias del siglo XXI.

1.3.1.2. Caquexia

La caquexia se define por la pérdida involuntaria de más del 10% del peso corporal que no puede ser tratada mediante soporte nutricional. La medición del peso corporal puede subestimar la frecuencia de caquexia en los pacientes con sobrepeso u obesidad bien por edema o por un aumento de tamaño de la masa muscular(153).

En la actualidad el termino caquexia se está expandiendo para hacer referencia a elementos específicos de la composición corporal, consecuencias funcionales y signos bioquímicos de cambios metabólicos específicos, definiendo la caquexia como un síndrome metabólico complejo asociado con una enfermedad subyacente y que se caracteriza por la pérdida muscular con o sin pérdida de materia grasa(151).

La caquexia es distinta a la sarcopenia pero sus conceptos están ampliamente relacionados, ya que mientras que la mayoría de las personas con caquexia son sarcopénicas, la mayoría de las personas sarcopénicas no son caquéticas, ya que la sarcopenia es reversible mediante un tratamiento físico y nutricional, y la caquexia no.

1.3.1.3. Sarcopenia

El hallazgo de la pérdida de masa muscular normal e involuntaria asociada al envejecimiento descrita por Rosenberg, a finales de los 80(148), ha sido completada en varias ocasiones posteriores, para llegar a la definición actual de sarcopenia ampliamente aceptada por todas las sociedades científicas, según la cual, *“la sarcopenia es un síndrome caracterizado por una progresiva y generalizada pérdida de masa y fuerza muscular esquelética con riesgo de resultados negativos como discapacidad física, peor calidad de vida y muerte”*(154).

Existen múltiples factores de riesgo asociados al desarrollo de sarcopenia que no solo están relacionados con el envejecimiento. Entre otros, destacan: el sexo femenino, la menopausia, la malnutrición, el tabaquismo, y muchas enfermedades crónicas, que pueden precipitar la aparición de la pérdida muscular, tal y como se muestran en la Tabla 1 (155).

FACTORES DE RIESGO	ENFERMEDADES CRÓNICAS
Constitucionales	Deterioro cognitivo
Sexo femenino	Trastornos del humor
Bajo peso al nacer	Diabetes Mellitus
Susceptibilidad genética	Insuficiencia cardíaca
Estilos de vida	Insuficiencia Hepática
Malnutrición	Insuficiencia renal
Baja ingesta de proteínas	Insuficiencia respiratoria
Tabaquismo	Artrosis
Inactividad física	Dolor crónico
Condiciones de vida	Obesidad
Inanición	Efectos catabólicos de los Fármacos
Encamamiento	Cáncer
Ingravidéz	Enfermedad inflamatoria crónica

TABLA 1: Factores de riesgo para el desarrollo de Sarcopenia. Tabla adaptada de Newman AB, et al. (155)

El proceso por el que se desarrollan las consecuencias de la sarcopenia siguen un orden lógico en el que la disminución de la masa muscular condiciona una disminución de fuerza que a su vez limita el rendimiento físico, aumento progresivo de la discapacidad y como consecuencia final la dependencia(156). Según los datos disponibles las personas sarcopénicas tienen un riesgo entre 2 y 5 veces mayor de discapacidad que las personas sanas(157).

La sarcopenia también predispone de forma determinante a la fisiopatología de la fragilidad, que favorece el deterioro funcional, la discapacidad, el uso de recursos sanitarios y por consecuencia el deterioro de la calidad de vida y la muerte(158). El

impacto de la sarcopenia es importante por su relación con la discapacidad, sobre todo relacionado con los costes sanitarios asociados, estimados en Estados Unidos en 18.5 mil millones de dólares(159). No se han realizados estudios de este tipo en Europa.

1.3.1.4. Obesidad sarcopénica

La pérdida muscular sin pérdida grasa se conoce como obesidad sarcopénica. Este nuevo concepto asocia el de sarcopenia y el de ganancia de peso grasa. Los últimos estudios disponibles implican a la obesidad sarcopénica en un aumento de las complicaciones médicas y del riesgo metabólico para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares(160).

La grasa visceral y la masa muscular son factores interrelacionados desde el punto de vista patogénico en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares(161). Esta relación se basa en que la sarcopenia favorece la disminución de la actividad física y conlleva un aumento de la obesidad. Del mismo modo, la inflamación de la grasa visceral contribuye al desarrollo de sarcopenia por lesión de fibras musculares(162).

Este es el motivo por el cual se teoriza que la obesidad y la sarcopenia pueden actuar de forma sinérgica, pudiendo tener un mayor efecto la obesidad sarcopénica sobre los síndromes metabólicos y siendo limitados los estudios disponibles a este fin.

Solo unos pocos estudios han examinado la asociación entre obesidad sarcopénica y el riesgo de mortalidad por cualquier causa y concluyen que los adultos con obesidad sarcopénica tienen un mayor riesgo de mortalidad(160).

1.3.2. Fisiopatología de la Sarcopenia

La fisiopatología de la sarcopenia está muy relacionada con la del envejecimiento humano, ya que la pérdida de masa muscular que se experimenta, se inicia en la cuarta década de la vida y se acelera progresivamente con el transcurso de los años(163).

Las causas fisiopatológicas de la sarcopenia son bastante complejas e incluyen bastantes mecanismos por los cuales se produce(164). En primer lugar, hay una implicación de los radicales libres mitocondriales, que junto con los procesos inflamatorios crónicos y la alteración de la transcripción genética condiciona la aparición de esta enfermedad.

Uno de los factores más ampliamente estudiados que influyen en la pérdida de funcionalidad del músculo esquelético es la disfunción mitocondrial por estrés oxidativo, influyendo directamente en la mutación y reducción del ADN mitocondrial que condiciona la alteración en la señalización de la apoptosis. Al mismo tiempo, la disminución de la actividad mitocondrial condiciona una disminución del transporte eléctrico y de la cascada de señalización, que conducen al proceso de degradación de la fibra muscular(165).

Aunque la relación de la mitocondria en la pérdida de masa muscular es incuestionable, los cuadros inflamatorios parecen jugar un papel crucial en la sarcopenia. En primer lugar, porque las citoquinas están relacionadas con la disfunción muscular y el catabolismo y en segundo lugar porque los mediadores de inflamación

más comunes estimulan el factor nuclear de producción de ciclooxigenasa, enzima muy activa en lo que a la producción de especies reactivas de oxígeno se refiere. Estudios recientes han demostrado que estos procesos bien regulados forman parte de la remodelación muscular pero que su desregulación conlleva la aparición de sarcopenia(166).

La mayor parte de las atrofas musculares, ya sean primarias por el envejecimiento o secundarias, inducidas por distintas patologías como la diabetes mellitus, la enfermedad hepática crónica o las infecciones, tienen en común un aumento de la degradación de proteínas como consecuencia de una serie de adaptaciones transcripcionales que se conoce como ubiquitinación(167).

La E3 ubiquitin-ligasa es el paradigma más estudiado en la desregulación génica en la sarcopenia. Los niveles de esta enzima están aumentados hasta 40 veces su valor normal en los pacientes con sarcopenia al igual que los niveles de ARN mensajero en el citoplasma celular(168). También es muy relevante el aumento de ARN mensajero de PA200, un componente del proteasoma nuclear que activa la hidrólisis de proteínas de transcripción del mismo proteasoma, las cuales condicionan un proceso catabólico que condiciona atrofia(169).

En definitiva, la sarcopenia se considera un proceso multifactorial que se producen cuando los efectos acumulados del deterioro de múltiples sistemas de regulación y transcripción proteica, desencadenando un proceso fisiopatológico muy

complejo que culmina con la pérdida progresiva de masa muscular y una pérdida de funcionalidad(154).

1.3.3. Diagnóstico

La necesidad de realizar el diagnóstico de la sarcopenia radica en las múltiples consecuencias clínicas significativamente relevantes. Antes de comenzar el diagnóstico de sarcopenia deben descartarse otras entidades como la desnutrición o la caquexia ya que no responden a los mismos mecanismos fisiopatológicos(150).

La ausencia de unos criterios diagnósticos definidos entre los que se identifique el espectro multifactorial de la sarcopenia ha dificultado mucho su generalización. En este camino ha trabajado la Sociedad Europea de Geriatria y teniendo en cuenta el triple enfoque de la enfermedad propone los criterios diagnósticos que se reflejan en la tabla 2.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SARCOPENIA	
Criterio Mayor	- Disminución significativa de la masa muscular.
Criterios Menores (al menos uno)	- Disminución significativa de la fuerza muscular. - Disminución funcional significativa.

TABLA 2: Criterios diagnósticos de Sarcopenia. Tabla adaptada del Consenso sobre la sarcopenia de Cruz-Jentoft AJ et al., 2010(154).

Existen diferentes métodos para medir la masa muscular y en su elección van a influir en gran medida el coste, la disponibilidad y el conocimiento de la técnica.

Las técnicas de imagen corporal que se han utilizado para calcular la masa muscular en el ámbito de la sarcopenia son la TAC, la RMN y la absorciometría radiológica de doble energía (DEXA). Tanto la TAC como la RMN tienen la ventaja de poder separar la grasa de otros tejidos, lo que hace que sean de referencia para estudios de investigación. Su coste elevado, el acceso limitado y la preocupación por la radiación en el caso del TAC, limitan su uso en la práctica clínica habitual. Para intentar solucionar los problemas de la RMN y la TAC se desarrolló la DEXA, que permite el estudio del cuerpo entero con una mínima radiación. Sin embargo, conociendo el gran tamaño del equipo, se limita su uso para grandes estudios epidemiológicos siendo este a su vez, su principal inconveniente(170).

Otro método de valoración utilizado es el Análisis de bioimpedancia (ABI), fácilmente reproducible y que en condiciones adecuadas puede correlacionarse bien con los resultados obtenidos por imagen(171).

El estudio de la reserva de potasio corporal total (PCT) es el método clásico de estimación del músculo esquelético. Modificaciones de este protocolo a uno más accesible como la medición del brazo, permiten calcular el potasio corporal parcial PCP que es seguro y económico(172).

Las medidas antropométricas son fácilmente accesibles y reproducibles, pero son vulnerables al error y no se recomiendan para el uso habitual en el diagnóstico de Sarcopenia. Lo mismo que la excreción de creatinina, ya que aparte de ser un método complejo, que requiere una dieta de preparación, sus modificaciones son diarias.

Del mismo modo que para comparar pesos entre personas, necesitamos la estandarización de la masa muscular para poder determinar una alteración clínicamente significativa. De forma genérica la masa muscular suele estandarizarse atendiendo a la altura del sujeto de estudio, para ello se utilizan indicadores de la masa muscular, que dependiendo del segmento estudiado adquieren nombres diferentes.

TÉCNICA	VENTAJAS	INCONVENIENTES	COSTE
TAC o RMN	<ul style="list-style-type: none"> - Buena resolución - Evalúa la calidad muscular. - Permite estudio de zonas concretas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Las imágenes estudiadas pueden no ser representativas - Requiere tiempo - Requiere desplazamiento personal. - Dificultad técnica - El TAC tiene radiación. 	Muy elevado
DEXA	<ul style="list-style-type: none"> - Permite valoración de la composición corporal total - No requiere personal entrenado. - Resultados fiables 	<ul style="list-style-type: none"> - No informa sobre la calidad muscular - Dosis de radiación bajas - Requiere desplazamiento personal. - Dificultad para valorar grasa abdominal 	Elevado
ABI	<ul style="list-style-type: none"> - Permite valoración de la composición corporal total - No requiere personal entrenado. - Permite valoración sin requerir desplazar a la persona - Resultados inmediatos 	<ul style="list-style-type: none"> - No informa sobre la calidad muscular. - Menor sensibilidad que las técnicas anteriores - Dificultad de valoración si existen trastornos del metabolismo hídrico. 	Barato

EXC. CREATININA	- Medida directamente relacionada con la masa muscular total.	- Procedimiento complicado - Requiere dieta estricta - Presenta variaciones diarias de los resultados	Barato
ANTROPOMETRIA	- Fácil de realizar - Permite valoración sin requerir desplazar a la persona	- Poca sensibilidad - No informa sobre la calidad muscular. - Las alteraciones nutricionales pueden falsear resultados	Muy Barato

TABLA 3: Métodos diagnósticos para el estudio de la sarcopenia. Tabla adaptada de del Consenso sobre la sarcopenia de Cruz-Jentoft AJ et al., 2010(154). TAC: tomografía axial computarizada; RMN: resonancia magnética nuclear; DEXA: absorciometría dual de energía de rayos x; ABI: análisis bioeléctrico de impedancia.

Del mismo modo, que los índices usados para medir la sarcopenia deben ser estandarizados, los puntos de corte utilizados han de evaluarse en la población de estudio, ya que no es lo mismo la población asiática que la indoeuropea en cuanto a masa muscular se refiere(150).

Entre los índices más usados en los estudios de sarcopenia y sus puntos de corte de referencia se encuentran los siguientes:

- *Índice de masa muscular (IMM):* Se define como la cantidad de masa muscular en kilogramos, entre la estatura al cuadrado en metros. $IMM = \text{Masa muscular} / \text{altura}^2$.

- *Índice de masa esquelética (IME)*: Es el porcentaje de masa muscular en relación con el peso corporal total. Tanto en el IMM como en el IME, se define la sarcopenia cuando estos marcadores están por debajo de 2 desviaciones estándar de la media del grupo de referencia del mismo sexo. Aceptándose como valor de referencia los puntos de corte publicados por Baumgartner, que definía sarcopenia si el IMM era menor de 7.26 kg/m² en varones y de 5.45 Kg/m² en mujeres.
- *L3SMI*: Índice muscular esquelético a nivel de la vértebra lumbar L3. Medida del músculo esquelético a nivel de la base de la tercera vértebra lumbar, obteniendo una medida en cm². Los principales puntos de corte ampliamente aceptados son los desarrollados y validados por Prado et al(173), usados en los estudios de Montano-Loza en cirróticos(173). Se considera Sarcopenia en valores seccionales de 52.4 cm²/m² en hombres, y 38.5 cm²/m² en mujeres.
- *L3PMI* Índice muscular del psoas a nivel de la vértebra lumbar L3: Medida del musculo psoas a nivel de la base de la tercera vértebra lumbar. Los puntos de corte para considerar Sarcopenia mediante el área del psoas son de 800cm² en hombres y 380cm² en mujeres según los estudios de Yusuzi Kim et al(174).

Para completar la valoración de la sarcopenia, aparte de masa muscular, se debe añadir que comprende el análisis de la fuerza muscular y de la función física.

Existen diversos métodos de valoración de la fuerza muscular. Entre los más estudiados están los dinamómetros, tanto para las extremidades superiores como los inferiores.

Otra aproximación a la fuerza muscular es la valoración del flujo respiratorio máximo mediante el pico del flujo espiratorio; y aunque su coste no es muy elevado la correlación con la sarcopenia no es tan buena como el dinamómetro(154).

La valoración de la función física se hace mediante el Short Physical Performance Battery (SPPB), que valora diversos aspectos de la función del individuo, equilibrio, marcha, fuerza y resistencia(161).

1.3.4. Importancia de la nutrición en la enfermedad sarcopénica

Los estudios sobre sarcopenia han demostrado que la pérdida ponderal y la ingesta alimentaria son factores determinantes en la calidad de vida del paciente con sarcopenia; por tanto, la actividad física y la suplementación oral son la clave en el tratamiento de la enfermedad sarcopénica(154).

Debe existir un equilibrio entre la formación y destrucción del músculo para que se mantenga la masa muscular estable. En los estudios epidemiológicos existentes, se identificó que los pacientes con ingestas proteicas más elevadas perdían menos masa apendicular, demostrando que dietas con contenido proteico de más de 10 gramos de aminoácidos esenciales controlan mucho mejor el catabolismo proteico.(175) Estos estudios han abierto la puerta a la suplementación oral como tratamiento de la sarcopenia, sin embargo, una suplementación proteica como tratamiento único no es suficiente, ya que si no se acompaña de actividad física, pueden producir efectos antagónicos sobre los aminoácidos de cadena ramificada y producir cuadros deficitarios(176).

Existen múltiples factores nutricionales asociados a la sarcopenia, bien relacionada con los cambios fisiológicos de la enfermedad subyacente, bien con las características de la alimentación. La modulación de la ingesta en las distintas enfermedades relacionadas con la sarcopenia se asocia a una compleja relación entre los sentidos del gusto y el olfato, los cambios funcionales que acontecen en el aparato digestivo, la integración de señales del sistema nervioso autónomo y la intervención endocrina intestinal(177).

De forma fisiológica la ingesta alimentaria se reduce en torno a un 25% de los 40 a los 70 años, más aún en pacientes con enfermedades concomitantes(178). El gasto energético no se reduce en la misma proporción, por lo que se inician los factores predisponentes a la aparición de Sarcopenia. Por este motivo es interesante evaluar los factores relacionados con el alimento entre los que destacan(179):

- Distribución de macronutrientes: atendiendo a la calidad de los principios inmediatos, las proteínas sacian más rápidamente que los hidratos de carbono o las grasas.
- Sabor: es el factor determinante en el consumo de los alimentos. Con la edad aumenta el umbral para la percepción del sabor dulce.
- Densidad energética: La densidad alimentaria depende de su contenido en agua y grasas y está relacionada de forma importante con la capacidad de distensión gástrica.
- Tamaño de la porción: Se recomienda la administración de porciones pequeñas y frecuentes para favorecer la ingesta.

- Consistencia: Las texturas líquidas y viscosas sacian más precozmente por la falta de masticación y la menor secreción de pancreatina.

Las modificaciones en el aparato digestivo son una constante que interfiere de forma significativa, no solo en la nutrición del paciente añoso sino en la nutrición de los pacientes con enfermedades sistémicas, como la cirrosis hepática, la insuficiencia renal, etc. Aparte de las alteraciones sensoriales que acompañan a estas enfermedades, la pérdida de piezas dentales, junto con una inadecuada secreción salivar, facilitan la aparición de alteraciones de la deglución, que en gran medida condicionan la aparición de microaspiraciones pulmonares(180).

Modificaciones en el esófago favorecen el mantenimiento de los episodios de reflujo junto con una disminución de ondas motrices secundarias, que en el estómago se traducen en una menor percepción de la distensión gástrica y enlentecimiento del vaciado(180).

Si bien los cambios morfológicos en el intestino no se traducen de forma tan manifiesta en una reducción de su función, absorptiva principalmente, el enlentecimiento generado va a condicionar la aparición frecuente de sobrecrecimiento bacteriano, que sí está fuertemente asociado con una malabsorción colónica(181).

Como se ha comentado anteriormente, las dietas que incluyan proteínas de alta calidad en cantidades superiores a 10 gramos/100g de alimento, junto con un ejercicio regular de resistencia, se asocian a un incremento de la masa muscular significativa. Por tanto este debe de ser nuestro objetivo en el tratamiento de la sarcopenia(182).

El consumo de dietas ricas en aminoácidos esenciales como la leucina, tiene un alto impacto metabólico a nivel clínico, mejorando la fuerza máxima, disminuyendo la respuesta insulínica postprandial e incrementando los niveles de albumina en sangre. El uso de estos aminoácidos en el enfoque terapéutico de la sarcopenia viene mediado por su capacidad de interferir en la síntesis de serotonina cerebral favoreciendo la disponibilidad de su precursor el triptófano, involucrado en el vaciamiento gástrico y su potencial efecto anticatabólico inhibiendo la proteólisis(183).

1.3.5. Tratamiento

El abordaje terapéutico de la sarcopenia, con independencia de su origen, incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas.

Como se ha comentado anteriormente, la dieta y el ejercicio físico constituyen la base del tratamiento no farmacológico. Las recomendaciones generales de suplementación en cuanto a ingesta proteica quedan establecida en los 0.8 gramos/kilogramos de peso, aunque esta medida está ampliamente discutida. Esta suplementación ha de realizarse mediante aminoácidos ramificados y vitamina D(154).

En cuanto al ejercicio físico adecuado para recomendar a los pacientes con sarcopenia se admite que los ejercicios de fuerza y resistencia que alcanzan el 70-80% de la capacidad física máxima y que tienen una periodicidad de al menos dos sesiones semanales, sean un mecanismo adecuado para el mantenimiento de la fuerza muscular(184).

El tratamiento farmacológico de la sarcopenia se basa en el bloqueo del sistema inmune y en la disminución de citoquinas proinflamatorias mediante diversos compuestos hormonales. Entre los compuestos utilizados para el tratamiento de esta entidad se distinguen tres grandes grupos: la testosterona u otros anabolizantes, los estrógenos y la hormona del crecimiento(154,185,186).

La testosterona ha sido utilizada en el hipogonadismo masculino obteniéndose un aumento de masa magra y, basándose en este efecto, existen múltiples estudios con resultados controvertidos sobre su uso en los pacientes sarcopénicos, sobre todo por el perfil de efectos secundarios(185).

Del mismo modo, el uso de estrógenos para el tratamiento de la sarcopenia, basado en los resultados de la terapia sustitutiva en mujeres postmenopáusicas ha demostrado una disminución de las fracturas y la discapacidad, pero no ha demostrado un aumento de la masa ni la función muscular.

El uso de la hormona del crecimiento en la sarcopenia se basa en los pacientes afectados por hipopituitarismo, en los que se obtenían aumentos de masa y fuerza muscular, sin embargo, en pacientes sin hipopituitarismo no se ha observado ninguna mejoría, y sí una mayor incidencia de efectos secundarios como hipotensión, hiperglucemia y retención de líquidos.

Las intervenciones farmacológicas encaminadas al bloqueo de la cascada inflamatoria y sobre la respuesta inmune son muchas y con resultados dispares. Entre ellas puede destacar: la talidomida, pentoxifilina, acetato de megestrol, ácidos grasos omega-3, etc. No existen estudios concluyentes de la utilidad de estos fármacos en el tratamiento de la sarcopenia(185).

1.4. SARCOPENIA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

La enfermedad hepática crónica, y en última instancia la cirrosis hepática, es una de las principales causas de mortalidad y reducción de calidad de vida en todo el mundo. Tiene como última opción de tratamiento el trasplante de hígado, para lo que se necesita una selección muy precisa de los candidatos y un conocimiento preciso de la situación de la enfermedad hepática mediante escalas pronósticas(174).

Dentro de las escalas pronósticas, la clasificación de Child-Pugh- el acrónimo MELD, procedente de las siglas en inglés “Model for end-stage liver disease “- permite conocer de forma aproximada la situación de la enfermedad hepática. Sin embargo esta clasificación tiene sus limitaciones y entre ellas, la principal es que no tiene en cuenta el estado nutricional del paciente. Por otra parte, la estimación del estado nutricional de los pacientes con cirrosis es muy dificultosa, ya que suelen presentar una alteración del equilibrio hídrico por la alteración de la síntesis de proteínas(173).

La malnutrición es un signo muy común en los pacientes cirróticos, afectando al 20% de los cirróticos con enfermedad compensada, y hasta al 80% de los pacientes con cirrosis descompensada, y se presenta como desnutrición calóricoproteica con pérdida de masa muscular y tejido adiposo(187).

Los estudios de Menderhall y cols. evidenciaron que el 100% de los pacientes cirróticos muestra signos de desnutrición y que hasta el 55% de los mismos presenta desnutrición severa de tipo Kwashiokor y marasmática(188).

Del mismo modo, se ha demostrado que respecto a esta afectación nutricional (aunque es más frecuente en los estadios avanzados), hasta el 25% de los pacientes con hepatopatía crónica Child-Pugh A presenta desnutrición, que condiciona claramente un aumento de mortalidad(189).

La malnutrición del cirrótico es la causa principal de la sarcopenia en este subgrupo de pacientes con enfermedad hepática crónica.

1.4.1. Fisiopatología

La sarcopenia es el resultado de interacciones complejas que involucran una nutrición inadecuada con una alteración de la síntesis de productos de manufactura hepática como el glucógeno o la albumina, tal y como se muestra en la figura 5.

Dentro de la fisiopatogenia de la sarcopenia en la enfermedad hepática, confluyen los mecanismos propios de la sarcopenia, así como las condiciones específicas derivadas de la propia enfermedad hepática. Entre ellos destacan:

- **Hipermetabolismo:** Se han identificado un subgrupo de pacientes hipermetabólicos que según el estudio consultado varían entre el 11 y el 34%. En ellos el metabolismo basal expedito ha aumentado en un 20%. No se ha detectado asociación de este hipermetabolismo con la etiología de la cirrosis, el sexo o la severidad de la enfermedad, pero sí que hay evidencia directa de que el aumento del sistema nervioso simpático influye produciendo alteración en la circulación hepática, que condicionaría un estado hiperdinámico responsable del estado hipermetabólico(190).

- Alteraciones metabólicas: Producidas principalmente por la propia disfunción hepática, como la resistencia a la insulina, disminución de la oxidación de glucosa y ácidos grasos. Estos suelen ser la causa más importante de progresión de sarcopenia en los estadios más avanzados de la enfermedad hepática(190).
- Disminución y cambios en la ingesta habitual: Sobre todo relacionada con una alteración del vaciamiento gástrico y disturbios motores esofágicos. Se producen así mismo alteraciones de la percepción del sabor. En los casos en los que se presentan descompensación edematoascítica por compresión(191).
- Bajo apetito: Las señales de estimulación del apetito del hipotálamo en los pacientes cirróticos se suprimen a través de la regulación negativa y la liberación de colecistoquinina o secreción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral(192).
- Síntesis y absorción inadecuada de nutrientes: Las interferencias del ciclo entero-hepático dificultan en los pacientes cirróticos la síntesis proteica, a lo que se suma la incapacidad de almacenar macro y micronutrientes. Al mismo tiempo, la hipertensión portal, con la consiguiente edematización, dificultan la absorción de nutrientes.

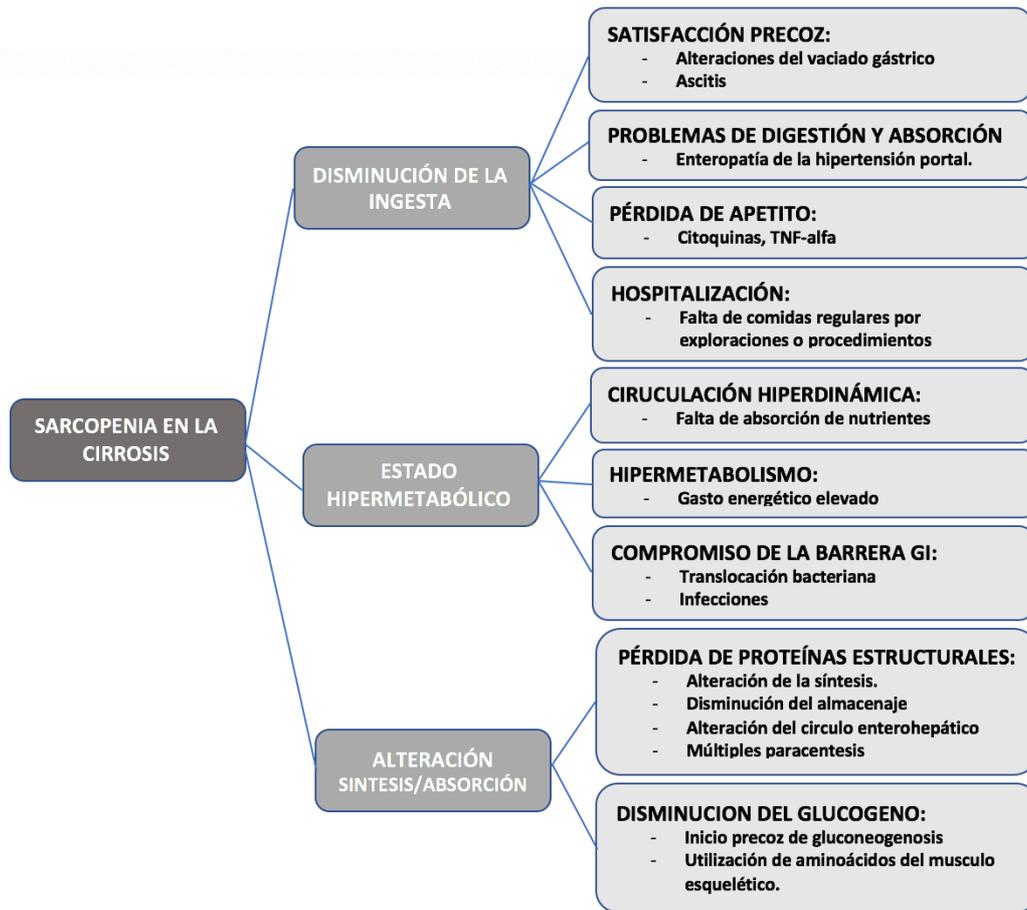


FIGURA 5: Mecanismos fisiopatológicos implicados en la sarcopenia del cirrótico. Adaptada de Montano-Loza et al. (193)

1.4.2. Impacto de la sarcopenia en la enfermedad hepática.

Teniendo en cuenta los datos de un metaanálisis en el que se incluyeron más de 4000 pacientes cirróticos, la presencia de sarcopenia en pacientes cirróticos es del 48.1%. Es más prevalente en hombres que en mujeres; la incidencia en los primeros llega al 61.6%, mientras que es de un 36% en las mujeres(174).

De manera genérica, la sarcopenia es un factor independiente de mal pronóstico en pacientes con cirrosis hepática, asociándose a una menor supervivencia, un mayor riesgo de infección y una mayor estancia hospitalaria. Se ha estudiado la posible influencia de la etnia en la sarcopenia, evidenciando diferencias raciales entre los diferentes grupos estudiados.

Esta revisión sistemática sugiere que la sarcopenia es un factor independiente de mal pronóstico, independiente de los resultados de las puntuaciones del MELD, el CHILD, la edad, el sexo, etc. Es importante conocer que la sarcopenia tiene un impacto mayor en los pacientes con MELD menor de 15 y CHILD-PUGH menor de 8 puntos, pero no en pacientes con MELD y CHILD-PUGH mas altos, en los que el pronóstico de la enfermedad hepática tiene más peso que la sarcopenia en la mortalidad(194). Estos datos son comparables con la demostración empírica de que la pérdida de masa muscular era predictiva de mortalidad en pacientes con CHILD-PUGH A-B, y que la causa desencadenante de este aumento de mortalidad son los cuadros sépticos(195).

Analizando pormenorizadamente los datos disponibles sobre el impacto de la sarcopenia en la enfermedad hepática, se deduce que la mortalidad disminuye un 22% en los pacientes con masa muscular normal, y atendiendo al análisis de subgrupos, que los pacientes asiáticos sarcopénicos tienen un riesgo mayor de mortalidad que los occidentales. En resumen, la tasa de mortalidad es 3.23 veces mayor en el grupo con sarcopenia(174).

Si atendemos a la relación de sarcopenia e infección, se observa que los pacientes con masa muscular conservada tienen una reducción del riesgo significativa del 47% de presentar complicaciones infecciosas(174). El riesgo de padecer sepsis o infección severa es 2.8 veces mayor para el grupo de sarcopenia, sin poder identificar diferencias raciales significativas en el análisis de subgrupos(189).

De la misma manera, la duración de la estancia hospitalaria y el número de estancias en UCI, es significativamente mayor en los pacientes con sarcopenia(173).

La obesidad sarcopénica también es un factor de riesgo en la aparición de complicaciones de la enfermedad hepática. Del mismo modo que la sarcopenia, la obesidad sarcopénica aumenta tanto a la mortalidad como a la aparición de complicaciones infecciosas así como a la estancia hospitalaria. Tal y como se muestra en la figura 9, la obesidad sarcopénica y la sarcopenia influyen negativamente en la supervivencia de los pacientes cirróticos y como se ha comentado previamente, influye mucho más en los pacientes con enfermedad hepática poco avanzada (figura 9A), que en los pacientes con estadios más avanzados (Figura9B)(196).

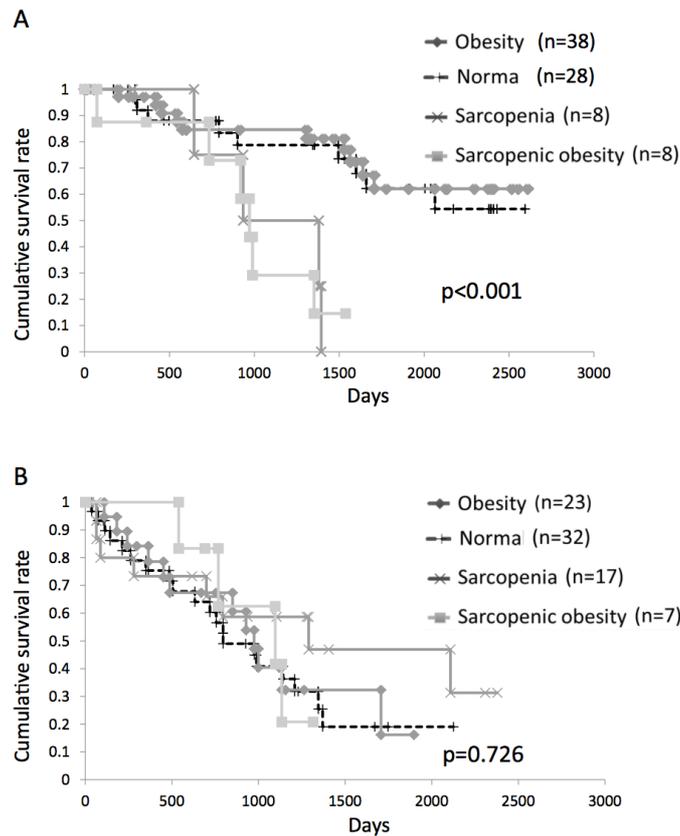


FIGURA 6: Supervivencia global en días en pacientes cirróticos de cualquier etiología, analizado en 4 subgrupos, sanos, obesos, sarcopénicos y obesidad sarcopénica. Grafico adaptado de Hara N, et al.(196)

A. Enfermedad hepática poco avanzada. B. Enfermedad hepática avanzada.

En la asociación sarcopenia-hepatocarcinoma, a pesar de que los primeros estudios realizados eran contradictorios, los posteriores estudios epidemiológicos han demostrado ampliamente que la obesidad es un factor de riesgo significativo para el desarrollo del CHC(197). De la misma manera un estudio poblacional, identificó no solo la obesidad como factor de riesgo, sino también que el bajo peso favorece la aparición y el desarrollo de CHC. Tal relación paradójica ha sido ampliamente estudiada, concluyendo que el índice de masa corporal no es un buen predictor de mortalidad ya que no permite evaluar las características de composición corporal. De ahí, que el estudio de la masa muscular, demostrase que tanto en la obesidad como en los

pacientes con bajo peso, la sarcopenia es el factor relevante en el desarrollo y progresión del CHC(198)(199).

Estudios sobre la influencia de la sarcopenia en el CHC han demostrado que esta es un factor independiente en términos de supervivencia, aumentando la mortalidad y las complicaciones de la enfermedad hepática de base(200).

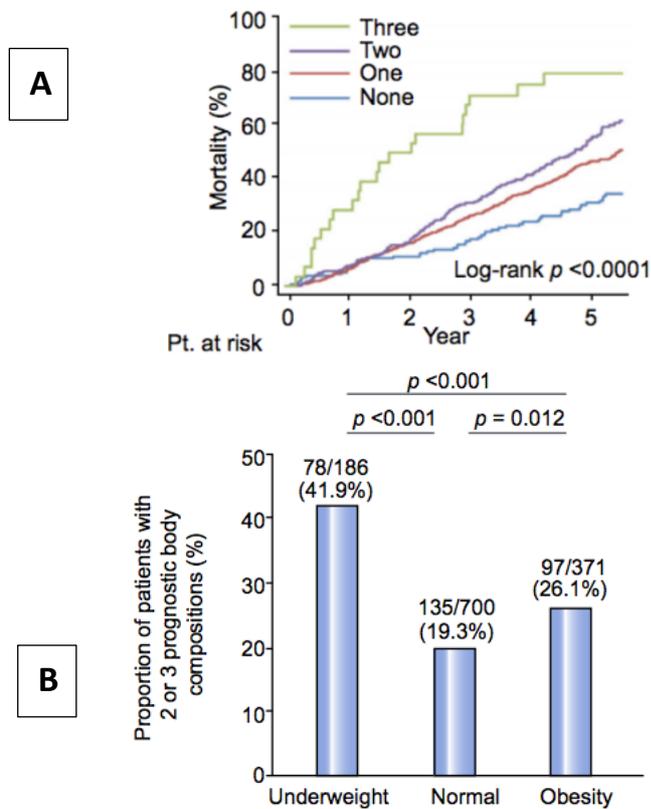


FIGURA 7: Mortalidad asociada a sarcopenia en los pacientes con CHC. (A) Los factores de composición corporal que marcan peor pronóstico en el CHC se asocian con más frecuencia a la obesidad y al bajo peso. (B) Riesgo de mortalidad asociado al número de factores de composición corporal estudiados. Figuras adaptadas de Fujiwara N et al. (200).

1.5. SARCOPENIA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

El único tratamiento curativo disponible para la cirrosis hepática es el trasplante hepático. Si bien los modelos de predicción de mortalidad como el MELD son de utilidad para la valoración pretrasplante, son un mal predictor de supervivencia postrasplante(201). Además los modelos de predicción de mortalidad no incluyen numerosos factores que pueden aumentar las complicaciones postoperatorias.

La desnutrición es una complicación frecuente de la cirrosis y a menudo valorada únicamente mediante consideraciones subjetivas, centrándose en el manejo de otras complicaciones(202). Desafortunadamente es muy difícil revertir la desnutrición del cirrótico previa al trasplante, pero además, la desnutrición puede incluso empeorar durante las primeras semanas después del trasplante, precisando de meses para conseguir una ganancia lenta y gradual(203).

Se ha demostrado que la sarcopenia es un factor de riesgo en los pacientes en lista de espera de trasplante hepático, especialmente en aquellos con un MELD menor de 15. En el postrasplante, la sarcopenia es un factor de riesgo controvertido, ya que en algunos estudios no se ha encontrado correlación entre la sarcopenia y la mortalidad después del trasplante(204). Sin embargo, los datos acumulados procedentes de un metaanálisis confirman que la sarcopenia tiene un impacto negativo en los resultados del postrasplante(205).

El principal problema detectado en la disparidad de resultados es la heterogeneidad para definir sarcopenia según el método empleado y la población diana estudiada. Es por ello que el Grupo Europeo de Trabajo sobre sarcopenia señaló que se necesitan más investigaciones para obtener buenos valores de referencia(154,206). De hecho, actualmente no se disponen de valores de corte específicos para pacientes cirróticos claramente establecidos para población española. En cuanto a los valores de referencia de los valores de medición de sarcopenia como el L3SMI y el L3PMI en el trasplante hepático, las recomendaciones disponibles se han evaluado en donante vivo y no en pacientes con injerto completo, por lo que los resultados no son claramente extrapolables a otras poblaciones de estudio(207).

En lo referente a medición de la sarcopenia en el trasplante hepático y en general en la cirrosis hepática, la literatura da predominio a las mediciones realizadas mediante TAC con independencia del índice usado, ya que hay muy pocos estudios que evalúen específicamente estos índices para la población de cirróticos o de trasplantados hepáticos. Entre los de uso más frecuente encontramos:

- Área transversal del Psoas sin normalización(208).
- Área del psoas normalizado por la altura(209).
- Área muscular y grasa total a nivel de la tercera vértebra lumbar(210).
- L3SMI o Índice muscular normalizado por altura al cuadrado de la medida de la masa muscular a nivel de la tercera vértebra lumbar(154,173). Esta medida es la más ampliamente estudiada y reconocida en algunos metaanálisis como la de mayor precisión para el diagnóstico de sarcopenia mediante TAC en pacientes con enfermedad hepática(174).

Si analizamos los datos disponibles de los diferentes estudios sobre la relación entre la sarcopenia y el trasplante hepático, identificamos que la sarcopenia condiciona un aumento de la mortalidad de los pacientes en lista de espera, siendo más frecuente en pacientes con MELD más bajo (211). No hay datos concluyentes sobre la relación de sarcopenia pretrasplante con la supervivencia general después del trasplante, aunque en prácticamente todos los estudios ésta relación se asoció de forma independiente con aumento de complicaciones y mortalidad a corto plazo(212). De forma global, los datos procedentes de una revisión sistemática, confirman que los pacientes candidatos a trasplante hepático con sarcopenia se enfrentan a un peor pronóstico, aunque poco se sabe sobre el curso natural de la sarcopenia tras el trasplante hepático, precisándose más estudios sobre este tema para poder llegar a afirmaciones concluyentes(205).

En el 2017 se publicaron los datos de un estudio que evalúan las complicaciones postrasplante en relación con la sarcopenia. Identifican un aumento significativo de las infecciones en los pacientes sarcopénicos, con una odds ratio de 6.55. Del mismo modo, la ventilación mecánica mayor a 24 horas se asoció significativamente a pacientes con un MELD más alto y a la presencia de sarcopenia de forma independiente(213). Otros parámetros estudiados, son la duración de la estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI), la estancia hospitalaria y la mortalidad a los 12 meses. En cuanto a la estancia en UCI, los pacientes más añosos y los sarcopénicos son los que registraron una mayor estancia en UCI que los pacientes no sarcopénicos. Una estancia hospitalaria por encima de los 20 días es significativamente más frecuente en los pacientes sarcopénicos, lo mismo que la

mortalidad esperada a los 12 meses, donde el riesgo de mortalidad es 2.1 veces mayor que en pacientes no sarcopénicos(213).

2.JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS DE TRABAJO

La búsqueda de nuevos factores de riesgo que impacten de forma significativa en la supervivencia del trasplante hepático es de vital interés, sobre todo en los procedimientos con recursos muy limitados. Esta por tanto, sería una justificación suficiente para realizar el siguiente estudio.

Además, la descripción concienzuda de un factor independiente de la función hepática, como es la sarcopenia, puede asegurar una selección de candidatos al trasplante hepático de forma más óptima, reduciendo las complicaciones y optimizando los recursos.

En la Región de Murcia, donde el trasplante hepático ha alcanzado una gran proyección nacional e internacional por el número de trasplantes que se realizan y por el impacto en investigación, la identificación de factores pronóstico no bien descritos en los estudios realizados hasta el momento, es de gran interés para conseguir una evolución óptima en el postrasplante.

La identificación de la sarcopenia, así como la validación de los valores de referencia existentes para nuestra población, permitiría optimizar aún más el pronóstico del hepatocarcinoma y condicionarlo a largo plazo.

Los estudios realizados sobre sarcopenia, tanto general como en la enfermedad hepática, en el hepatocarcinoma e incluso en el trasplante hepático, están desarrollados principalmente en población asiática, precisando una mejor adecuación a la población occidental.

Todo ello unido a la escasa repercusión económica que supone realizarlo, usando recursos del diagnóstico de la patología de base, así como la existencia de un tratamiento eficaz basado en nutrición rica en aminoácidos de cadena larga, ponen de manifiesto la importancia del estado muscular en la evolución del paciente hepático.

2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

“La sarcopenia pretrasplante en los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma condiciona un peor pronóstico a corto y medio plazo, influyendo de forma negativa en la supervivencia”

3.OBJETIVOS

- *OBJETIVO PRIMARIO:* Evaluar la influencia de la sarcopenia pretrasplante en los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma en la aparición de complicaciones a corto plazo (< 120 días), medio plazo (1 año postrasplante) y a largo plazo (> 1 año) y su impacto en la supervivencia global.

- *OBJETIVOS SECUNDARIOS:*
 - Identificar factores de riesgo concomitantes asociados a un peor pronóstico en pacientes sarcopénicos trasplantados por hepatocarcinoma.
 - Poner de manifiesto el interés del estudio de la sarcopenia en los pacientes en lista de espera de trasplante.
 - Evaluar comparativamente el rendimiento de dos índices de sarcopenia, el SMI (Skeletal Muscle Index) y el PMI (Psoas Muscle Index) en la evaluación del paciente en lista de espera de trasplante hepático por hepatocarcinoma.
 - Evaluar la necesidad de incluir en el protocolo pretrasplante del paciente con Hepatocarcinoma el estudio de la Sarcopenia.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y DISEÑO

Se realizó un estudio retrospectivo, seleccionando 189 pacientes, de los 835 trasplantes realizados, de forma secuencial que habían sido sometidos a trasplante hepático por hepatocarcinoma en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca entre el 1 de enero de 2000 y el 1 de enero de 2017. Se considera criterio de inclusión a todo paciente trasplantado por hepatocarcinoma en el periodo estudiado, con independencia de su procedencia. Consideramos criterios de exclusión que el paciente no disponga de estudio pretrasplante mediante tomografía computarizada en los cuatro meses previos a su inclusión en la lista de espera de trasplante, o en el caso de tenerlo, que no se pudiese disponer de las imágenes para hacer el estudio de sarcopenia a nivel de L3. Dados los criterios de selección de pacientes, se incluyeron 189 pacientes de los 189 pacientes trasplantados por hepatocarcinoma en el periodo de estudio. En todos los pacientes seleccionados se comprobó que disponían de una tomografía axial computarizada en los cuatro meses antes del trasplante para poder realizar el estudio de la sarcopenia.

4.2. TÉCNICAS DE MEDIDA SARCOPENIA

La medida de la sarcopenia se ha analizado de forma retrospectiva mediante la utilización del programa de manejo de imágenes denominado "ImageJ", desarrollado por el Instituto americano de salud, de dominio público y de acceso a través de internet(206). Este programa ha sido ampliamente validado para estudios de sarcopenia.

Para la obtención de una medida adecuada, se seleccionó una sección transversal en el TAC cerca del disco intervertebral entre el nivel de la tercera y la cuarta vértebra lumbar, incorporando la referencia de escala en cada imagen. Para homogeneizar la toma de medidas en el TAC, cada imagen incorpora una referencia de escala que equivale a 1 centímetro en el corte realizado. Una vez tomada la escala de la medida de referencia, se procede a la medición del área de la musculatura de forma semiautomática usando el modulo bidimensional con selección del área intuitiva. La selección de área intuitiva es una herramienta que incorpora el programa que permite seleccionar el límite del área estudiada de forma más precisa que a mano alzada. Las cuantificaciones de las áreas de estudio han sido realizadas por el mismo operador, el propio doctorando, tras un periodo de aprendizaje en radiología, obteniendo 2 medidas principales, el Área del musculo esquelético total a nivel de la tercera vértebra lumbar o *Skeletal Muscle Area* (L3SMA) y el área total de los músculos psoas a nivel de esta vértebra lumbar o *Psoas Muscle Area* (L3PMA). Estas medidas son la base para el cálculo de los índices normalizados por el cuadrado de la altura, denominados *Skeletal Muscle Index* (L3SMI) y el *Psoas Muscle Index* (L3PMI).

Para la clasificación de la sarcopenia se usaron los puntos de corte establecidos por los investigadores Prado et al., ampliamente aceptados científicamente, haciendo las pertinentes distinciones por sexo y raza previamente establecidas en la literatura científica (214).

Se considera sarcopenia en valores seccionales de L3SMI por debajo de 52.4 cm²/m² en hombres, y 38.5 cm²/m² en mujeres. Los puntos de corte para considerar Sarcopenia mediante el área del psoas son de 800mm² en hombres y 380mm² en mujeres.

4.3.MANEJO PRE y POSTOPERATORIO

El análisis retrospectivo de los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma comienza desde su inclusión en lista de espera, recogiendo inicialmente los datos de filiación, la edad, el sexo, el grupo sanguíneo, la etiología de la enfermedad hepática, las características tumorales, así como las comorbilidades pretrasplante.

Se incluyen datos analíticos procedentes del último control previo al trasplante disponible, así como la presencia de alteraciones de la enfermedad hepática, calculando los principales índices pronóstico disponibles, Child-Pugh, MELD, MELD-Na, AST/ALT, APRI y FIB-4. Incorporamos las características del donante.

El estudio retrospectivo del periodo postrasplante incluye la recogida de complicaciones durante tres periodos:

- Un primer periodo, que comprende el postrasplante inmediato, definido en los primeros 120 días. En este periodo se incluye el tiempo en UCI, el tiempo de ventilación mecánica, duración del ingreso, reingresos y complicaciones postoperatorias.
- Un segundo periodo, el postrasplante a medio plazo, definido por el periodo comprendido entre el tercer mes y el primer año postrasplante.

- En el postrasplante tardío, definido en el periodo de tiempo superior a un año tras el trasplante. En este periodo se recogen de igual modo, las complicaciones del postrasplante tardío, la existencia o no de exitus y la causa del mismo.

4.4.DEFINICIONES

- L3SMI: índice obtenido tras dividir el área muscular esquelética total a nivel de la base de la tercera vértebra lumbar por el cuadrado de la altura. Se considera sarcopenia en valores seccionales de L3SMI por debajo de 52.4 cm²/m² en hombres, y 38.5 cm²/m² en mujeres.
- L3PMA: Área del psoas a nivel de la base de la tercera vértebra lumbar. Los puntos de corte para considerar Sarcopenia mediante el área del psoas son de 800 mm² en hombres y 380 mm² en mujeres.
- L3PMI: Índice obtenido tras dividir el área del psoas a nivel de la tercera vértebra lumbar por el cuadrado de la altura. Este índice es poco utilizado para el seguimiento de la sarcopenia. Sus valores de referencia no están claramente definidos en la literatura científica.
- Índice de Child-Pugh: sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica, en tres estadios A, B y C, que predicen la posibilidad de supervivencia en un año, 100%, 85% y 45% respectivamente.
- Índice MELD: Sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica, especialmente sensible para predecir la posibilidad de muerte dentro de los 3 meses siguientes. Se calcula según la siguiente fórmula

$$\text{MELD} = 3.78(\text{Ln Bilirrubina total (mg/dl)}) + 11.2 (\text{Ln INR}) + 9.57 (\text{Ln Creatinina (mg/dl)}) + 6.43$$

- Índice MELD-Na: Modificación de la clasificación MELD que incorpora el sodio para predecir con mayor precisión la mortalidad en los 3 meses siguientes. Se calcula según la siguiente fórmula:

$$\text{MELD Na} = \text{MELD} - \text{Na} - (0.025 * \text{MELD} * (140 - \text{Na})) + 140$$

- Índice AST/ALT: índice analítico calculando el cociente entre AST y ALT, valores por encima de 1 de este índice. Marcarían alto riesgo de cirrosis hepática.
- Índice APRI: Se calcula utilizando la elevación de AST y el recuento de plaquetas por mm³ dividido entre 1000. APRI ha sido diseñado para detectar fibrosis significativa y cirrosis y sugiere puntos de corte para fibrosis significativa > 1 y para cirrosis > 1,5. La sensibilidad y especificidad de APRI con un punto de corte > 1,5 para cirrosis fue 0.94 , 76, y 72%, respectivamente.
- Índice FIB-4: Es un algoritmo que utiliza el recuento de plaquetas, niveles de ALT, AST, y la edad con valores de corte dual. Para el diagnóstico de fibrosis avanzada, el punto de corte es de 1,45, dando un área bajo la curva ROC de 0,87, con una sensibilidad del 74 % y una especificidad del 71 %.

4.5. ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos se incluyeron en una base de datos Excel extraída directamente de los registros de pacientes trasplantados en nuestro centro y los registros de seguimiento realizados por Hepatología tras el trasplante. La base de datos depurada se exportó al programa SPSS 22.0 para su análisis estadístico. Las variables cualitativas se compararon mediante Chi-cuadrado y las cuantitativas mediante el cálculo del coeficiente de correlación (Spearman o Pearson según la distribución normal o no de la muestra).

La comparación de variables cuantitativas frente a variables dicotómicas se realizó mediante el test de t-student o la U-Mann-Whitney. El análisis multivariante se llevó a cabo mediante análisis de Regresión Logística binaria. El nivel de significación estadística se establece en el presente estudio, según los cánones científicos en $p < 0.05$. Para el análisis de supervivencia se construyen curvas de Kaplan-Meier y se analiza la diferencia mediante el valor p de Wilcoxon.

5.RESULTADOS

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.

La muestra final del estudio se ha constituido con el total de los 189 pacientes sometidos a trasplante hepático por hepatocarcinoma, no presentándose ninguna exclusión, de los cuales un 18% son mujeres y un 82% hombres, con edades comprendidas entre los 18 y 75 años con un promedio de 58 años (DT = 8,4). En la Figura 8 se muestra la distribución de pacientes trasplantados hepáticos según la presencia de sarcopenia, en la que se observa que el 42.9% de los pacientes presentaron sarcopenia previa al trasplante hepático con una media de L3SMI de 40,59 (DE=7,98), frente al 57,1% de los pacientes que no la presentaban.

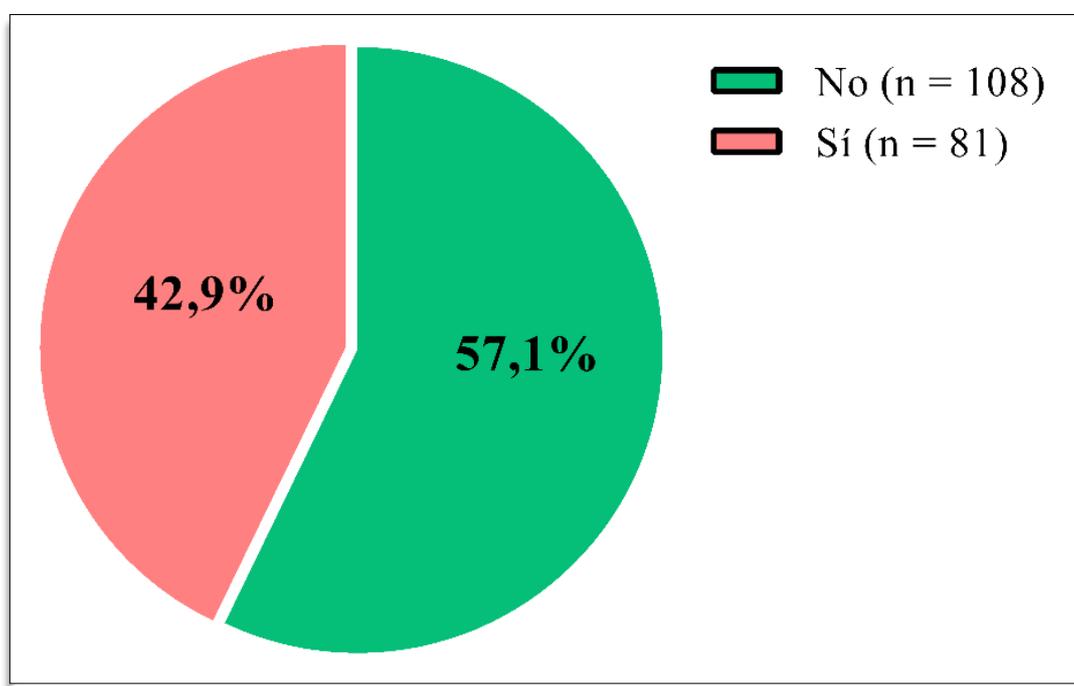


FIGURA 8: Distribución de pacientes según la presencia/ausencia de sarcopenia en el momento del trasplante.

En la tabla 4 se describen las características basales de la muestra con las variables sexo, edad, grupo sanguíneo, etiología de la cirrosis, número de tumores, volumen tumoral, cumplimiento de los criterios de Milán y el número de procedimientos previos para toda la muestra y según el diagnóstico de sarcopenia, así como el resultado de las pruebas realizadas para comparar las variables anteriormente mencionadas entre los pacientes sin y con sarcopenia. De forma general podemos observar que un 82% de los pacientes incluidos en el estudio son varones, con una edad media de 57,97 años, predominantemente del grupo 0 y A, siendo las principales causas de hepatopatía crónica la infección por el virus de la hepatitis C y el alcohol. De la misma manera, se exponen las características del hepatocarcinoma, con una media de números de tumores de 1,68 (DT 1,18) y un volumen medio de 4,85 cm³ (DT 2,58), que en el momento del diagnóstico un 67,7% de los pacientes cumplían criterios de Milán, con una media de 1,2 (DT 0,79) procedimientos realizados para disminuir el volumen tumoral previo al trasplante, el resto de pacientes que no cumplían criterios de Milán, cumplían criterios expandidos para el trasplante hepático. En la misma tabla, se incluyen los datos descriptivos de la población con diagnóstico de sarcopenia, en las que las principales características estudiadas no difieren de forma significativa de la población general.

	Total	Sarcopenia		Prueba	p-valor
		No	Sí		
Sexo, <i>n (%)</i>				$\chi^2(1) = 0,362$	0,548
Mujer	34 (18)	21 (19,4)	13 (16)		
Hombre	155 (82)	87 (80,6)	68 (84)		
Edad, <i>media (DT)</i>	57,97 (8,43)	58,56 (6,9)	57,19 (10,11)	$t(187) = 1,107$	0,27
Grupo, <i>n (%)</i>				$\chi^2(5) = 4,961$	0,421
0	82 (43,4)	45 (41,6)	37 (45,7)		
A	79 (41,8)	47 (43,5)	32 (39,5)		
Ab	5 (2,6)	4 (3,7)	1 (1,2)		
B	23 (12,2)	12 (11,1)	11 (13,6)		
Etiología cirrosis, <i>n (%)</i>				$\chi^2(3) = 3,45$	0,327
OTRAS	18 (9,5)	12 (11,1)	6 (7,4)		
ALCOHOL	62 (32,8)	30 (27,8)	32 (39,5)		
VHB	26 (13,8)	17 (15,7)	9 (11,1)		
VHC	83 (43,9)	49 (45,4)	34 (42)		
Nº tumores, <i>media (DT)</i>	1,68 (1,18)	1,55 (0,97)	1,86 (1,39)	$t(187) = -1,847$	0,066
Volumen tumoral, <i>media (DT)</i>	4,85 (2,58)	4,74 (2,42)	5,01 (2,78)	$t(187) = -0,712$	0,478
Criterios de Milán, <i>media (DT)</i>				$\chi^2(1) = 0,002$	0,964
No	61 (32,3)	35 (32,4)	26 (32,1)		
Sí	128 (67,7)	73 (67,6)	55 (67,9)		
Nº procedimientos, <i>media (DT)</i>	1,26 (0,79)	1,23 (0,83)	1,31 (0,74)	$t(187) = -0,665$	0,507

TABLA 4: Descriptivo y comparativo variables sexo, edad, grupo sanguíneo, etiología de la cirrosis, número de tumores, volumen tumoral, cumplimiento de los criterios de Milán y el número de procedimientos previos según diagnóstico de sarcopenia. (DT Desviación Típica)

En la tabla 5, se presentan de forma descriptiva la presencia de comorbilidades previas al trasplante hepático en la población estudiada, evidenciando que el 31,2% de los pacientes incluidos presentaron diabetes mellitus, un 29,1% presentaron enfermedades cardiovasculares como cardiopatía, hipertensión, etc. La presencia de enfermedad cerebrovascular (5,8%), la enfermedad pulmonar crónica (12,2%) y la

enfermedad renal crónica (5,8%), fueron comorbilidades poco frecuentes en el pretrasplante de pacientes por hepatocarcinoma.

Del mismo modo, si analizamos de forma descriptiva la presencia de comorbilidades en los pacientes sarcopénicos específicamente, se evidenció que no existieron diferencias significativas con la población general estudiada en ningún ítem estudiado.

Variable, <i>n</i> (%)	Total	Sarcopenia		Prueba Chi-cuadrado	
		No	Sí	$\chi^2(1)$	<i>p</i> -valor
Diabetes				2,236	0,135
No	130 (68,8)	79 (73,1)	51 (63)		
Sí	59 (31,2)	29 (26,9)	30 (37)		
Enf. Cardíaca				1,231	0,267
No	134 (70,9)	80 (74,1)	54 (66,7)		
Sí	55 (29,1)	28 (25,9)	27 (33,3)		
Enf. Cerebral				0,032	0,858
No	178 (94,2)	102 (94,4)	76 (93,8)		
Sí	11 (5,8)	6 (5,6)	5 (6,2)		
Enf. Pulmonar				1,65	0,199
No	166 (87,8)	92 (85,2)	74 (91,4)		
Sí	23 (12,2)	16 (14,8)	7 (8,6)		
Enf. Renal				1,158	0,282
No	178 (94,2)	100 (92,6)	78 (96,3)		
Sí	11 (5,8)	8 (7,4)	3 (3,7)		

TABLA 5: Descriptivo y comparativo de las comorbilidades pretrasplante en la población general y según el diagnóstico de sarcopenia.

En la tabla 6 se representan de forma descriptiva las características analíticas pretrasplante de los pacientes incluidos en el estudio y el estudio comparativo de la población sarcopénica, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las dos poblaciones.

Variable, <i>media (DT)</i>	Total	Sarcopenia		Prueba t-Student	
		No	Sí	t(187)	p-valor
AST	64,17 (57,57)	66,03 (60,26)	61,7 (54,05)	0,51	0,611
ALT	55,55 (41,92)	58,72 (45,38)	51,32 (36,65)	1,203	0,231
Bilirrubina T.	1,71 (2,19)	1,78 (1,88)	1,61 (2,55)	0,527	0,599
Albumina	3,45 (0,69)	3,46 (0,68)	3,43 (0,7)	0,26	0,796
TP	74,64 (15,14)	73,77 (16,2)	75,79 (13,6)	-0,908	0,365
Plaquetas	104,27 (62,62)	106,26 (65,02)	101,63 (59,56)	0,501	0,617
Linfocitos	5102,28 (2053,1)	5165,57 (2019,78)	5017,89 (2106,37)	0,488	0,626
Neutrofilos	2987,09 (1412,91)	3105,09 (1483,53)	2829,75 (1305,29)	1,328	0,186
Alfafetoproteína	889,04 (5590,9)	668,11 (2912,39)	1183,61 (7871,35)	-0,626	0,532
Creatinina	0,9 (0,29)	0,88 (0,26)	0,93 (0,32)	-1,021	0,308
Sodio	137,6 (4,5)	137,86 (4,1)	137,25 (4,99)	0,928	0,355
INR	1,26 (0,23)	1,28 (0,26)	1,25 (0,18)	1,023	0,308
Urea	35,45 (13,9)	35,8 (14,31)	34,99 (13,4)	0,395	0,693
Colesterol	154,5 (46,63)	155,46 (48,45)	153,21 (44,35)	0,328	0,743

TABLA 6: Descriptivo y comparativo de las características analíticas pretrasplante.

En la tabla 7 se presentan las características de los principales índices de valoración de la enfermedad hepática pretrasplante evidenciando que un 42,9% de los pacientes presentaban ascitis, un 25,9% había presentado encefalopatía y un 38,1% presentaron varices esofágicas. En cuanto a las clasificaciones clínicas frecuentemente utilizadas para la valoración de la hepatopatía, la media de la clasificación Child-Pugh es de 7,02 (DT 1,71), de la misma manera la media Clasificación MELD y MELD-NA es

de 10,95 (DT 3,64) y 12,94 (DT 4,75) respectivamente. La distribución de los pacientes según la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) presentaba un 61,3% en estadio inicial (A), un 28,2% en estadio avanzado (B) y un 10,4% en estadio avanzado (C). Otros índices menos utilizados para el estudio de la enfermedad hepática, como el Índice AST/ALT, el APRI y el FIB-4, arrojaron valores medios de 1,25 (DT 0,57), 2,42 (DT 2,52) y 6,34 (DT 5,23) respectivamente.

	Total	Sarcopenia		Prueba	p-valor
		No	Sí		
Ascitis, <i>n (%)</i>				$\chi^2(1) = 1,217$	0,27
No	108 (57,1)	58 (53,7)	50 (61,7)		
Sí	81 (42,9)	50 (46,3)	31 (38,3)		
Encefalopatía, <i>n (%)</i>				$\chi^2(1) = 0,113$	0,737
No	140 (74,1)	79 (73,1)	61 (75,3)		
Sí	49 (25,9)	29 (26,9)	20 (24,7)		
Varices esofágicas, <i>n (%)</i>				$\chi^2(1) = 0,12$	0,729
No	117 (61,9)	68 (63)	49 (60,5)		
Sí	72 (38,1)	40 (37)	32 (39,5)		
CHILD, <i>media (DT)</i>	7,02 (1,71)	7,16 (1,71)	6,84 (1,71)	$t(187) = 1,267$	0,207
MELD, <i>media (DT)</i>	10,95 (3,64)	11,17 (3,79)	10,67 (3,44)	$t(187) = 0,934$	0,351
MELD-NA, <i>media (DT)</i>	12,94 (4,75)	12,93 (4,75)	12,96 (4,77)	$t(187) = -0,053$	0,958
BCLC, <i>n (%)</i>				$\chi^2(2) = 8,22$	0,042
0	26 (13,7)	9 (9)	17 (19,1)		
A	100 (52,9)	55 (55)	45 (50,5)		
B	46 (24,3)	31 (31)	15 (16,8)		
C	17 (8,9)	5 (5)	12 (13,4)		
Índice AST/ALT	1,25 (0,57)	1,24 (0,59)	1,26 (0,53)	$t(187) = -0,307$	0,759
Índice APRI, <i>media (DT)</i>	2,42 (2,52)	2,45 (2,43)	2,39 (2,64)	$t(187) = 0,145$	0,885
Índice FIB-4, <i>media (DT)</i>	6,34 (5,23)	6,23 (4,48)	6,48 (6,11)	$t(187) = -0,325$	0,746

TABLA 7: Descriptivo y comparativo de las características e índices propios de la hepatopatía en población general y en población con sarcopenia.

De la misma manera como se muestra en la tabla 7, si comparamos los resultados de los distintos índices de función hepática, así como las características clínicas específicas de la hepatopatía, no identificando diferencias estadísticamente significativas entre la población general y la población de sarcopénicos. Así mismo, se incorporan datos de los pacientes según su estadio al diagnóstico del hepatocarcinoma, según la clasificación BCLC.

En cuanto a las características del trasplante, así como las características principales del donante y de la inmunosupresión en el postrasplante inmediato, se recogen de forma específica en la tabla 8. En ella se evidencia que solo 2 de los 198 pacientes han recibido un doble trasplante hepatorenal. El perfil de donante más frecuente es el de donante masculino (62,2%) que falleció por enfermedad cerebrovascular con una edad media de 66,7 (DT 15), procedente principalmente de donaciones realizadas en la Región de Murcia (69,8%). El patrón de inmunosupresión más frecuente es la combinación de Tacrolimus como primer inmunosupresor (73,5%) junto con micofenolato (52,9%).

De igual modo que todas las características estudiadas previamente, no existen diferencias estadísticamente significativas entre la población general y la población de pacientes sarcopénicos en lo que a características del trasplante se refiere.

	Total	Sarcopenia		Prueba	p-valor
		No	Sí		
Doble TX, <i>n (%)</i>				$\chi^2(1) = 0,04$	0,837
No	187 (98,9)	107 (99,1)	80 (98,8)		
Sí	2 (1,1)	1 (0,9)	1 (1,2)		
Tipo donante, <i>n (%)</i>				$\chi^2(10) = 16,31$	0,091
ACV	128 (67,7)	75 (69,4)	53 (65,4)		
Corino andrade	1 (0,5)	1 (0,9)			
Enf anoxica	9 (5,7)	7 (6,5)	2 (2,5)		
Meningioma	1 (0,5)		1 (1,2)		
Mastrich III	15 (7,9)	3 (2,8)	12 (14,8)		
TCE	35 (18,5)	22(20,3)	13(16)		
Edad donante, <i>media (DT)</i>	66,7 (15)	65,8 (15,8)	67,9 (13,9)	$t(187) = -0,96$	0,341
Sexo donante, <i>n (%)</i>				$\chi^2(1) = 0,43$	0,511
Mujer	70 (37,8)	43 (39,8)	27 (35,1)		
Hombre	115 (62,2)	65 (60,2)	50 (64,9)		
Origen trasplante, <i>n (%)</i>				$\chi^2(1) = 0,02$	0,891
Fuera de la Región	57 (30,2)	33 (30,6)	24 (29,6)		
Regional	132 (69,8)	75 (69,4)	57 (70,4)		
Tiempo isquemia, <i>media (DT)</i>	5,02 (2,45)	4,95 (2,29)	5,12 (2,65)	$t(187) = -0,47$	0,64
Compatibilidad, <i>n (%)</i>				$\chi^2(4) = 2,8$	0,593
0	88 (46,6)	49 (45,4)	39 (48,1)		
A	74 (39,2)	45 (41,7)	29 (35,8)		
AB	5 (2,7)	3 (2,8)	1 (2,4)		
B	22 (11,6)	11 (10,2)	11 (13,6)		
Tipo trasplante, <i>n (%)</i>				$\chi^2(1) = 0,3$	0,585
Óptimo	93 (49,2)	55 (50,9)	38 (46,9)		
Subóptimo	96 (50,8)	53 (49,1)	43 (53,1)		
Inmunosupresión 1, <i>n (%)</i>				$\chi^2(1) = 12,08$	0,001
Ciclosporina	50 (26,5)	39 (36,1)	11 (13,6)		
Tacrolimus	139 (73,5)	69 (63,9)	70 (86,4)		
Inmunosupresión 2, <i>n (%)</i>				$\chi^2(2) = 3,63$	0,163
Micofenolato	100 (52,9)	62 (57,4)	38 (46,9)		
Prednisona	89 (47,1)	46 (42,6)	43 (53,1)		
Inmunosupresión 3, <i>n (%)</i>					
Prednisona	100 (52,9)	62 (57,4)	38 (46,9)		

TABLA 8: Descriptivo y comparativo de las principales variables del trasplante en población general y en población con sarcopenia.

5.2. ANÁLISIS DE L3PMA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA.

En la tabla 9 se muestran los índices de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) con sus intervalos de confianza al 95% de la medida de la sarcopenia abreviada L3PMA con respecto a la medición convencional L3SMI (gold standar) en nuestra población.

Prueba	Índice, %(IC95%)			
	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo +	Valor predictivo -
L3PMA	63,0 (51,8 - 74,1)	86,1 (79,1 - 93,1)	77,3 (66,4 - 88,1)	75,6 (67,6 - 83,6)

TABLA 9: Índices de validez diagnóstica de L3PMA con respecto a L3SMI. (IC: Intervalo de confianza)

El índice de validez o proporción de pacientes clasificados correctamente por la prueba L3PMA es del 76,1% (I.C. 95%: 69,85 - 82,53).

5.2.1 Análisis de Curvas ROC en Mujeres.

Se estudian específicamente los puntos de corte ideales para la prueba L3PMA en mujeres. Se muestran específicamente en el análisis estadístico de la tabla 10.

A

Variable	Observaciones	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típica
421	33	281,000	1168,000	565,606	236,274

B

-	Frecuencia	%
NO SARCOPENIA	20	61%
SARCOPENIA	13	39%
Prevalencia	0,394	39%

TABLA 10 (A y B) Análisis estadístico del valor L3PMA en Mujeres.

Tal y como se muestra en la figura 9, si se selecciona como valor de corte 421 mm², el área bajo la curva (AUC) es de 0,946, ajustándose a la significación estadística con $p < 0,0001$.

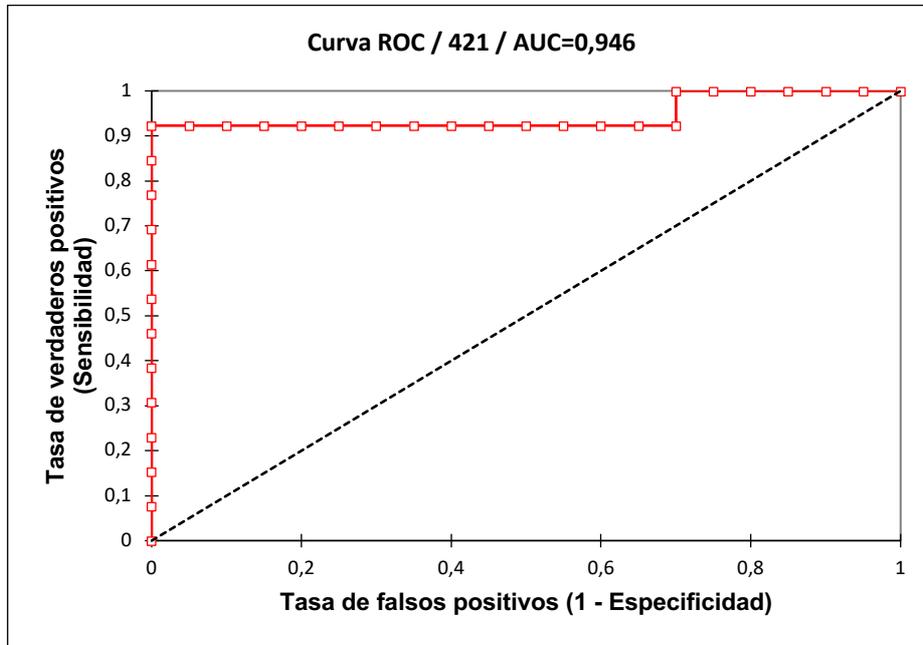


FIGURA 9: Curva ROC para el valor 421 mm² en mujeres.

421	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	S+E	Precisión
281,000	0,077	1,000	1,000	0,625	1,077	0,636
299,000	0,231	1,000	1,000	0,667	1,231	0,697
328,000	0,308	1,000	1,000	0,690	1,308	0,727
329,000	0,385	1,000	1,000	0,714	1,385	0,758
330,000	0,462	1,000	1,000	0,741	1,462	0,788
344,000	0,538	1,000	1,000	0,769	1,538	0,818
360,000	0,615	1,000	1,000	0,800	1,615	0,848
364,000	0,692	1,000	1,000	0,833	1,692	0,879
367,000	0,769	1,000	1,000	0,870	1,769	0,909
400,000	0,846	1,000	1,000	0,909	1,846	0,939
403,000	0,923	1,000	1,000	0,952	1,923	0,970
417,000	0,923	0,950	0,923	0,950	1,873	0,939
455,000	0,923	0,900	0,857	0,947	1,823	0,909
490,000	0,923	0,850	0,800	0,944	1,773	0,879
496,000	0,923	0,800	0,750	0,941	1,723	0,848
507,000	0,923	0,750	0,706	0,938	1,673	0,818
517,000	0,923	0,700	0,667	0,933	1,623	0,788
533,000	0,923	0,650	0,632	0,929	1,573	0,758
620,000	0,923	0,600	0,600	0,923	1,523	0,727
633,000	0,923	0,500	0,545	0,909	1,423	0,667

645,000	0,923	0,450	0,522	0,900	1,373	0,636
659,000	0,923	0,400	0,500	0,889	1,323	0,606
711,000	0,923	0,350	0,480	0,875	1,273	0,576
753,000	0,923	0,300	0,462	0,857	1,223	0,545
756,000	1,000	0,300	0,481	1,000	1,300	0,576
826,000	1,000	0,250	0,464	1,000	1,250	0,545
859,000	1,000	0,200	0,448	1,000	1,200	0,515
929,000	1,000	0,150	0,433	1,000	1,150	0,485
976,000	1,000	0,100	0,419	1,000	1,100	0,455
992,000	1,000	0,050	0,406	1,000	1,050	0,424
1168,000	1,000	0,000	0,394	1,000	1,000	0,394

TABLA 11: Análisis ROC para identificación de punto de corte para L3PMA en Mujeres.

En el estudio de análisis de la Curva ROC para el punto de corte, observamos que se obtiene una precisión del 97% si seleccionamos como punto de corte valores menores o iguales a 403 mm², haciéndose estadísticamente significativo valores menores o iguales a 421 mm². En la tabla 19 se muestran para cada uno de los valores de umbral posibles, el valor de los diversos índices de desempeño.

De la misma manera se obtienen los resultados del valor AUC como su intervalo de confianza. Se realiza la prueba bilateral de comparación del AUC con 0.5, obteniendo una prueba muy potente ya que el AUC es significativamente diferente a 0.5, tal y como se muestra en la tabla 12.

Área debajo de la curva (AUC):			
AUC	Error estándar	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)
0,946	0,070	0,810	1,000
Comparación de la AUC con 0.5:			
Diferencia	0,446		
z (Valor observado)	6,419		
z (Valor crítico)	1,960		
valor-p (bilateral)	< 0,0001		
alfa	0,05		

TABLA 12: Área bajo la curva (AUC), así como su intervalo de confianza para valores L3PMA en mujeres.

Tal y como representamos en la figura 10 en el gráfico de decisiones y las gráficas de cruce sensibilidad y especificidad, en la que evidenciamos una correcta clasificación de la mayoría de las pacientes sarcopénicas.

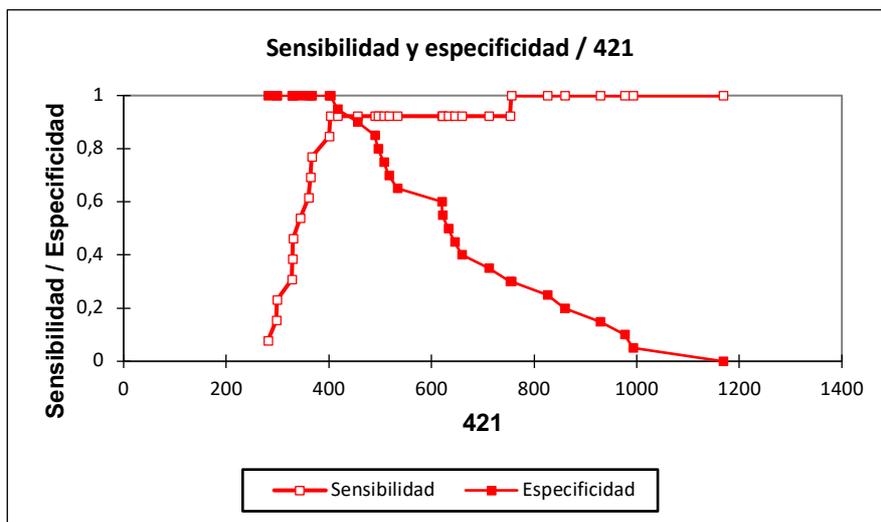
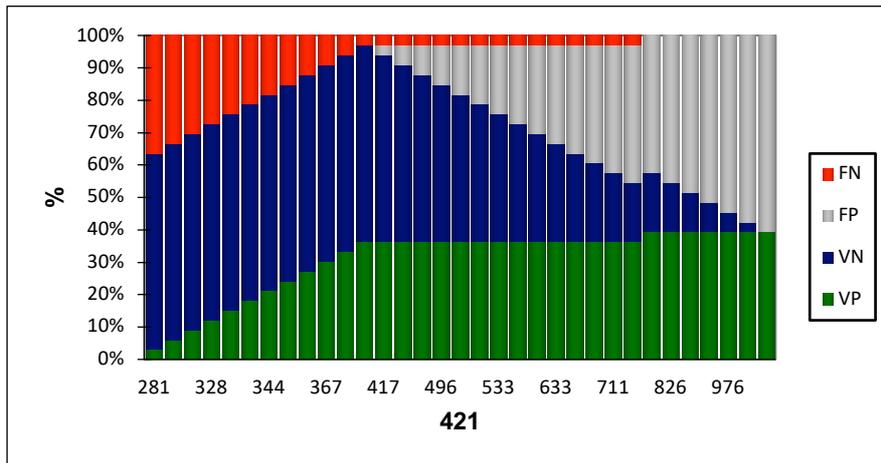


FIGURA 10: Análisis ROC para el valor 421 mm² en mujeres. Grafico de decisiones y Grafica de cruce S/E. FN (falsos negativos), FP (Falsos positivos), VN (verdaderos negativos), VP (Verdaderos negativos)

5.2.2 Análisis de Curvas ROC en Hombres.

Se estudian específicamente los puntos de corte ideales para la prueba L3PMA en hombres de nuestra población. Se muestra específicamente en el análisis estadístico de la tabla 13.

A					
Variable	Observaciones	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típica
790	154	277,600	1449,000	869,949	235,357
B					
NO	Frecuencia	%			
NO SARCOPIENIA	86	56%			
SARCOPIENIA	68	44%			
Prevalencia	0,442	44%			

TABLA 13 (A y B). Análisis estadístico del valor L3PMA en Hombres.

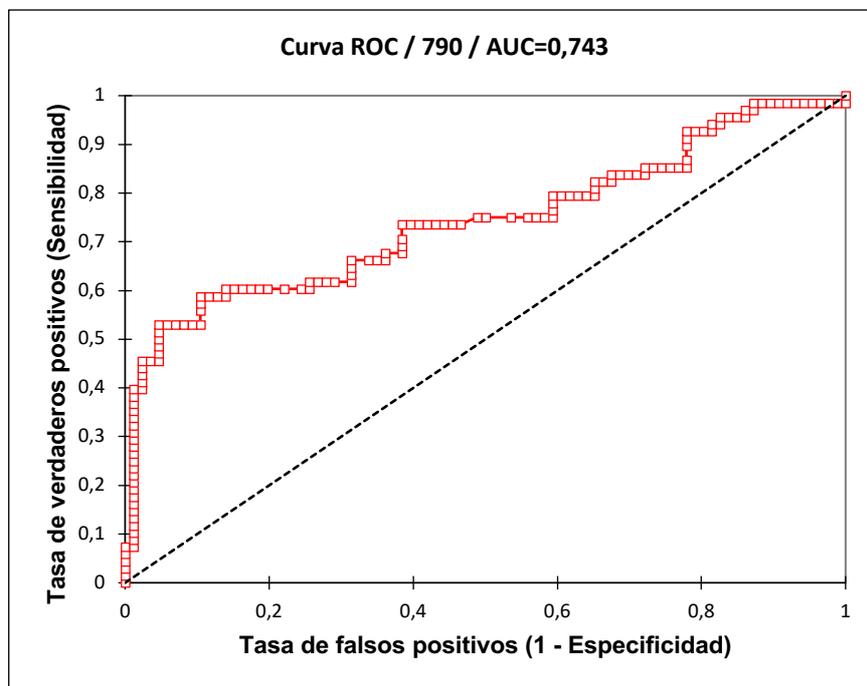


FIGURA 11: Curva ROC para el valor 790 mm² en hombres.

790	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	S+E	Precisión
747,700	0,529	0,919	0,837	0,712	1,448	0,747
748,000	0,529	0,907	0,818	0,709	1,436	0,740
752,000	0,529	0,895	0,800	0,706	1,425	0,734
753,000	0,559	0,895	0,809	0,720	1,454	0,747
779,000	0,574	0,895	0,813	0,726	1,469	0,753
780,000	0,588	0,895	0,816	0,733	1,484	0,760
783,000	0,588	0,884	0,800	0,731	1,472	0,753
788,000	0,588	0,872	0,784	0,728	1,460	0,747
792,000	0,588	0,860	0,769	0,725	1,449	0,740
795,000	0,603	0,860	0,774	0,733	1,463	0,747
797,000	0,603	0,849	0,759	0,730	1,452	0,740
799,000	0,603	0,837	0,745	0,727	1,440	0,734
803,000	0,603	0,826	0,732	0,724	1,429	0,727
806,000	0,603	0,814	0,719	0,722	1,417	0,721
808,000	0,603	0,802	0,707	0,719	1,405	0,714
817,000	0,603	0,779	0,683	0,713	1,382	0,701
819,000	0,603	0,756	0,661	0,707	1,359	0,688
830,000	0,603	0,744	0,651	0,703	1,347	0,682

TABLA 14: Análisis ROC para identificación de punto de corte para L3PMA en Hombres.

En el estudio de análisis de la Curva ROC para el punto de corte, observamos que se obtiene una precisión del 76% si seleccionamos como punto de corte valores menores o iguales a 780 mm², haciéndose estadísticamente significativo valores menores o iguales a 790 mm². En la tabla 14 se muestran para cada uno de los valores de umbral posibles, el valor de los diversos índices de desempeño.

De la misma manera se obtienen los resultados del valor AUC como su intervalo de confianza. Se realiza la prueba bilateral de comparación del AUC con 0.5, obteniendo una prueba muy potente ya que el AUC es significativamente diferente a 0.5, tal y como se muestra en la tabla 15.

Área debajo de la curva (AUC):					
AUC	Error estándar	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)		
0,743	0,047	0,652	0,835		
Comparación de la AUC con 0.5:					
Diferencia	0,243				
z (Valor observado)	5,222				
z (Valor crítico)	1,960				
valor-p (bilateral)	< 0,0001				
alfa	0,05				

TABLA 15: Área bajo la curva (AUC), así como su intervalo de confianza para valores L3PMA en Hombres.

Analizando específicamente el AUC para los valores de L3PMA en hombres identificamos que un valor por debajo de 790 mm² identifica con una precisión del 76% a los pacientes sarcopénicos masculinos. Atendiendo a estos valores y comparándolos con los previamente establecidos, de 800 mm², no existe diferencia estadísticamente significativa, pero mejora la identificación de la sarcopenia en nuestra muestra, tal y como se recoge en la figura 12.

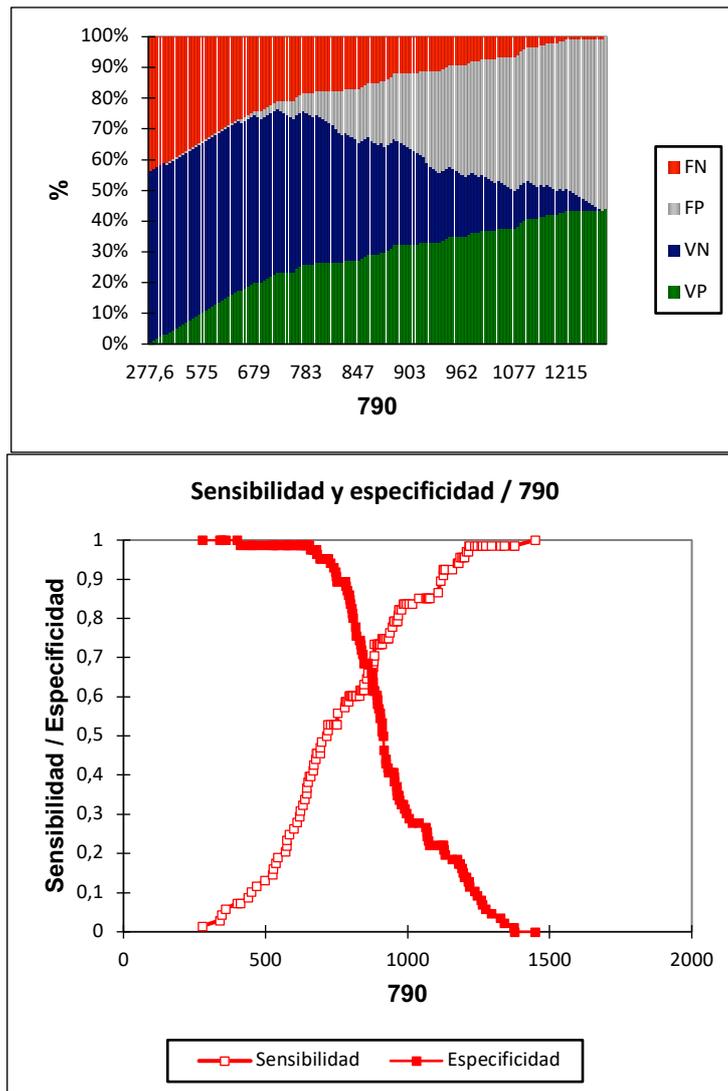


FIGURA 12: Análisis ROC para el valor 790 mm² en hombres. Gráfico de decisiones y Gráfica de cruce S/E. FN (falsos negativos), FP (Falsos positivos), VN (verdaderos negativos), VP (Verdaderos negativos).

5.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

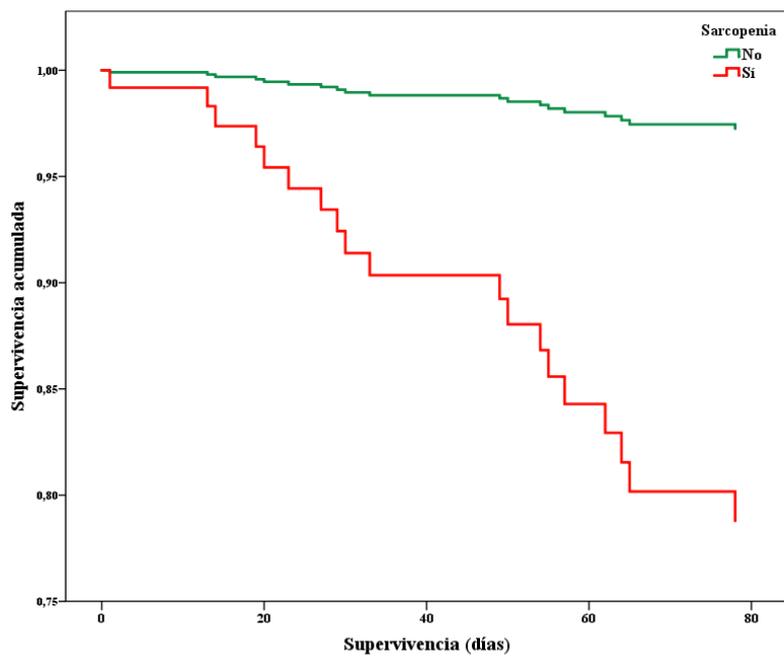
En la tabla 16 se muestra el resultado de la regresión de Cox realizada para determinar el riesgo que tuvo la sarcopenia sobre la supervivencia a los tres y doce meses, respectivamente, ajustando el modelo según el sexo, edad, etiología, número de tumores, volumen tumoral, criterios de Milan, número de procedimientos, CHILD,

MELD, MELD-NA y BCLC. A los tres meses del trasplante, la sarcopenia mostró un efecto significativo sobre la mortalidad, de forma que, los pacientes con sarcopenia tienen 9,68 veces más probabilidad de morir que los pacientes sin sarcopenia. A los doce meses del trasplante, la sarcopenia siguió mostrando el efecto significativo sobre la supervivencia, de forma que los pacientes sarcopénicos tienen 9,45 veces más probabilidad de morir que los pacientes sin sarcopenia. Por tanto, la sarcopenia disminuye significativamente la probabilidad de supervivencia tanto a los 3 meses como a los 12 meses del trasplante. La supervivencia a los 3 meses es del 78,4% en pacientes con sarcopenia frente al 96,8% de los pacientes sin sarcopenia en el momento del trasplante, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.006$). De igual modo, la supervivencia al año de los pacientes sarcopénicos es de 26,8%, frente al 85,2% de los pacientes no sarcopénicos, existiendo una diferencia estadísticamente significativa con una $p<0.001$, tal y como se muestran en la figura 13 y tabla 16.

	3 meses		12 meses	
	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor
Sarcopenia				
No	Ref.		Ref.	
Sí	9,68 (1,92 - 48,91)	0,006	9,45 (3,21 – 27,83)	< 0,001

TABLA 16: Regresión de Cox. (IC intervalo de confianza.)

A



B

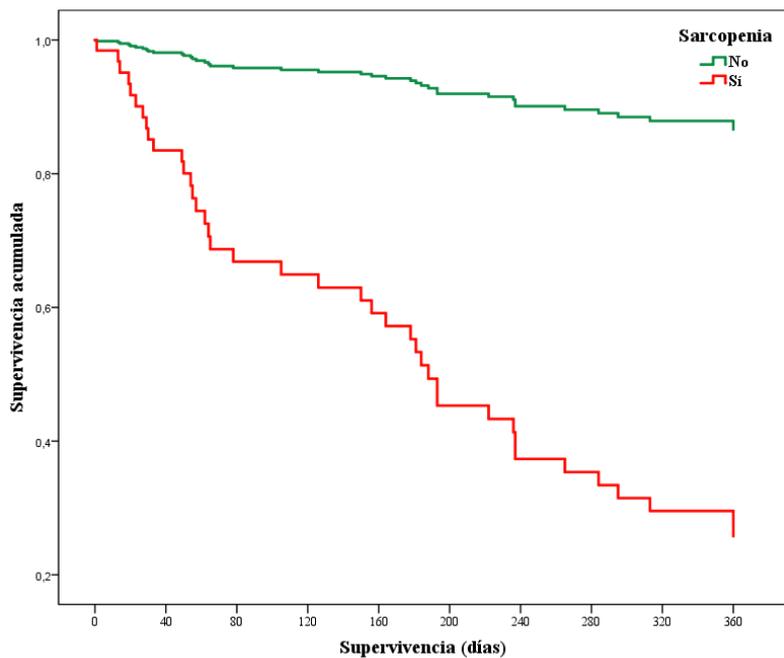


FIGURA 13: Supervivencia según la presencia de sarcopenia en el momento del trasplante. (A) A los 3 meses. (B) A los 12 meses.

Para determinar el efecto de las variables de predicción de mortalidad en la enfermedad hepática y de la sarcopenia en el exitus se realizó un modelo de regresión logística multivariante en dos pasos. En el primer paso se incluyeron las variables de evaluación hepática y en el segundo paso se incluyó la sarcopenia (Tabla 17).

En el primer paso, el MELD-NA mostró un efecto significativo en la predicción del exitus de forma que, a medida que aumenta el valor de la variable, la probabilidad de exitus aumenta (OR = 1,28, $p = 0,001$). Con la introducción en el modelo de la sarcopenia (2º paso), las variables que mostraron un efecto significativo fueron: la MELD-NA, de forma que, a medida que aumenta el valor de la variable, la probabilidad de exitus aumenta (OR = 1,25, $p = 0,004$); y el FIB 4 que de forma paradójica, a medida que aumenta su valor disminuye la probabilidad de exitus (OR = 0,84, $p = 0,03$) y la sarcopenia. Por tanto a medida que el MELD-NA se incrementa, los pacientes con sarcopenia tienen 4,18 veces más probabilidad de morir que los pacientes sin sarcopenia ($p < 0,001$).

Con respecto a la evaluación del modelo completo (paso 2), la prueba de significación del modelo muestra que éste es significativo y que por tanto el modelo de regresión logística es válido ($\chi^2(7) = 42,29$, $p < 0,001$), con un buen ajuste (prueba de Hosmer y Lemeshow: ($\chi^2(8) = 2,476$, $p = 0,963$)). Observando la tabla de clasificación, el modelo obtenido clasifica correctamente, de forma global, al 69,3% de los pacientes.

Variable	Paso 1		Paso 2	
	OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%)	p-valor
CHILD	0,83 (0,66 - 1,04)	0,111	0,86 (0,68 - 1,10)	0,226
MELD	0,89 (0,74 - 1,06)	0,189	0,93 (0,77 - 1,13)	0,473
MELD-NA	1,28 (1,11 - 1,48)	0,001	1,25 (1,07 - 1,46)	0,004
Índice AST_ALT	0,63 (0,32 - 1,26)	0,193	0,59 (0,28 - 1,24)	0,162
Índice APRI	1,19 (0,93 - 1,54)	0,169	1,25 (0,96 - 1,62)	0,103
Índice FIB-4	0,87 (0,75 - 1,01)	0,069	0,84 (0,72 - 0,98)	0,03
Sarcopenia (Sí)			4,18 (2,13 - 8,19)	< 0,001

TABLA 17: Modelo regresión logística multivariante en la predicción del exitus. (IC intervalo de confianza)

5.4. ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA SARCOPENIA

5.4.1. Evaluación a los 3 meses

Evaluando el impacto de la sarcopenia a los 3 meses, tal y como se recoge en la Tabla 18 (A y B), se identificó que, aunque el número de eventos es mayor en los pacientes sarcopénicos de forma general, solo se ha alcanzado la significación estadística en el tiempo de ventilación mecánica, el número de reingresos, las complicaciones infecciosas, la presencia de complicaciones isquémicas hepáticas y la aparición de eventos cerebrovasculares. El exitus durante los 3 primeros meses postrasplante se asociaba de forma muy significativa a la presencia de sarcopenia.

	Sarcopenia			Prueba	p-valor
	No	Sí			
Tiempo UCI	5,94 (5,45)	8,49 (15,46)		t(187) = -1,588	0,114
Tiempo VM	32,03 (58,08)	96,96 (237,64)		t(187) = -2,735	0,007
Estancia hospitalaria	27,34 (13,94)	28,16 (20,94)		t(187) = -0,322	0,748
Reingresos	0,44 (0,83)	0,69 (0,82)		t(187) = 2,065	0,04
Muerte				$\chi^2(1) = 19,244$	< 0,001
No	105 (97,2)	62 (76,5)			
Sí	3 (2,8)	19 (23,5)			
Rechazo				$\chi^2(1) = 0,097$	0,755
No	71 (65,7)	55 (67,9)			
Sí	37 (34,3)	26 (32,1)			
Sepsis				$\chi^2(1) = 0,346$	0,015
No	54 (50)	23 (28,4)			
Sí	54 (50)	58 (71,6)			
Absceso				$\chi^2(1) = 1,997$	0,158
No	98 (90,7)	68 (84)			
Sí	10 (9,3)	13 (16)			
P. isquémica				$\chi^2(1) = 13,245$	< 0,001
No	99 (91,7)	58 (71,6)			
Sí	9 (8,3)	23 (28,4)			
P. biliar				$\chi^2(1) = 0,559$	0,455
No	80 (74,1)	56 (69,1)			
Sí	28 (25,9)	25 (30,9)			
Hemorragia				$\chi^2(1) = 0,364$	0,546
No	100 (92,6)	73 (90,1)			
Sí	8 (7,4)	8 (9,9)			

TABLA 18-A: Análisis de los eventos estudiados a los 3 meses del trasplante.

	Sarcopenia		Prueba Chi-cuadrado	
	No	Sí	$\chi^2(1)$	p-valor
Perforación			0,01	0,921
No	103 (95,4)	77 (95,1)		
Sí	5 (4,6)	4 (4,9)		
Retrasplante			0,688	0,407
No	102 (94,4)	74 (91,4)		
Sí	6 (5,6)	7 (8,6)		
Recidiva tumoral			1,34	0,247
No	108 (100)	80 (98,8)		
Sí		1 (1,2)		
P. cardíaca			0,315	0,575
No	101 (93,5)	74 (91,4)		
Sí	7 (6,5)	7 (8,6)		
DM de novo			1,799	0,18
No	90 (83,3)	73 (90,1)		
Sí	18 (16,7)	8 (9,9)		
P. cerebrovascular			7,088	0,008
No	91 (84,3)	78 (96,3)		
Sí	17 (15,7)	3 (3,7)		
HTA de novo			1,647	0,199
No	84 (77,8)	69 (85,2)		
Sí	24 (22,2)	12 (14,8)		
Neoplasia			0,754	0,385
No	107 (99,1)	81 (100)		
Sí	1 (0,9)			
IR			0,688	0,407
No	87 (80,6)	69 (85,2)		
Sí	21 (19,4)	12 (14,8)		

TABLA 18-B. Análisis de los eventos estudiados a los 3 meses del trasplante.

5.4.2. Evaluación a los 6 meses

De igual forma que a los tres meses, se evaluó el impacto de la sarcopenia a los 6 meses, tal y como se recoge en la tabla 19 (A y B) y se identificó nuevamente que, aunque el número de eventos es mayor en los pacientes sarcopénicos de forma

general, solo se alcanzó la significación estadística en la aparición de abscesos y la aparición de diabetes mellitus de novo.

El exitus durante los 6 meses postrasplante se asoció de forma muy significativa a la presencia de sarcopenia, al igual que lo hacía en el postrasplante inmediato.

	Sarcopenia			Prueba	p-valor
	No	Sí			
Reingresos	1,43 (1,20)	1,56 (1,42)		$t(165) = -0,66$	0,51
Muerte				$\chi^2(1) = 24,294$	< 0,001
No	102 (97,1)	44 (71)			
Sí	3 (2,9)	18 (29)			
Rechazo				$\chi^2(1) = 3,065$	0,08
No	84 (80)	56 (90,3)			
Sí	21 (20)	6 (9,7)			
Sepsis				$\chi^2(1) = 0,029$	0,865
No	59 (56,2)	34 (54,8)			
Sí	46 (43,8)	28 (45,2)			
Absceso				$\chi^2(1) = 2,491$	0,011
No	100 (95,2)	55 (88,7)			
Sí	5 (4,8)	7 (11,3)			
P. isquémica				$\chi^2(1) = 1,155$	0,282
No	103 (98,1)	59 (95,2)			
Sí	2 (1,9)	3 (4,8)			
P. biliar				$\chi^2(1) = 3,162$	0,075
No	84 (80)	42 (67,7)			
Sí	21 (20)	20 (32,3)			
Hemorragia				$\chi^2(1) = 0,648$	0,421
No	101 (96,2)	61 (98,4)			
Sí	4 (3,8)	1 (1,6)			

TABLA 19-A: Análisis de los eventos estudiados a los 6 meses del trasplante.

	Sarcopenia		Prueba Chi-cuadrado	
	No	Sí	$\chi^2(1)$	p-valor
Perforación			3,428	0,064
No	105 (100)	60 (96,8)		
Sí		2 (3,2)		
Retrasplante			0,018	0,893
No	102 (97,1)	60 (96,8)		
Sí	3 (2,9)	2 (3,2)		
Recidiva tumoral			2,773	0,096
No	98 (93,3)	53 (85,5)		
Sí	7 (6,7)	9 (14,5)		
P. cardiaca			0,8	0,371
No	96 (91,4)	54 (87,1)		
Sí	9 (8,6)	8 (12,9)		
DM de novo			8,508	0,004
No	77 (73,3)	57 (91,9)		
Sí	28 (26,7)	5 (8,1)		
P. cerebrovascular			0,229	0,632
No	100 (95,2)	60 (96,8)		
Sí	5 (4,8)	2 (3,2)		
HTA de novo			3,337	0,068
No	77 (73,3)	53 (85,5)		
Sí	28 (26,7)	9 (14,5)		
Neoplasia			0,594	0,441
No	104 (99)	62 (100)		
Sí	1 (1)			
IR			1,99	0,158
No	93 (88,6)	50 (80,6)		
Sí	12 (11,4)	12 (19,4)		

TABLA 19- B. Análisis de los eventos estudiados a los 6 meses del trasplante.

5.4.3. Evaluación a los 12 meses.

Evaluando el impacto de la sarcopenia a los 12 meses, tal y como se recoge en la tabla 20 (A y B), identificamos que las complicaciones postrasplante estudiadas que

han alcanzado la significación estadística son: la aparición de diabetes mellitus de novo, el desarrollo de hipertensión arterial y la insuficiencia renal postrasplante. El exitus a los 12 meses se equipara prácticamente a los pacientes sarcopénicos.

	Sarcopenia			Prueba	p-valor
	No	Sí			
Reingresos	2,74 (2,52)	2,00 (2,18)		$t(144) = 1,684$	0,094
Muerte				$\chi^2(1) = 0,38$	0,537
No	68 (66,7)	27 (61,4)			
Sí	34 (33,3)	17 (38,6)			
Rechazo				$\chi^2(1) = 1,426$	0,232
No	88 (86,3)	41 (93,2)			
Sí	14 (13,7)	3 (6,8)			
Sepsis				$\chi^2(1) = 0,202$	0,653
No	68 (66,7)	31 (70,5)			
Sí	34 (33,3)	13 (29,5)			
Absceso				$\chi^2(1) = 0,03$	0,862
No	98 (96,1)	42 (95,5)			
Sí	4 (3,9)	2 (4,5)			
P. isquémica				$\chi^2(1) = 2,193$	0,139
No	100 (98)	41 (93,2)			
Sí	2 (2)	3 (6,8)			
P. biliar				$\chi^2(1) = 0,765$	0,382
No	83 (81,4)	33 (75)			
Sí	19 (18,6)	11 (25)			
Hemorragia				$\chi^2(1) = 0,239$	0,625
No	99 (97,1)	42 (95,5)			
Sí	3 (2,9)	2 (4,5)			

TABLA 20-A: Análisis de los eventos estudiados a los 12 meses del trasplante.

	Sarcopenia		Prueba Chi-cuadrado	
	No	Sí	$\chi^2(1)$	p-valor
Perforación			0,434	0,51
No	101 (99)	44 (100)		
Sí	1 (1)			
Retrasplante			0,875	0,35
No	100 (98)	44 (100)		
Sí	2 (2)			
Recidiva tumoral			0,139	0,709
No	86 (84,3)	36 (81,8)		
Sí	16 (15,7)	8 (18,2)		
P. cardiaca			0,011	0,918
No	91 (89,2)	39 (88,6)		
Sí	11 (10,8)	5 (11,4)		
DM de novo			5,197	0,023
No	79 (77,5)	41 (93,2)		
Sí	23 (22,5)	3 (6,8)		
P. cerebrovascular			0,001	0,992
No	95 (93,1)	41 (93,2)		
Sí	7 (6,9)	3 (6,8)		
HTA de novo			5,494	0,019
No	72 (70,6)	39 (88,6)		
Sí	30 (29,4)	5 (11,4)		
Neoplasia			0,747	0,387
No	91 (89,2)	37 (84,1)		
Sí	11 (10,8)	7 (15,9)		
IR			7,604	0,006
No	81 (80,2)	43 (97,7)		
Sí	20 (19,8)	1 (2,3)		

TABLA 20B. Análisis de los eventos estudiados a los 12 meses del trasplante.

5.5. ANÁLISIS DE EVENTOS EN SARCOPENICOS SEGÚN EL IMC

Se realizó un análisis específico de los eventos estudiados en el postrasplante a los 3 (Tabla 21 A y B), a los 6 (Tabla 22 A y B) y a los 12 meses (Tabla 23 A y B), de los pacientes sarcopénicos, clasificándolos según su Índice de Masa Corporal (IMC), no evidenciando diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable estudiada a los 3 meses del trasplante.

A los 6 meses postrasplante, la única diferencia estadísticamente significativa fue la mortalidad aumentada en el grupo de pacientes con IMC mayor de 25. Por último, a los 12 meses del trasplante, el número de reingresos y la mortalidad alcanzan significación estadística entre los distintos grupos de pacientes sarcopénicos según el IMC mostrando un menor número de ingresos y una mortalidad mayor en pacientes con IMC mayor de 25.

	IMC		Prueba	p-valor
	18-25	>25		
Tiempo en lista	317,67 (686,65)	220,75 (173,04)	t(79) = 0,938	0,351
Tiempo UCI	5,12 (2,75)	10,81 (19,7)	t(79) = -1,645	0,104
Tiempo VM	40,7 (58,87)	135,65 (300,02)	t(79) = -1,791	0,077
Estancia hospitalaria	27,24 (14,69)	28,79 (24,46)	t(79) = -0,325	0,746
Reingresos	0,52 (0,87)	0,4 (0,79)	t(79) = 0,64	0,524
Muerte			$\chi^2(1) = 0,452$	0,502
No	24 (72,7)	38 (79,2)		
Sí	9 (27,3)	10 (20,8)		
Rechazo			$\chi^2(1) = 0,595$	0,44
No	24 (72,7)	31 (64,6)		
Sí	9 (27,3)	17 (35,4)		
Sepsis			$\chi^2(1) = 0,764$	0,382
No	16 (48,5)	28 (58,3)		
Sí	17 (51,5)	20 (41,7)		
Absceso			$\chi^2(1) = 0,188$	0,665
No	27 (81,8)	41 (85,4)		
Sí	6 (18,2)	7 (14,6)		
P. isquémica			$\chi^2(1) = 0,668$	0,414
No	22 (66,7)	36 (75)		
Sí	11 (33,3)	12 (25)		
P. biliar			$\chi^2(1) = 0,789$	0,374
No	21 (63,6)	35 (72,9)		
Sí	12 (36,4)	13 (27,1)		
Hemorragia			$\chi^2(1) = 0,911$	0,34
No	31 (93,9)	42 (87,5)		
Sí	2 (6,1)	6 (12,5)		

TABLA 21-A: Análisis de los eventos estudiados a los 3 meses del trasplante entre pacientes sarcopénicos según el IMC.

	IMC		Prueba Chi-cuadrado	
	18-25	>25	$\chi^2(1)$	p-valor
Perforación			0,432	0,511
No	32 (97)	45 (93,8)		
Sí	1 (3)	3 (6,3)		
Retrasplante			0,014	0,905
No	30 (90,9)	44 (91,7)		
Sí	3 (9,1)	4 (8,3)		
Recidiva tumoral			1,473	0,225
No	32 (97)	48 (100)		
Sí	1 (3)			
P. cardíaca			2,221	0,136
No	32 (97)	42 (87,5)		
Sí	1 (3)	6 (12,5)		
DM de novo			0,911	0,34
No	31 (93,9)	42 (87,5)		
Sí	2 (6,1)	6 (12,5)		
P. cerebrovascular			2,142	0,143
No	33 (100)	45 (93,8)		
Sí		3 (6,3)		
HTA de novo			0,5	0,479
No	27 (81,8)	42 (87,5)		
Sí	6 (18,2)	6 (12,5)		
Neoplasia				
No	33 (100)	48 (100)		
Sí				
IR			0,5	0,479
No	27 (81,8)	42 (87,5)		
Sí	6 (18,2)	6 (12,5)		

TABLA 21-B: Análisis de los eventos estudiados a los 3 meses del trasplante entre pacientes sarcopénicos según el IMC.

	IMC			Prueba	p-valor
	18-25	>25			
Tiempo en lista	1,67 (1,34)	1,5 (1,48)		$t(60) = 0,447$	0,657
Muerte				$\chi^2(1) = 5,365$	0,021
No	13 (54,2)	31 (81,6)			
Sí	11 (45,8)	7 (18,4)			
Rechazo				$\chi^2(1) = 2,188$	0,139
No	20 (83,3)	36 (94,7)			
Sí	4 (16,7)	2 (5,3)			
Sepsis				$\chi^2(1) = 0,193$	0,66
No	14 (58,3)	20 (52,6)			
Sí	10 (41,7)	18 (47,4)			
Absceso				$\chi^2(1) = 3,561$	0,059
No	19 (79,2)	36 (94,7)			
Sí	5 (20,8)	2 (5,3)			
P. isquémica				$\chi^2(1) = 0,038$	0,845
No	23 (95,8)	36 (94,7)			
Sí	1 (4,2)	2 (5,3)			
P. biliar				$\chi^2(1) = 0,171$	0,679
No	17 (70,8)	25 (65,8)			
Sí	7 (29,2)	13 (34,2)			
Hemorragia				$\chi^2(1) = 0,642$	0,423
No	24 (100)	37 (97,4)			
Sí		1 (2,6)			

TABLA 22-A: Análisis de los eventos estudiados a los 6 meses del trasplante entre pacientes sarcopénicos según el IMC.

	IMC		Prueba Chi-cuadrado	
	18-25	>25	$\chi^2(1)$	p-valor
Perforación			0,111	0,739
No	23 (95,8)	37 (97,4)		
Sí	1 (4,2)	1 (2,6)		
Retrasplante			3,272	0,07
No	22 (91,7)	38 (100)		
Sí	2 (8,3)			
Recidiva tumoral			0,128	0,72
No	21 (87,5)	32 (84,2)		
Sí	3 (12,5)	6 (15,8)		
P. cardíaca			0,494	0,482
No	20 (83,3)	34 (89,5)		
Sí	4 (16,7)	4 (10,5)		
DM de novo			1,039	0,308
No	21 (87,5)	36 (94,7)		
Sí	3 (12,5)	2 (5,3)		
P. cerebrovascular			1,305	0,253
No	24 (100)	36 (94,7)		
Sí		2 (5,3)		
HTA de novo			1,259	0,262
No	19 (79,2)	34 (89,5)		
Sí	5 (20,8)	4 (10,5)		
Neoplasia				
No	24 (100)	38 (100)		
Sí				
IR			0,055	0,815
No	19 (79,2)	31 (81,6)		
Sí	5 (20,8)	7 (18,4)		

TABLA 22-B: Análisis de los eventos estudiados a los 6 meses del trasplante entre pacientes sarcopénicos según el IMC.

	IMC			Prueba	p-valor
	18-25	>25			
Reingresos	3,08 (2,47)	1,55 (1,91)		$t(42) = 2,219$	0,032
Muerte				$\chi^2(1) = 4,082$	0,043
No	5 (38,5)	22 (71)			
Sí	8 (61,5)	9 (29)			
Rechazo				$\chi^2(1) = 2,131$	0,144
No	11 (84,6)	30 (96,8)			
Sí	2 (15,4)	1 (3,2)			
Sepsis				$\chi^2(1) = 2,445$	0,118
No	7 (53,8)	24 (77,4)			
Sí	6 (46,2)	7 (22,6)			
Absceso				$\chi^2(1) = 0,421$	0,516
No	12 (92,3)	30 (96,8)			
Sí	1 (7,7)	1 (3,2)			
P. isquémica				$\chi^2(1) = 0,022$	0,882
No	12 (92,3)	29 (93,5)			
Sí	1 (7,7)	2 (6,5)			
P. biliar				$\chi^2(1) = 0,328$	0,567
No	9 (69,2)	24 (77,4)			
Sí	4 (30,8)	7 (22,6)			
Hemorragia				$\chi^2(1) = 0,879$	0,349
No	13 (100)	29 (93,5)			
Sí		2 (6,5)			

TABLA 23-A: Análisis de los eventos estudiados a los 12 meses del trasplante entre pacientes sarcopénicos según el IMC.

	IMC		Prueba Chi-cuadrado	
	18-25	>25	$\chi^2(1)$	p-valor
Perforación				
No	13 (100)	31 (100)		
Sí				
Retrasplante				
No	13 (100)	31 (100)		
Sí				
Recidiva tumoral			0,297	0,586
No	10 (76,9)	26 (83,9)		
Sí	3 (23,1)	5 (16,1)		
P. cardíaca			0,296	0,586
No	11 (84,6)	28 (90,3)		
Sí	2 (15,4)	3 (9,7)		
DM de novo			0,022	0,882
No	12 (92,3)	29 (93,5)		
Sí	1 (7,7)	2 (6,5)		
P. cerebrovascular			1,35	0,245
No	13 (100)	28 (90,3)		
Sí		3 (9,7)		
HTA de novo			0,247	0,619
No	12 (92,3)	27 (87,1)		
Sí	1 (7,7)	4 (12,9)		
Neoplasia			3,046	0,081
No	9 (69,2)	28 (90,3)		
Sí	4 (30,8)	3 (9,7)		
IR			2,44	0,118
No	12 (92,3)	31 (100)		
Sí	1 (7,7)			

TABLA 23-B: Análisis de los eventos estudiados a los 12 meses del trasplante entre pacientes sarcopénicos según el IMC.

6. DISCUSIÓN

Desde que en 2010 el grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia definió el síndrome como la pérdida progresiva de masa muscular en ancianos(154) son muchos los trabajos que se han realizado en este sentido, identificando la pérdida de masa muscular esquelética como un factor de riesgo independiente de mal pronóstico(150). En la enfermedad hepática la asociación con la sarcopenia se ha descrito recientemente. Más novedosos son los estudios de la sarcopenia como factor independiente de mal pronóstico en pacientes que se someten a trasplante hepático, sobre todo en países asiáticos(207,212,215).

Tandon et al, en 2012, demostraron en una cohorte de pacientes con enfermedad hepática seleccionados retrospectivamente, la independencia de la sarcopenia como factor de riesgo(215). Desde su trabajo se han sucedido otros muchos optimizando las técnicas tanto de diagnóstico como de procesamiento de imagen y técnicas del tratamiento(216–218).

Desde la necesidad de optimizar al máximo la supervivencia tras el trasplante hepático, se realizó este estudio para analizar el impacto de la sarcopenia en nuestro medio y las posibilidades diagnósticas y terapéuticas, ya que la mayoría de los estudios fueron realizados en población asiática(219).

Atendiendo a los resultados del análisis de la muestra, el 42,9% de los pacientes en lista de espera de trasplante hepático por Hepatocarcinoma en nuestro medio presentaron sarcopenia, de los cuales el 84% fueron hombres y 16% de mujeres. Si comparamos los resultados obtenidos con los de un reciente metaanálisis en el que se incluían más de 4000 pacientes con cirrosis hepática(174), la presencia de sarcopenia es superponible, aunque en nuestra muestra el porcentaje de varones es significativamente mayor. Estas diferencias de incidencia entre hombres y mujeres son debidas principalmente a la existencia de diferencias en la etiología de la hepatopatía.

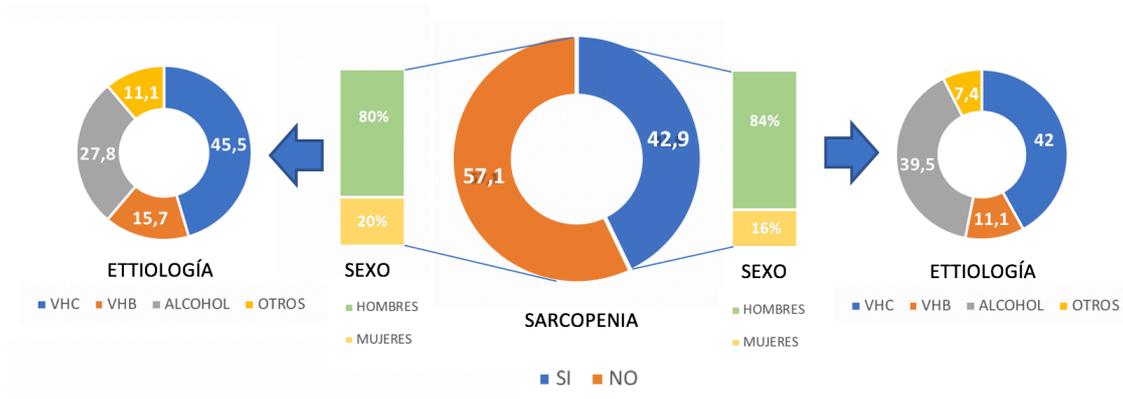


FIGURA 14: Distribución de la muestra de estudio, según la presencia de sarcopenia, sexo y etiología.

Al comparar nuestras poblaciones de estudio (los pacientes sarcopénicos sometidos a trasplante hepático por hepatocarcinoma, con los pacientes no sarcopénicos sometidos a trasplante hepático por hepatocarcinoma), evidenciamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros estudiados, distribuyéndose de forma homogénea entre los dos grupos de estudio las características estudiadas.

Analizando las características tumorales del hepatocarcinoma que condicionó el trasplante, evidenciamos que de media presentaban 1,68 (DT 1,18) tumores en el momento del diagnóstico y un volumen medio obtenido de 4,85 cm³ (DT 2,58), ligeramente superior en pacientes sarcopénicos pero sin significación estadística. Con estos parámetros se incluirían dentro de los criterios de Milán, sin embargo, en el momento del diagnóstico, solo el 67,7% de los pacientes cumplían estos criterios previamente al uso de terapias reductoras. De esto se extrae, que los procedimientos reductores cumplieron su función en un 32,3% de los casos, reduciendo el volumen tumoral hasta valores aceptados en el trasplante hepático. Atendiendo a la clasificación BCLC un 61,3% se encontraba en un estadio inicial y un 28,2% en estadio intermedio, situación superponible a la analizada en los estudios utilizados para evaluar el impacto de la sarcopenia en el hepatocarcinoma(218,220–223).

La valoración pretasplante se realiza normalmente mediante el uso de índices pronóstico, tanto para predecir la supervivencia esperada, como para la inclusión en la lista de espera. Entre los más utilizados comúnmente están la Clasificación de Child-Pugh y la clasificación MELD. En la población de estudio evidenciamos que el estadio B de Child-Pugh es la más frecuente, en torno a 7 puntos. Los resultados de la clasificación MELD y MELD-Na, que se sitúan en 10,95 y 12,94 respectivamente. Estos datos son característicos de hepatopatías poco evolucionadas, ya que de forma habitual se requerirían valores de MELD por encima de 14 o de Child-Pugh en torno a 8-9. Sin embargo, es frecuente que los pacientes incluidos en lista de espera de trasplante hepático por hepatocarcinoma, tengan una hepatopatía poco evolucionada, sobre todo en los pacientes con infección por VHC(131,134,146).

La utilización de otros índices como el FIB-4 o el Índice APRI, aunque menos generalizados, son útiles para la detección de fibrosis. En la muestra ambos índices muestran fibrosis significativa con valores por encima de los valores de corte para la fibrosis significativa, que aunque con sus limitaciones, informan del sustrato fibrótico de los pacientes incluidos(224).

En cuanto a las características del donante, podemos establecer que de forma general se trata de varones de entre 50 y 70 años, fallecidos por accidente cerebrovascular, procedentes de centros de la región. Es importante identificar que se cumplen los estándares definidos por la Organización Nacional de Trasplante, con una media de 5,02 (DT 2,45) horas de isquemia fría, muy por debajo de las recomendaciones de un máximo de 8-10 horas(225).

Pese que en España la tasa de donación es la más alta del mundo, con 43.4 donantes por cada millón de población, las estrategias para aumentar el número de donantes no ha dejado de desarrollarse, sobre todo con el objetivo de reducir al máximo el número de candidatos al trasplante así como la disminución de la mortalidad en la lista de espera.

En nuestro medio, la utilidad de los donantes mayores, específicamente por encima de 75 años ha sido estudiada por González Sánchez, et al, demostrando resultados de supervivencia muy interesantes. Por otro lado, los pacientes que se incluyen en lista de espera por hepatocarcinoma, normalmente se priorizan, utilizando para ello donantes marginales o subóptimos en lo que a edad se refiere (9).

6.1. ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA

Uno de los factores pretrasplante que más influye en la supervivencia postrasplante a corto y medio plazo, es la sarcopenia(226). Son muchos los estudios que han demostrado la asociación como factor independiente de mortalidad de la sarcopenia no solo en el trasplante hepático sino en cualquier procedimiento quirúrgico y otras afecciones(204,227). El principal inconveniente de estos estudios es que se han realizado en población asiática y sus resultados están poco validados en población caucásica.

En nuestro medio, la sarcopenia también se ha demostrado como un factor independiente de mortalidad con un riesgo aumentado hasta 9,68 veces en los pacientes no sarcopénicos en los primeros 120 días postrasplante.

Si comparamos la supervivencia a los 3 meses con la supervivencia a los 12 meses, vemos que también la sarcopenia ejerce una gran influencia en la mortalidad como se muestra en la figura 13.

En el presente estudio el riesgo relativo a los 12 meses sigue siendo muy alto, con 9,45 veces más posibilidades de morir en el caso de presentar sarcopenia. Si comparamos estos riesgos relativos de mortalidad con los obtenidos por los estudios más importantes sobre la sarcopenia en el trasplante hepático(205) evidenciamos que los resultados son significativamente menores a los del presente estudio. Esta diferencia puede deberse a múltiples motivos.

En primer lugar, la población del presente estudio incluye únicamente pacientes trasplantados por hepatocarcinoma, mientras que los expuestos en la tabla 25, incluyen a todos los pacientes trasplantados con independencia de su causa de inclusión(228)(207)(215). Esto tiene una doble lectura, ya que normalmente, los pacientes incluidos por hepatocarcinoma son significativamente más jóvenes y con enfermedad hepática menos evolucionada y por tanto con menos tiempo para el desarrollo de sarcopenia, pero con una enfermedad tumoral que influye en la evolución de la misma(144). En segundo lugar, los estudios realizados no siempre comparten la mortalidad precoz postrasplante y algunos evalúan la mortalidad a los 5 años, lo que hacen que sean difíciles de comparar(205). Por último, las diferencias raciales de las distintas poblaciones de estudio marcan una influencia importantísima, ya que por ejemplo, los valores de corte para medir sarcopenia en población asiática han sido modificados de los previamente establecidos para adaptarlos a sus necesidades. Estos distintos puntos de corte, así como el método utilizado para medir la sarcopenia, hacen que sea realmente difícil comparar los estudios(174). Según los puntos de corte establecidos en población caucásica, las mediciones realizadas mediante L3SMI son los que han demostrado una mayor precisión en la valoración de la pérdida de masa muscular(206).

AÑO	AUTOR	PAIS	RIESGO RELATIVO	SIGNIFICACIÓN
2017	Izumi <i>et al.</i>	Japón	HR 6,55	p 0,0015
2017	Kaido <i>et al.</i>	Japón	HR 4,84	p 0,001
2014	Masuda <i>et al.</i>	Japón	HR 2,06	p 0,047
2012	Kalafateli <i>et al.</i>	Reino Unido	HR 0,99	p 0,002
2012	Tandon <i>et al.</i>	Canadá	HR 2,36	p 0,009
2012	Montano-Loza <i>et al.</i>	Canadá	HR 2,21	p 0,008

TABLA 24: Riesgo relativo de mortalidad en los principales estudios realizados en sarcopenia en los últimos años. Tabla adaptada de Vugt et al.(205)

Para determinar el efecto de los distintos modelos de predicción de la mortalidad en la enfermedad hepática se ha realizado un modelo de regresión logística multivariante en dos pasos, evidenciando que únicamente el modelo MELD-Na junto con la sarcopenia identifica de forma significativa el exitus postrasplante. La utilización de la presencia de sarcopenia pretrasplante, junto con la valoración MELD-Na, presentan un buen ajuste en los modelos de regresión, observando que la relación clasifica correctamente al 63,3% de los pacientes que fallecen.

Esto permite, en el momento de inclusión al paciente en lista de espera, tener una herramienta de predicción de mortalidad postrasplante en paciente con sarcopenia, si presenta un MELD-Na elevado. Ya hay una primera aproximación a un modelo de predicción que incluye la combinación MELD-Sarcopenia propuesta por Montano-loza et al, tras descartar otras combinaciones(193). Otros estudios han determinado un impacto pronóstico negativo de la hipoalbuminemia entre los pacientes pretrasplante, con influencia en el estado nutricional de los pacientes con cirrosis(215).

6.2. ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA SARCOPENIA

6.2.1. Análisis del Impacto de la sarcopenia en el postrasplante inmediato (3 meses)

La pérdida de masa muscular esquelética asociada a la enfermedad hepática no solo ha demostrado en el presente estudio ser un factor independiente de mortalidad, sino también en múltiples aspectos de la evolución postquirúrgica(208).

Si analizamos el impacto de la sarcopenia en los primeros 3 meses postrasplante identificamos que el tiempo de ventilación mecánica es significativamente superior en pacientes sarcopénicos con un tiempo medio de ventilación de 96,96 horas, con respecto a las 32,03 horas de los pacientes no sarcopénicos. Estos hallazgos vienen a correlacionar los datos de distintos estudios que han demostrado un mayor tiempo de ventilación mecánica, y también se asocian a un mayor tiempo de estancia en UCI(205).

En nuestro caso, el tiempo de estancia en UCI aunque es mayor en sarcopénicos que en no sarcopénicos, tal diferencia no es estadísticamente significativa. Estos datos son comparables a los resultados expuestos en el metanálisis del Vugt et al(205), donde los estudios que más se asociaban a una estancia en UCI prolongada eran los de Montano-loza et al(173), mientras que otros, como los de Valero et al, no encontraron diferencias significativas en la estancia(229).

El tiempo de ventilación mecánica influye de forma significativa en la aparición de complicaciones respiratorias, como la infección respiratoria en el 60-70% de los pacientes, y hasta un 10% de infecciones fúngicas. Otras complicaciones asociadas a la ventilación mecánica son el derrame pleural derecho, atelectasia favorecida por el dolor y más infrecuentes hemotórax y parálisis diafragmáticas(230).

Son necesarios estudios específicos para determinar el impacto específico de la sarcopenia en las complicaciones respiratorias, pero según los estudios disponibles, las recomendaciones para disminuir las complicaciones pasan por iniciar la retirada de la ventilación mecánica invasiva por modalidades no invasivas, que reducen la las zonas colapsadas y mejoran la oxigenación(230).

El número de reingresos es superior en los pacientes sarcopénicos que en los no sarcopénicos, este es un aspecto que no ha sido estudiado de forma específica en ningún estudio sobre sarcopenia, ya que los objetivos finales se han orientado más a los días de ingreso, que a la necesidad de reingreso.

Otra de las complicaciones identificada por el estudio que es significativamente mayor en pacientes sarcopénicos es la sepsis. Esta complicación está frecuentemente asociada en los estudios de sarcopenia y trasplante(205). Los estudios de Montano-Loza et al(173), y los de Kallwitz et al(231), son los que asocian con mayor fuerza estadística la sarcopenia y la infección de cualquier origen.

Los metaanálisis disponibles, en cuanto a la valoración de la sepsis como complicación postrasplante no queda bien establecida ya que son múltiples factores los que influyen como la inmunosupresión, las diferentes técnicas de medida de la sarcopenia(205)(64).

Las complicaciones isquémicas se asocian de forma significativa a la presencia de sarcopenia. Son escasos los estudios que encuentran significación estadística, pero los estudios que incluyen una población mas amplia, encuentran significación en las complicaciones arteriales(227,232).

Dependiendo del estudio y sobre todo con el desarrollo de la investigación en el campo de la sarcopenia y su influencia en el trasplante hepático, vemos que hay otras complicaciones que se suelen asociar mas frecuentemente a la perdida de masa muscular. Entre ellas, el rechazo(233), la hemorragia(234), la recidiva tumoral(235) y la patología biliar(229), se asocian a un peor pronóstico en pacientes sarcopénicos. Del resto de complicaciones testadas en el presente estudio, si bien no alcanzan la significación estadística necesaria se observa una tendencia de mayor porcentaje de complicaciones en los pacientes sarcopénicos, posiblemente debido a la muestra seleccionada, ya que solo se han incluido pacientes trasplantados por hepatocarcinoma.

6.2.2. Análisis del Impacto de la sarcopenia a los 6 meses del trasplante.

Los principales estudios de la sarcopenia en el trasplante hepático, tienen como objetivo final la evaluación de la mortalidad global o temprana(205), y la detección de complicaciones postrasplante en un periodo de tiempo que comprende normalmente, desde el trasplante hasta el exitus. En el presente estudio se ha incluido un periodo de evaluación a los 6 meses del trasplante, ya que es el punto donde el nuevo injerto en buen funcionamiento es capaz de revertir las condiciones de sarcopenia de la enfermedad hepática, ya que tras el trasplante se producen unas modificaciones en la composición corporal asociados a al estado de nutrición(236). En este punto del postrasplante hepático, el injerto, una vez estabilizado dentro del receptor, comienza una etapa en la que comienza a disminuir el riesgo de infección, el funcionamiento hepático se hace más eficiente, mejorando clínicamente las condiciones nutricionales del receptor y favoreciendo la recuperación de la masa muscular(236). Es por ello, que aunque la mortalidad todavía sigue muy aumentada con respecto a los pacientes no sarcopénicos, principalmente por las complicaciones adquiridas durante el postrasplante inmediato, la tendencia de padecer complicaciones parece superponerse a la de los no sarcopénicos, solo siendo significativamente superior la aparición de complicaciones infecciosas tipo absceso. Aunque la aparición de abscesos no ha sido estudiada de forma específica en ningún estudio de sarcopenia y trasplante hepático, ha sido incluido en casi todos como parte de los procesos infecciosos, tenemos que decir, que se ha asociado de forma significativa en otros estudios de cirugía hepatobiliar o resección hepática, la aparición de abscesos en pacientes sarcopénicos(237). Normalmente el desarrollo de abscesos es condicionado a una disfunción originada en el periodo del postrasplante inmediato, o por deterioro de la

recuperación de la función hepática, lo que condicionará la aparición de eventos infecciosos tipo absceso(227).

6.2.3. Análisis del Impacto de la sarcopenia a los 12 meses del trasplante.

A los 12 meses postrasplante, la sarcopenia ha dejado de tener efecto sobre la mortalidad, ya que en los pacientes trasplantados se estima que si el injerto tiene un funcionamiento adecuado entre los 6-8 primeros meses y la recuperación de la masa muscular es la norma. Tampoco se evidencian asociaciones de complicaciones postrasplante con la aparición de la sarcopenia. Al contrario, en los pacientes sin sarcopenia en el momento del trasplante, se evidencian datos significativamente superiores de hipertensión arterial, insuficiencia renal y diabetes mellitus.

Todas estas alteraciones y el cambio de paradigma en la asociación de la sarcopenia y la mortalidad, es una constante en los estudios de sarcopenia en el trasplante(174,205), evidenciando una disminución significativa del riesgo de morir secundario a la sarcopenia, dejándolo más asociado a otras variables del postrasplante tardío, ya igualitarias en ambos grupos de estudio. Como podemos observar en los estudios de Tandon et al, y los de Montano-Loza et al, a partir del primer año la mortalidad asociada a sarcopenia adquiere la misma pendiente en las curvas de supervivencia que el resto de pacientes no sarcopénicos, disminuyendo la carga de la sarcopenia en la mortalidad. Estas tendencias quedan reflejadas en la siguiente figura (Figura 15) donde vemos la comparativa de la supervivencia en distintos estudios(173,194,207,228,238).

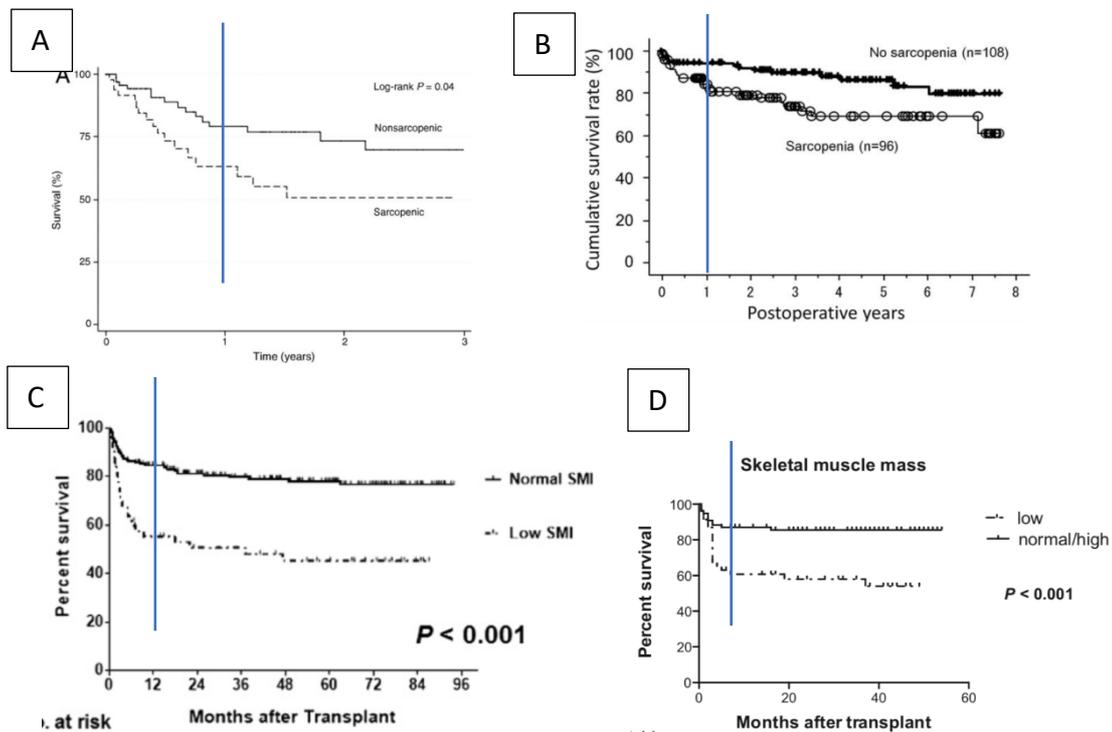


FIGURA 15: Comparación de los análisis de supervivencia (Kaplan Meier) de los principales estudios sobre sarcopenia en el trasplante hepático. Figuras extraídas y adaptadas de la propia publicación. Se identifican con una barra azul el tiempo por encima de los 12 meses. A: Tandon et al, 2012(173) B: Masuda et al, 2014(207) C: Hamaguchi et al, 2017 (238) D: Kaido et al, 2014(239).

De forma global, en nuestro estudio la sarcopenia tiene una influencia más marcada en el postrasplante inmediato, dejando progresivamente su influencia en los meses posteriores, hasta tender a igualarse a la población de estudio no sarcopénica a partir del año del trasplante. Si bien las complicaciones infecciosas y respiratorias son las predominantes durante el primer trimestre postrasplante, así como el número de reingresos, estos primeros meses marcan el devenir de los siguientes meses postrasplante, con el riesgo de mortalidad todavía muy alto(200). La mejoría

progresiva de la función hepática, junto con los cambios en el estado nutricional, hace que de forma paulatina se igualen el porcentaje de complicaciones(231,236).

6.3. ANALISIS DE LOS EVENTOS POSTRASPLANTE EN SARCOPENICOS

SEGÚN EL IMC

La pérdida de masa muscular esquelética no está asociada al peso del paciente, y se ha descrito una alta incidencia de sarcopenia asociada a la enfermedad hepática con independencia del índice de masa corporal (IMC). Los estudios de Hara N et al, orientan a pensar que la presencia de sarcopenia en la obesidad, u obesidad sarcopénica, también es un factor de riesgo independiente de aumento de la mortalidad y de complicaciones infecciosas y de estancia hospitalaria(196).

En el presente estudio, los pacientes sarcopénicos se distribuyen en 2 grupos de pacientes, los pacientes con IMC entre 18-25, y los pacientes con IMC mayor a 25. No se incluyeron pacientes con IMC menor de 18, por que no existen bajo peso en los pacientes de nuestra muestra.

Durante los primeros 3 meses postrasplante, no se identifican diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sarcopénicos con normopeso y los pacientes con obesidad sarcopénica. La ausencia de diferencia estadísticamente significativa a los 3 meses tiene su origen en la alta mortalidad en los pacientes sarcopénicos, que hace que los restantes, no establezcan relaciones significativas. Durante los 6 y los 12 meses postrasplante, las diferencias de mortalidad se hace significativa, con predominio de mortalidad de los pacientes con normopeso, que en la obesidad sarcopénica, pero estos últimos con mas patología cardiaca.

6.4. ANALISIS DE L3PMA COMO PRUEBA DIAGNOSTICA.

Una vez demostrada la importancia pretrasplante de la depleción de la masa muscular esquelética en el postrasplante inmediato, se hacen necesarios la búsqueda de métodos más sencillos para evaluar la sarcopenia sin necesidad de conocer de antemano los parámetros biométricos del paciente. La técnica de medición de la sarcopenia más evaluada, que es la técnica de referencia del presente estudio, es el L3SMI o el índice de musculatura esquelética medido a nivel de la 3 vértebra lumbar(206). Las técnicas de medición de la sarcopenia basadas en las medidas antropométricas no son útiles, siendo el Índice de masa corporal, un mal medidor de la presencia de sarcopenia(233); y de la misma manera, se descartan los medios de aproximación como la bioimpedanciometría o el aclaramiento de creatinina(192), proponemos como medida útil el L3PMA.

El L3PMA o Área del musculo psoas a nivel de la 3 vértebra lumbar, es un índice poco utilizado, pero que se ha propuesto en muchos estudios como medida alternativa. Si bien, la medida L3 SMI es mucho más precisa para medir la pérdida de masa muscular, su medición requiere de mayor precisión, un procesador de imágenes con capacidad de supresión grasa, y deben de conocerse de antemano los datos antropométricos del paciente para estandarizar los resultados(154,227). La medición del L3PMA únicamente requiere la medida de ambos posos, evitando la medida problemática de los músculos paraabdominales que en ocasiones puede ser compleja. Tal y como se muestra en la figura 16, las diferentes medidas L3PMA y L3SMI en distintos pacientes.

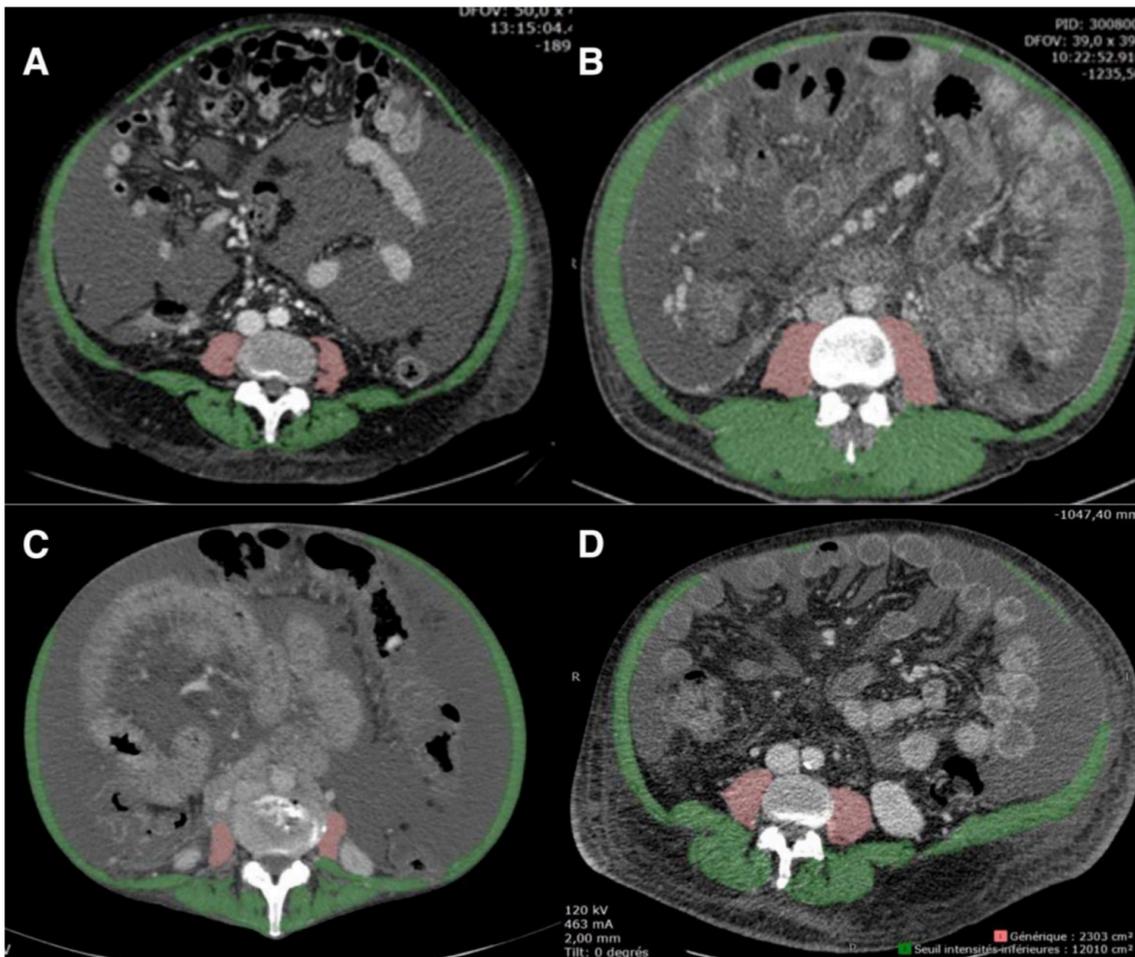


FIGURA 16: Medidas del musculo esquelético a nivel de la tercera vertebra lumbar. L3SMA en color rosa. L3PMI en color verde. En pacientes cirróticos sarcopénicos (A y C) y en pacientes no sarcopénicos (B y D). Imagen adaptada de Golse et al. (211)

Partiendo como definición de enfermedad sarcopénica, la obtenida según el análisis de L3SMI de nuestra muestra, evaluamos el L3PMA de forma global, evidenciando una sensibilidad del 63% y una especificidad del 86,1%. Específicamente se identifica un Valor predictivo positivo (VPP) de un 77,3% y un Valor predictivo negativo (VPN) de un 75,6%.

De esta manera, observamos que la especificidad del uso de L3PMA es del 86,1%, que según los estándares aceptados en la práctica clínica, se trata de una prueba muy buena para detectar pacientes que realmente padecen de la enfermedad. Esto tiene mucha implicación a nivel económico, ya que, si se diagnostica de sarcopenia, se deberían poner en marcha los mecanismos necesarios tanto nutricionales como de soporte físico, con un coste económico muy alto.

De la misma manera, de cara a un procedimiento tan importante como el trasplante hepático, que va a requerir un estado físico óptimo, en el que se vinculan, no solo factores económicos del procedimiento y la inmunosupresión, sino también, factores psicosociales como la necesidad del fallecimiento de un paciente para obtener un órgano; se hace necesaria que la prueba utilizada sea discriminante con la enfermedad.

Si analizamos los puntos de corte según el sexo, evidenciamos que los estándares utilizados de 380 mm² para mujeres y 800mm² para hombres, ampliamente utilizadas en los estudios sobre sarcopenia en población indoeuropea(205), son comparables con los obtenidos en nuestro estudio del área bajo la curva (AUC) en las curvas ROC.

En mujeres, el AUC de las curvas ROC evidenciaba que un valor por debajo de 421 mm² incluía al 94,6% de las pacientes sarcopénicas, por lo que podía ser un buen valor de corte para las mediciones de nuestra población, que no dista mucho del valor de referencia de 380 mm².

Analizando específicamente el AUC para los valores de L3PMA en hombres identificamos que un valor por debajo de 790 mm² identifica con una precisión del 76% a los pacientes sarcopénicos masculinos. Estos valores, comparados con los previamente establecidos, de 800 mm², no existe diferencia estadísticamente significativa, pero mejora la identificación de la sarcopenia en nuestra muestra.

6.5. FORTALEZAS y DEBILIDADES DEL ESTUDIO.

La principal fortaleza de este estudio radica en que se trata de la serie de pacientes consecutiva sometidos a trasplante hepático por hepatocarcinoma de cualquier etiología más amplia de las publicadas hasta ahora. De otras las otras series publicadas, la de Tandon et al, en 2012, de 142 pacientes era la más larga hasta ahora.

Esta serie también ofrece un seguimiento prolongado, de hasta 204 meses en el caso de mayor seguimiento. Sin embargo, se eligió la mortalidad a los 3, 6 y 12 meses como criterio de valoración primario, porque la mortalidad máxima influida por la sarcopenia se analizó principalmente en el primer año postoperatorio.

La distribución de los factores de riesgo pretrasplante se distribuyen de forma homogénea en las poblaciones de estudio, sarcopénicos y no sarcopénicos.

La utilización de la medida L3SMI para valoración de la sarcopenia en los pacientes con hepatocarcinoma, y que desde su último control radiológico, sin añadir un coste adicional, el propio radiólogo solo requiere un software volumétrico o de procesamiento de imágenes validado, para determinar la presencia de sarcopenia.

Aunque es necesario conocer los datos antropométricos de los pacientes para su cálculo, el estudio pretrasplante que se realiza incluyen estos datos.

Aunque el L3SMI, es el patrón de oro para la valoración de la sarcopenia, la búsqueda de medidores más sencillos, como el L3PMA que no necesita de datos antropométricos, permite una clasificación adecuada con una especificidad elevada del 86,1%, evitando la pérdida de los pacientes potencialmente enfermos., y seleccionado puntos de corte adecuados para nuestra población.

Hasta la fecha, la definición de sarcopenia en receptores de trasplante hepático por enfermedad hepática de cualquier clase sigue siendo imprecisa, basados principalmente en medidas más adaptadas para la clínica de la enfermedad hepática que para la valoración de la sarcopenia asociada. Cualquier aproximación al mejor conocimiento de la sarcopenia en la enfermedad hepática, y más en el trasplante hepático, es de gran interés.

Entre las principales limitaciones del estudio destaca que se trata de un estudio de diseño retrospectivo. Como bien se ha mencionado anteriormente la variabilidad de los métodos de medida, las diferencias de las poblaciones, la falta de estudios de envergadura, hacen que esa heterogeneidad sea difícil establecer comparaciones con otras poblaciones. Son necesarios estudios prospectivos para obtener una significación clínica más importante que permita realizar recomendaciones para el control de la sarcopenia. Además, la imposibilidad de correlacionar los datos obtenidos de sarcopenia en el trasplante hepático por

hepatocarcinoma, de los pacientes cirróticos sin hepatocarcinoma sometidos a trasplante hepático, no podemos determinar que influencia específica de la propia enfermedad hepática, de la del hepatocarcinoma en sí.

7.CONCLUSIONES

1. La presencia de sarcopenia en el pretrasplante tiene una influencia muy negativa en el postrasplante, aumentando hasta 9 veces el riesgo de mortalidad.
2. A partir del año postrasplante, con el funcionamiento del injerto y la reposición de la masa muscular, la mortalidad tiende a igualarse entre los dos grupos de pacientes.
3. La presencia de sarcopenia se asocia de forma independiente a un mayor tiempo de ventilación mecánica, de complicaciones infecciosas y un mayor número de reingresos en el postrasplante inmediato.
4. La utilización del Índice muscular esquelético a nivel de la tercera vértebra lumbar (L3SMI), es un buen medidor de la presencia de sarcopenia inmediato, sin añadir coste económico al proceso.
5. La utilización del Área del Psoas medida a nivel de la tercera vértebra lumbar (L3PMA), usando el L3SMI como patrón oro, es un buen medidor de la presencia de sarcopenia en nuestro medio.

6. El uso de indicadores pronóstico pretrasplante como el Child-Pugh, el MELD o el MELD-Na no son útiles en el postrasplante de los pacientes sarcopénicos.

7. La asociación de indicadores pronósticos pretrasplante como el MELD-NA y la sarcopenia mediante L3SMI, pueden ser un buen método para la evaluación del riesgo en pacientes en lista de espera, aunque son necesarios más estudios en este campo.

En conclusión, la sarcopenia es un factor independiente predictor de mortalidad en el trasplante hepático, más marcado en el trasplante hepático por hepatocarcinoma, no relacionándose con los índices pronóstico habituales de la enfermedad hepática e impactando de forma muy negativa el postoperatorio inmediato.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. 2018; URL disponible en: [http://www.easl.eu/medias/cpg/2018/Hepatocellular carcinoma/English-report.pdf](http://www.easl.eu/medias/cpg/2018/Hepatocellular%20carcinoma/English-report.pdf)
2. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, Sirlin CB, Abecassis M, Roberts LR, et al. AASLD GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA; URL disponible en: https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/Heimbach_et_al-2017-Hepatology.pdf
3. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Med Clin (Barc). 2016 Jun;146(11):511.e1-511.e22. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775316000634>
4. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. Gastroenterology. 2004 Nov 1;127(5):S35–50. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508504015938>
5. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. Hepatology. 2008 Jul 1;48(1):137–45. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.22312>
6. Varela M, Reig M, De La Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. Tratamiento del carcinoma hepatocelular en España. Análisis de 705 casos en 62 centros. 2009; URL disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0025775309015590.pdf?locale=es_ES
7. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012 Apr;56(4):908–43. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424438>
8. Instituto Nacional de Estadística. España en cifras 2017 [Internet]. URL disponible en: http://www.ine.es/prodyser/espaa_cifras/2017/index.html#18
9. Gonzalez Sanchez M del R. Resultados del trasplante hepático con injertos de donantes ancianos (>= 75 años). Análisis de una serie de 500 casos en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2003-2016. [Tesis doctoral] Universidad de Murcia; 2017. URL disponible en: <https://www.educacion.gob.es/teseo/mostrarSeleccion.do>
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>
11. Makarova-Rusher O V., Altekruse SF, McNeel TS, Ulahannan S, Duffy AG, Graubard BI, et al. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. Cancer. 2016 Jun 1;122(11):1757–65. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26998818>
12. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology. 2004 Nov [cited 2017 Dec 20];127(5 Suppl 1):S5–16. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15508102>

13. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Guías de Práctica Clínica de EASL–EORTC: Tratamiento del carcinoma hepatocelular. URL disponible en: http://www.easl.eu/medias/cpg/pdf_files/HCC_ES.pdf
14. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1118–27. URL disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1001683>
15. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):329–37. URL disponible en: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005>
16. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Liver Disease. *N Engl J Med*. 1993 Jun 24;328(25):1797–801. URL disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199306243282501>
17. Yang JD, Harmsen WS, Slettedahl SW, Chaiteerakij R, Enders FT, Therneau TM, et al. Factors That Affect Risk for Hepatocellular Carcinoma and Effects of Surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jul 1;9(7):617–623.e1. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356511003363>
18. Beasley RP, Lin C-C, Hwang L-Y, Chien C-S. HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND HEPATITIS B VIRUS. *Lancet*. 1981 Nov 21;318(8256):1129–33. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673681905857>
19. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA*. 2006 Jan 4;295(1):65. URL disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.295.1.65>
20. Chen C, Lee W, Yang H, Chang H, Jen C, Iloeje UH, et al. Changes in Serum Levels of HBV DNA and Alanine Aminotransferase Determine Risk for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2011 Oct 1;141(4):1240–1248.e2. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508511008158>
21. Lin TM, Chen CJ, Lu SN, Chang AS, Chang YC, Hsu ST, et al. Hepatitis B virus e antigen and primary hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 11(6):2063–5. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1663719>
22. Tseng T, Liu C, Yang H, Su T, Wang C, Chen C, et al. High Levels of Hepatitis B Surface Antigen Increase Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Low HBV Load. *Gastroenterology*. 2012 May 1;142(5):1140–1149.e3. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508512001722>
23. Villeneuve J-P, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M, et al. A Long-term Follow-up Study of Asymptomatic Surface Antigen-Positive Carriers in Montreal Hepatitis B. *Gastroenterology*. 1994;109:1000–5. URL disponible en: [http://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(94\)90760-9/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F](http://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(94)90760-9/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
24. SUNG JY, TSOI KKF, WONG VWS, LI KCT, CHAN HLY. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Nov;28(9):1067–77. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2008.03816.x>

25. Huang Y-T, Jen C-L, Yang H-I, Lee M-H, Su J, Lu S-N, et al. Lifetime Risk and Sex Difference of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Chronic Hepatitis B and C. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 20;29(27):3643–50. URL disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.36.2335>
26. Lindh M, Andersson AS, Gusdal A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus--large-scale analysis using a new genotyping method. *J Infect Dis*. 1997 Jun; 175(6):1285–93. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9180165>
27. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut*. 2000 Mar 1; 46(3):420–6. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673308>
28. Ji J, Sundquist K, Sundquist J. A Population-Based Study of Hepatitis D Virus as Potential Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2012 May 16; 104(10):790–2. URL disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djs168>
29. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma and Associated Risk Factors in Hepatitis C-Related Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2009 Jan 1; 136(1):138–48. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650850801679X>
30. Mahale P, Torres HA, Kramer JR, Hwang L-Y, Li R, Brown EL, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study. *Cancer*. 2017 Apr 1;123(7):1202–11. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.30559>
31. Hoshida Y, Villanueva A, Sangiovanni A, Sole M, Hur C, Andersson KL, et al. Prognostic Gene Expression Signature for Patients With Hepatitis C-Related Early-Stage Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 May 1;144(5):1024–30. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508513000784>
32. Maki A, Kono H, Gupta M, Asakawa M, Suzuki T, Matsuda M, et al. Predictive Power of Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Hepatitis C Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb 28; 14(3):1182–90. URL disponible en: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-006-9049-1>
33. Furutani T, Hino K, Okuda M, Gondo T, Nishina S, Kitase A, et al. Hepatic iron overload induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. *Gastroenterology*. 2006 Jun 1;130(7):2087–98. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16762631>
34. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: A meta-analysis. *J Hepatol [Internet]*. 2009 Jun 1; 50(6):1142–54. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827809001573>
35. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26; 308(24):2584. URL disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.144878>
36. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2016 Jul 1; 64(1):130–7. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.28535>

37. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017 Oct 1; 153(4):996–1005.e1. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28642197>
38. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol*. 2017 Dec 1; 67(6):1204–12. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802876>
39. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, et al. Hepatocellular carcinoma in Hiv-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *Aids*. 2004 Nov 1; 18(17):2285–93. URL disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=15577541>
40. Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: A U.S.–Canadian multicenter study. *J Hepatol*. 2007 Oct 1; 47(4):527–37. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827807003662>
41. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002 Jul 1; 123(1):134–40. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508502000732>
42. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobarai M, Taniai M, Torii N, Tokushige K, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2009 Jan 16; 44(S19):89–95. URL disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-008-2262-x>
43. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arai S, Imai Y, et al. Characteristics of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Who Develop Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 May 1; 9(5):428–33. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356511001145>
44. Walshe JM, Waldenström E, Sams V, Nordlinder H, Westermark K. Abdominal malignancies in patients with Wilson’s disease. *QJM*. 2003 Sep; 96(9):657–62. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12925721>
45. Pfeiffenberger J, Mogler C, Gotthardt DN, Schulze-Bergkamen H, Litwin T, Reuner U, et al. Hepatobiliary malignancies in Wilson disease. *Liver Int*. 2015 May 1; 35(5):1615–22. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.12727>
46. Van Meer S, de Man RA, van den Berg AP, Houwen RHJ, Linn FHH, van Oijen MGH, et al. No increased risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis due to Wilson disease during long-term follow-up. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar 1;30(3):535–9. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.12716>
47. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and Causes of Death in Cirrhotic and in Noncirrhotic Patients with Primary Hemochromatosis. *N Engl J Med*. 1985 Nov 14; 313(20):1256–62. URL disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198511143132004>
48. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver cancer*. 2014 Mar; 3(1):31–40. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24804175>
49. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 20; 168(7):818–900. URL disponible en:

<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.168.7.818>

50. Stewart MF. Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. *J Clin Pathol*. 2012 Nov 1; 65(11):976–80. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851509>
51. Stone WL, Adil A. Glycogen Storage Disease. StatPearls. StatPearls Publishing; 2017. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083788>
52. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Nov 16;103(22):1686–95. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22021666>
53. Mayans MV, Calvet X, Bruix J, Bruguera M, Costa J, Estève J, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in catalonia, spain. *Int J Cancer*. 1990 Sep 15; 46(3):378–81. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.2910460307>
54. Hassan M, Hwang L, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: Synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2002 Nov 1;36(5):1206–13. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2002.36780>
55. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002 Feb 15; 155(4):323–31. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11836196>
56. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 1; 36(1):83–93. URL disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.76.1155>
57. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh C-C, Lagiou P, Adami H-O, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2000 Feb 15; 85(4):498–502. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0215%2820000215%2985%3A4%3C498%3A%3AAID-IJC9%3E3.0.CO%3B2-F>
58. Tanaka K, Hirohata T, Takeshita S, Hirohata I, Koga S, Sugimachi K, et al. Hepatitis B Virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: A Case-Control study in Fukuoka, Japan. *Int J Cancer*. 1992 Jun 19;51(4):509–14. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.2910510402>
59. Chu Y-J, Yang H-I, Wu H-C, Liu J, Wang L-Y, Lu S-N, et al. Aflatoxin B₁ exposure increases the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15; 141(4):711–20. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.30782>
60. Unsal H, Yakicier C, Marçais C, Kew M, Volkman M, Zentgraf H, et al. Genetic heterogeneity of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jan 18; 91(2):822–6. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8290606>
61. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature*. 1991 Apr 4; 350(6317):429–31. URL disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/350429a0>
62. Ueno Y, Nagata S, Tsutsumi T, Hasegawa A, Watanabe MF, Park HD, et al. Detection of

- microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay. *Carcinogenesis*. 1996 Jun; 17(6):1317–21. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8681449>
63. YU S-Z. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995 Dec 1; 10(6):674–82. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1746.1995.tb01370.x>
 64. Luo J, Yang Y, Liu J, Lu K, Tang Z, Liu P, et al. Systematic review with meta-analysis: meat consumption and the risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May 1; 39(9):913–22. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12678>
 65. Liu Y, He Y, Li T, Xie L, Wang J, Qin X, et al. Risk of primary liver cancer associated with gallstones and cholecystectomy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(10):e109733. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25290940>
 66. Lupberger J, Zeisel MB, Xiao F, Thumann C, Fofana I, Zona L, et al. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nat Med*. 2011 May; 17(5):589–95. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21516087>
 67. Tsan Y-T, Lee C-H, Wang J-D, Chen P-C. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 20; 30(6):623–30. URL disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.36.0917>
 68. Tsan Y-T, Lee C-H, Ho W-C, Lin M-H, Wang J-D, Chen P-C. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 20 ;31(12):1514–21. URL disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.44.6831>
 69. Friedman GD, Achacoso N, Fireman B, Habel LA. Statins and Reduced Risk of Liver Cancer: Evidence for Confounding: Table 1. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Oct 5; 108(10):djw109. URL disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djw109>
 70. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, Kawafune T, Kubota M. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1994 Feb [cited 2018 Feb 7];89(2):184–8. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8304300>
 71. Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J*. 1971 Nov 13; 4(5784):408–11. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5124443>
 72. Bruix J, Castells A, Calvet X, Feu F, Bru C, Solé M, et al. Diarrhea as a presenting symptom of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 1990 Jun; 35(6):681–5. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2160881>
 73. Colagrande S, Inghilesi AL, Aburas S, Taliani GG, Nardi C, Marra F. Challenges of advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 14; 22(34):7645–59. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27678348>
 74. Lai CL, Ng RP, Lok AS. The diagnostic value of the ratio of serum gamma-glutamyl transpeptidase to alkaline phosphatase in alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 1982 Jan; 17(1):41–7. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6127789>
 75. Luo J-C, Hwang S-J, Wu J-C, Lai C-R, Li C-P, Chang F-Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology*. 49(47):1315–9. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12239934>

76. Eastman RC, Carson RE, Orloff DG, Cochran CS, Perdue JF, Rechler MM, et al. Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia. Assessment by a positron emission tomography. *J Clin Invest.* 1992 Jun ;89(6):1958–63. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1318326>
77. Kew MC, Fisher JW. Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1986 Dec 1; 58(11):2485–8. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142%2819861201%2958%3A11%3C2485%3A%3AAID-CNCR2820581122%3E3.0.CO%3B2-N>
78. Knill-Jones RP, Buckle RM, Parsons V, Calne RY, Williams R. Hypercalcemia and Increased Parathyroid-Hormone Activity in a Primary Hepatoma. *N Engl J Med [Internet].* 1970 Mar 26 [cited 2018 Feb 8];282(13):704–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197003262821302>
79. Steiner E, Velt P, Gutierrez O, Schwartz S, Chey W. Hepatocellular Carcinoma Presenting With Intractable Diarrhea. *Arch Surg.* 1986 Jul 1; 121(7):849. URL disponible en: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archsurg.1986.01400070119025>
80. Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol.* 1992 Mar; 26(3 Pt 2):371–83. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1307219>
81. Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong S-C, Yamashina K, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 21; 13(3):414–20. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17230611>
82. Yi J, Gwak G-Y, Sinn DH, Kim YJ, Kim HN, Choi MS, et al. Screening for extrahepatic metastases by additional staging modalities is required for hepatocellular carcinoma patients beyond modified UICC stage T1. *Hepatogastroenterology.* 60(122):328–32. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23241421>
83. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo L V, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut.* 2010 May 1; 59(5):638–44. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951909>
84. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology.* 2011 Mar 1; 53(3):1020–2. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.24199>
85. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, et al. The Impact of Vascular and Nonvascular Findings on the Noninvasive Diagnosis of Small Hepatocellular Carcinoma Based on the EASL and AASLD Criteria. *Am J Gastroenterol.* 2010 Mar 24; 105(3):599–609. URL disponible en: <http://www.nature.com/articles/ajg2009654>
86. Kim SE, Lee HC, Shim JH, Park HJ, Kim KM, Kim PN, et al. Noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma in hepatic masses; 2cm in a hepatitis B virus-endemic area. *Liver Int.* 2011 Nov 1; 31(10):1468–76. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1478-3231.2011.02529.x>
87. Liu X, Cheng Y, Sheng W, Lu H, Xu Y, Long Z, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: Analysis of 104 cases. *J Surg Oncol.* 2010 Sep 1; 102(3):249–55. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.21624>
88. Sterling RK, Wright EC, Morgan TR, Seeff LB, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Frequency of

- Elevated Hepatocellular Carcinoma (HCC) Biomarkers in Patients with Advanced Hepatitis C and the HALT-C Trial Group. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(1):64–74. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903319/pdf/nihms513284.pdf>
89. Wu JT. Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver diseases: a review. *Ann Clin Lab Sci*. 20(2):98–105. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1691611>
90. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, Borzio M, Bruno S, Ronchi G, et al. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. *Hepatology*. 1999 Jun 1;29(6):1704–7. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.510290604>
91. Soreide O, Czemiak A, Bradpiece H, Bloom S, Blumgart L. Characteristics of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A study of nine cases and a review of the literature. *Am J Surg*. 1986 Apr 1;151(4):518–23. URL disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002961086901170?via%3Dihub>
92. Borel F, Konstantinova P, Jansen PLM. Diagnostic and therapeutic potential of miRNA signatures in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Jun 1; 56(6):1371–83. URL disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827812000840?via%3Dihub>
93. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo K-J, Lee S-D, et al. Des-γ-Carboxy (Abnormal) Prothrombin as a Serum Marker of Primary Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 1984 May 31;310(22):1427–31. URL disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198405313102204>
94. Ishiguchi T, Shimamoto K, Fukatsu H, Yamakawa K, Ishigaki T. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Semin Surg Oncol*. 1996 May;12(3):164–9. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291098-2388%28199605%2912%3A3%3C164%3A%3AAID-SSU4%3E3.O.CO%3B2-5>
95. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aourousseau MH, Mal F, Meicler C, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1994 Jan; 20(1):65–71. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515408>
96. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Intern Med*. 2015 May 19; 162(10):697. URL disponible en: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M14-2509>
97. Lim JH, Choi D, Kim SH, Lee SJ, Lee WJ, Lim HK, et al. Detection of Hepatocellular Carcinoma: Value of Adding Delayed Phase Imaging to Dual-Phase Helical CT. *Am J Roentgenol*. 2002 Jul 23; 179(1):67–73. URL disponible en: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.179.1.1790067>
98. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttill RW, et al. CT and MRI Improve Detection of Hepatocellular Carcinoma, Compared With Ultrasound Alone, in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb 1; 9(2):161–7. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356510009456>
99. Kim H-D, Lim Y-S, Han S, An J, Kim G-A, Kim SY, et al. Evaluation of early-stage hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging with gadoxetic acid detects additional lesions and increases overall survival. *Gastroenterology*. 2015 Jun 1; 148(7):1371–82. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733098>
100. Lencioni R, Mascalchi M, Caramella D, Bartolozzi C. Small hepatocellular carcinoma: differentiation from adenomatous hyperplasia with color Doppler US and dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Abdom Imaging*. 21(1):41–8. URL disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8672971>
101. Singh P, Erickson RA, Mukhopadhyay P, Gopal S, Kiss A, Khan A, et al. EUS for detection of the hepatocellular carcinoma: results of a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2007 Aug 1;66(2):265–73. URL disponible en:
[http://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(06\)03171-3/abstract](http://www.giejournal.org/article/S0016-5107(06)03171-3/abstract)
 102. Trojan J, Schroeder O, Raedle J, Baum RP, Herrmann G, Jacobi V, et al. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1999 Nov 1;94(11):3314–9. URL disponible en:
<http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1572-0241.1999.01544.x>
 103. Dresel S, Kirsch CM, Tatsch K, Zchoval R, Hahn K, Goldenberg DM. Detection of hepatocellular carcinoma with a new alpha-fetoprotein antibody imaging kit. *J Clin Oncol.* 1997 Jul 21;15(7):2683–90. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215841>
 104. Schlageter M, Terracciano LM, D'Angelo S, Sorrentino P. Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 21;20(43):15955–64. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473149>
 105. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology.* 1992 Jul 1;16(1):132–7. URL disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1002/hep.1840160122>
 105. Bruix J, Reig M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2016 Apr 1;150(4):835–53. URL disponible en:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650851600007X>
 106. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Bric No J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin.* 2016;146(11):511–1. URL disponible en:
https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0025775316000634.pdf?locale=es_ES
 107. Kariyama K, Wakuta A, Nishimura M, Kishida M, Oonishi A, Ohyama A, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Oncology.* 2015;89 Suppl 2(Suppl. 2):19–26. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584032>
 108. Facciorusso A, Del Prete V, Antonino M, Crucinio N, Neve V, Di Leo A, et al. Post-recurrence survival in hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation. *Dig Liver Dis.* 2014 Nov 1;46(11):1014–9. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25085684>
 109. Sangro B, Salem R. Transarterial Chemoembolization and Radioembolization. *Semin Liver Dis.* 2014 Nov 4;34(04):435–43. URL disponible en:
<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1394142>
 110. Sacco R, Tapete G, Simonetti N, Sellitri R, Natali V, Melissari S, et al. Transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell carcinoma.* 2017;4:105–10. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28795053>
 111. Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG) KLCSG, National Cancer Center, Korea (NCC) NC,

- (NCC) K. 2014 Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol.* 2015;16(3):465–522. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25995680>
112. Sacco R, Antonucci M, Bresci G, Corti A, Giacomelli L, Mismas V, et al. Curative therapies for hepatocellular carcinoma: an update and perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016 Feb 14;16(2):169–75. URL disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737140.2016.1123625>
113. Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. *Stereotactic radiotherapy for liver cancer. BMC Cancer.* 2010 Sep 3;10:475. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813065>
114. Levi Sandri GB, Ettore GM, Giannelli V, Colasanti M, Sciuto R, Pizzi G, et al. Trans-arterial radio-embolization: a new chance for patients with hepatocellular cancer to access liver transplantation, a world review. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:98. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29264436>
115. Keating GM. Sorafenib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Target Oncol.* 2017 Apr 15;12(2):243–53. URL disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11523-017-0484-7>
116. Kudo M. Immuno-Oncology in Hepatocellular Carcinoma: 2017 Update. *Oncology.* 2017;93 Suppl 1(Suppl. 1):147–59. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29258079>
117. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg.* 15(2):270–85. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1851588>
119. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery.* 1991 Oct;110(4):726–34; discussion 734–5. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1656538>
120. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 1991 Sep;214(3):221–8; discussion 228–9. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1656903>
121. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 14;334(11):693–700. URL disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199603143341104>
122. Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell carcinoma.* 2016;3:41–53. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27785449>
123. Yao F, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001 Jun 1;33(6):1394–403. URL disponible en:

<http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2001.24563>

124. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Jan 1;10(1):35–43. URL disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204508702845?via%3Dihub>
125. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience at UCLA. *Ann Surg.* 2007 Sep;246(3):502-9; discussion 509-11. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17717454>
126. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):e11. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22047762>
127. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Results of Down-Staging in Patients Initially Outside the Milan Selection Criteria. *Am J Transplant.* 2008 Dec 1;8(12):2547–57. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2008.02409.x>
128. JANG JW, YOU CR, KIM CW, BAE SH, YOON SK, YOO YK, et al. Benefit of downsizing hepatocellular carcinoma in a liver transplant population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Feb 1;31(3):415–23. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2009.04167.x>
129. Barakat O, Wood RP, Ozaki CF, Ankoma-Sey V, Galati J, Skolkin M, et al. Morphologic features of advanced hepatocellular carcinoma as a predictor of downstaging and Liver Transplantation: An intention-to-treat analysis. *Liver Transplant.* 2010 Mar 1;16(3):NA-NA. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.21994>
130. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD, et al. Outcomes of Neoadjuvant Transarterial Chemoembolization to Downstage Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation. *Ann Surg.* 2008;248:617–25. URL disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=18936575>
131. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg.* 1998 Oct;228(4):479–90. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790338>
132. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):493. URL disponible en: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2016.5116>
133. Maggs JRL, Suddle AR, Aluvihare V, Heneghan MA. Systematic review: the role of liver transplantation in the management of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 May 1;35(10):1113–34. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2012.05072.x>
134. Roayaie S, Haim MB, Emre S, Fishbein TM, Sheiner PA, Miller CM, et al. Comparison of surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: a western experience. *Ann Surg Oncol.* 2000 Dec;7(10):764–70. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11129425>
135. Bozorgzadeh A, Orloff M, Abt P, Tsoulfas G, Younan D, Kashyap R, et al. Survival outcomes in

- liver transplantation for hepatocellular carcinoma, comparing impact of hepatitis C versus other etiology of cirrhosis. *Liver Transplant.* 2007 Jun 1;13(6):807–13. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.21054>
136. Philosophe B, Greig PD, Hemming AW, Cattral MS, Wanless I, Rasul I, et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma: resection or transplantation? *J Gastrointest Surg*;2(1):21–7. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9841964>
 137. Nagao Y, Nakasone K, Maeshiro T, Nishida N, Kimura K, Kawahigashi Y, et al. Successful Treatment of Oral Lichen Planus with Direct-Acting Antiviral Agents after Liver Transplantation for Hepatitis C Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Case Rep Gastroenterol.* 2017;11(3):701–10. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29430221>
 138. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, La Barba G, Bolondi L, Cavallari A, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Key role of immunosuppression. *Liver Transplant.* 2005 May 1;11(5):497–503. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.20391>
 139. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med.* 2002 Feb 1;8(2):128–35. URL disponible en: <http://www.nature.com/articles/nm0202-128>
 140. Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AMJ, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010 Apr 1;51(4):1237–43. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.23437>
 141. Thorat A, Jeng L-B, Yang H-R, Yeh C-C, Hsu S-C, Chen T-H, et al. Assessing the role of everolimus in reducing hepatocellular carcinoma recurrence after living donor liver transplantation for patients within the UCSF criteria: re-inventing the role of mammalian target of rapamycin inhibitors. *Ann Hepato-Biliary-Pancreatic Surg.* 2017 Nov;21(4):205. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29264583>
 142. Soderdahl G, Backman L, Isoniemi H, Cahlin C, Hockerstedt K, Broome U, et al. A prospective, randomized, multi-centre trial of systemic adjuvant chemotherapy versus no additional treatment in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int.* 2006 Apr 1;19(4):288–94. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1432-2277.2006.00279.x>
 143. Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: an update of the International Tumor Registry. *Liver Transpl.* 2002 Sep;8(9):736–48. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1053/jlts.2002.34879>
 144. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Benasco C, Rafecas A, Xiol X, et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: A comparative study. *Hepatology.* 1997 Jun 1;25(6):1485–9. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.510250629>
 145. Fabregat Prous, J Díaz Fernández CE al. *Registro Español de Trasplante Hepático.* 2017. p. 111. URL disponible en:

http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA RETH 2017_GENERAL.pdf

146. Pawlik TM, Abdalla EK, Vauthey J-N. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: need for a new patient selection strategy. *Ann Surg.* 2004 Nov;240(5):923-4; author reply 924-5. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492579>
147. Marsh JW, Dvorchik I, Subotin M, Balan V, Rakela J, Popechitelev EP, et al. The prediction of risk of recurrence and time to recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation: A pilot study. *Hepatology.* 1997 Aug;26(2):444-50. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9252157>
148. Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr.* 1989 Nov 1;50(5):1231-3. URL disponible en:
<https://academic.oup.com/ajcn/article/50/5/1231-1233/4695358>
149. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MAF. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr.* 2002 Aug 1;76(2):473-81. URL disponible en:
<https://academic.oup.com/ajcn/article/76/2/473/4689531>
150. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging.*;12(7):433-50. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615225>
151. OMS | ¿Qué es la malnutrición?. WHO. World Health Organization; 2017. URL disponible en:
<http://www.who.int/features/qa/malnutrition/es/>
152. Sánchez Juan CJ, Real Collado JT. Malnutrición. Concepto, clasificación, etiopatogenia. Principales síndromes. Valoración clínica. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2002 Jan 1;8(87):4669-74. URL disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541202708688>
153. Del Fabbro E, Hui D, Dalal S, Dev R, Nooruddin ZI, Noorhuddin Z, et al. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *J Palliat Med.* 2011 Sep;14(9):1004-8. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21793729>
154. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul;39(4):412-23. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392703>
155. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: Alternative Definitions and Associations with Lower Extremity Function. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Nov 1;51(11):1602-9. URL disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1046/j.1532-5415.2003.51534.x>
156. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal Muscle Cutpoints Associated with Elevated Physical Disability Risk in Older Men and Women. *Am J Epidemiol.* 2004 Feb 15;159(4):413-21. URL disponible en:
<https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwh058>
157. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56. URL

disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253156>

158. Janssen I. Influence of Sarcopenia on the Development of Physical Disability: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2006 Jan 1;54(1):56–62. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2005.00540.x>
159. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The Healthcare Costs of Sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc.* 2004 Jan 1;52(1):80–5. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2004.52014.x>
160. Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc.* 2015 Nov 27;74(04):405–12. URL disponible en: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S002966511500169X
161. Batsis JA, Mackenzie TA, Barre LK, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Sarcopenia, sarcopenic obesity and mortality in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Sep 25;68(9):1001–7. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24961545>
162. Batsis JA, Mackenzie TA, Jones JD, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Sarcopenia, sarcopenic obesity and inflammation: Results from the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Nutr.* 2016 Dec;35(6):1472–83. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091774>
163. Melov S, Tarnopolsky MA, Beckman K, Felkey K, Hubbard A. Resistance exercise reverses aging in human skeletal muscle. *PLoS One.* 2007 May 23;2(5):e465. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17520024>
164. Balagopal P, Schimke JC, Ades P, Adey D, Nair KS. Age effect on transcript levels and synthesis rate of muscle MHC and response to resistance exercise. *Am J Physiol Metab.* 2001 Feb;280(2):E203–8. URL disponible en: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.2001.280.2.E203>
165. López-Lluch G, Irueta PM, Navas P, de Cabo R. Mitochondrial biogenesis and healthy aging. *Exp Gerontol.* 2008 Sep;43(9):813–9. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18662766>
166. GREIWE JS, CHENG B, RUBIN DC, YARASHESKI KE, SEMENKOVICH CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor α in frail elderly humans. *FASEB J.* 2001 Feb 1;15(2):475–82. URL disponible en: <http://www.fasebj.org/doi/10.1096/fj.00-0274com>
167. Léger B, Derave W, De Bock K, Hespel P, Russell AP. Human Sarcopenia Reveals an Increase in SOCS-3 and Myostatin and a Reduced Efficiency of Akt Phosphorylation. *Rejuvenation Res.* 2008 Feb;11(1):163–175B. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18240972>
168. Musarò A, McCullagh K, Paul A, Houghton L, Dobrowolny G, Molinaro M, et al. Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet.* 2001 Feb 1;27(2):195–200. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11175789>
169. LECKER SH, JAGOE RT, GILBERT A, GOMES M, BARACOS V, BAILEY J, et al. Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. *FASEB J.*

- 2004 Jan;18(1):39–51. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14718385>
170. Chien M-Y, Huang T-Y, Wu Y-T. Prevalence of Sarcopenia Estimated Using a Bioelectrical Impedance Analysis Prediction Equation in Community-Dwelling Elderly People in Taiwan. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Sep 1;56(9):1710–5. URL disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2008.01854.x>
171. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol.* 2000 Aug;89(2):465–71. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926627>
172. Wielopolski L, Ramirez LM, Gallagher D, Sarkar SR, Zhu F, Kaysen GA, et al. Measuring partial body potassium in the arm versus total body potassium. *J Appl Physiol.* 2006 Sep; 101(3):945–9. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741259>
173. Montano–Loza AJ, Meza–Junco J, Prado CMM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Feb 1;10(2):166–173.e1. URL disponible en:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356511009165>
174. Kim G, Kang SH, Kim Y, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. URL disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655454/pdf/pone.0186990.pdf>
175. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NEP, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2010 Jul 1;11(6):391–6. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20627179>
176. Aibar-Almazán A, Martínez-Amat A, Cruz-Díaz D, Jiménez-García JD, Achalandabaso A, Sánchez-Montesinos I, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity in Spanish community-dwelling middle-aged and older women: Association with balance confidence, fear of falling and fall risk. 2017; URL disponible en:
[http://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(17\)30780-6/pdf](http://www.maturitas.org/article/S0378-5122(17)30780-6/pdf)
177. Mojet J, Heidema J, Christ-Hazelhof E. Taste Perception with Age: Generic or Specific Losses in Supra-threshold Intensities of Five Taste Qualities? *Chem Senses.* 2003 Jun 1;28(5):397–413. URL disponible en:
<https://academic.oup.com/chemse/article-lookup/doi/10.1093/chemse/28.5.397>
178. Sahyoun NR, Serdula MK, Galuska DA, Zhang XL, Pamuk ER. The epidemiology of recent involuntary weight loss in the United States population. *J Nutr Health Aging.* 2004;8(6):510–7. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15543425>
179. Gerstein DE, Woodward-Lopez G, Evans AE, Kelsey K, Drewnowski A. Clarifying concepts about macronutrients' effects on satiation and satiety. *J Am Diet Assoc.* 2004 Jul 1;104(7):1151–3. URL disponible en:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002822304005723>
180. Stokely SL, Peladeau-Pigeon M, Leigh C, Molfenter SM, Steele CM. The Relationship Between Pharyngeal Constriction and Post-swallow Residue. *Dysphagia.* 2015 Jun;30(3):349–56. URL disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25920993>
181. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 28; 20(40):14686–95. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356031>
 182. Campbell WW. Synergistic use of higher-protein diets or nutritional supplements with resistance training to counter sarcopenia. *Nutr Rev.* 2007 Sep;65(9):416–22. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17958209>
 183. Flakoll P, Sharp R, Baier S, Levenhagen D, Carr C, Nissen S. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition.* 2004 May 1; 20(5):445–51. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15105032>
 184. Ordóñez FM, Ordóñez M, Medrano C, Elvar H, Gonzalez M, Becerro M, et al. ENTRENAMIENTO DE LA FUERZA Y SARCOPENIA. EVIDENCIAS ACTUALES SARCOPENIA AND RESISTANCE TRAINING: ACTUAL EVIDENCE. *J Sport Heal Res J Sport Heal Res ISSN J Sport Heal Res.* 2013;5(51):7–24. URL disponible en:
<http://www.journalshr.com/papers/Vol 5 N 1/V05 1 1.pdf>
 185. Wakabayashi H, Sakuma K. Comprehensive Approach to Sarcopenia Treatment. *Curr Clin Pharmacol.* 2014 Apr; 9(2):171–80. URL disponible en:
<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1574-8847&volume=9&issue=2&spage=171>
 186. Wagatsuma A, Sakuma K. Vitamin D Signaling in Myogenesis: Potential for Treatment of Sarcopenia. *Biomed Res Int [Internet].* 2014 [cited 2018 Feb 21];2014:1–13. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25197630>
 187. Aceves-Martins M. Cuidado nutricional de pacientes con cirrosis hepática. *Nutr Hosp.* 2014; 29(2):246–58. URL disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112014000200003
 188. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Cronic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med.* 1984 Feb;76(2):211–22. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6421159>
 189. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Riggio O. Malnutrition is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery. *Nutrition.* 18(11–12):978–86. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431721>
 190. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M, et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr.* 1999 Jun;69(6):1194–201. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10357739>
 191. O'Brien A, Williams R. Nutrition in End-Stage Liver Disease: Principles and Practice. *Gastroenterology.* 2008 May;134(6):1729–40. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471550>
 192. Campillo B, Richardet J-P, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition.* 2003 Jun;19(6):515–21. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781851>

193. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JXQ, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015 Jul 16;6(7):e102. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181291>
194. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: Its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transplant*. 2012 Oct;18(10):1209–16. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740290>
195. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *Hepatology*. 1996 May; 23(5):1041–6. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8621131>
196. Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Yoshikawa K, Terasaka E, et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis. *Intern Med*. 2016;55:863–70. URL disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/55/8/55_55.5676/pdf-char/en
197. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24; 348(17):1625–38. URL disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa021423>
198. Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Nakagawa H, et al. Visceral fat accumulation is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in patients with suspected NASH. *Gut*. 2009 Jun 1; 58(6):839–44. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174415>
199. Ahima RS, Lazar MA. Physiology. The health risk of obesity—better metrics imperative. *Science*. 2013 Aug 23; 341(6148):856–8. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970691>
200. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2015 Jul 1; 63(1):131–40. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724366>
201. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are There Better Guidelines for Allocation in Liver Transplantation? *Ann Surg*. 2011 Nov;254(5):745–54. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042468>
202. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and Mechanisms of Malnutrition in Patients With Advanced Liver Disease, and Nutrition Management Strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb;10(2):117–25. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893127>
203. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Eghtesad B, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: a prospective evaluation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun; 29(6):1250–7. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24443785>
204. Jeon JY, Wang H-J, Ock SY, Xu W, Lee J-D, Lee JH, et al. Newly Developed Sarcopenia as a Prognostic Factor for Survival in Patients who Underwent Liver Transplantation. *Villa E, editor. PLoS One*. 2015 Nov 30;10(11):e0143966. URL disponible en:

<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0143966>

205. van Vugt JLA, Levolger S, de Bruin RWF, van Rosmalen J, Metselaar HJ, IJzermans JNM. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2016 Aug;16(8):2277–92. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26813115>
206. Tandon P, Mourtzakis M, Low G, Zenith L, Ney M, Carbonneau M, et al. Comparing the Variability Between Measurements for Sarcopenia Using Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography Imaging. *Am J Transplant.* 2016 Sep;16(9):2766–7. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27093434>
207. Masuda T, Shirabe K, Ikegami T, Harimoto N, Yoshizumi T, Soejima Y, et al. Sarcopenia is a prognostic factor in living donor liver transplantation. *Liver Transplant.* 2014 Apr;20(4):401–7. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357065>
208. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and Mortality after Liver Transplantation. *J Am Coll Surg.* 2010 Aug;211(2):271–8. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20670867>
209. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol.* 2014 Jun; 60(6):1151–7. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24607622>
210. Cruz RJ, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, Fontes P, et al. Objective Radiologic Assessment of Body Composition in Patients with End-Stage Liver Disease. *Transplant J.* 2013 Feb 27; 95(4):617–22. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348896>
211. Golse N, Bucur PO, Ciacio O, Pittau G, Sa Cunha A, Adam R, et al. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2017 Feb; 23(2):143–54. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.24671>
212. Pagano D, Barbieri L, Seidita A, Gruttadauria S. Importance of sarcopenia parameter changes after living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2017 Jun;6(3):193–5. URL disponible en: <http://hbsn.amegroups.com/article/view/14574/15284>
213. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Feb;8(1):113–21. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27239424>
214. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008 Jul 1; 9(7):629–35. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539529>
215. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl.* 2012 Oct; 18(10):1209–16. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.23495>

216. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 feb; 8(1):113–21. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcsm.12095>
217. Begini P, Gigante E, Antonelli G, Carbonetti F, Iannicelli E, Anania G, et al. Sarcopenia predicts reduced survival in patients with hepatocellular carcinoma at first diagnosis. *Ann Hepatol*. 2017 Jan 1;16(1):107–14. URL disponible en: <http://948.indexcopernicus.com/abstracted.php?level=5&ICID=1226821>
218. Voron T, Tselikas L, Pietrasz D, Pigneur F, Laurent A, Compagnon P, et al. Sarcopenia Impacts on Short- and Long-term Results of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. 2015 Jun; 261(6):1173–83. URL disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-201506000-00023>
219. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, Yagi S, et al. Impact of Skeletal Muscle Mass Index, Intramuscular Adipose Tissue Content, and Visceral to Subcutaneous Adipose Tissue Area Ratio on Early Mortality of Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation*. 2017 May;101(3):565–74. URL disponible en: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00007890-201703000-00022>
220. Kobayashi A, Kaido T, Hamaguchi Y, Okumura S, Taura K, Hatano E, et al. Impact of postoperative changes in sarcopenic factors on outcomes after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016 Jan; 23(1):57–64. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jhbp.302>
221. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2015 Jul; 63(1):131–40. URL disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827815001415>
222. Harimoto N, Yoshizumi T, Shimokawa M, Sakata K, Kimura K, Itoh S, et al. Sarcopenia is a poor prognostic factor following hepatic resection in patients aged 70 years and older with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2016 Nov; 46(12):1247–55. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/hepr.12674>
223. Levolger S, van Vledder MG, Muslem R, Koek M, Niessen WJ, de Man RA, et al. Sarcopenia impairs survival in patients with potentially curable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2015 Aug; 112(2):208–13. URL disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.23976>
224. Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex Scores in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct; 94(42):e1795. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26496312>
225. Blasi Ibáñez A, Gómez Gutiérrez M, et al. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD PROTOCOLO NACIONAL DE DONACIÓN Y TRASPLANTE HEPÁTICO EN DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA GRUPO DE TRABAJO Organización Nacional de Trasplantes TABLA DE CONTENIDOS. 2015; URL disponible en: [http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/PROTOCOLO_NACIONAL_DE_DONACIÓN_Y TRASPLANTE HEPÁTICO EN DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA_Agosto_2015_FINAL.pdf](http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/PROTOCOLO_NACIONAL_DE_DONACIÓN_Y TRASPLANTE_HEPÁTICO_EN_DONACIÓN_EN_ASISTOLIA_CONTROLADA_Agosto_2015_FINAL.pdf)
226. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and Mortality

- after Liver Transplantation. *J Am Coll Surg*. 2010 Aug ;211(2):271–8. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20670867>
227. Kim G, Kang SH, Kim Y, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655454/pdf/pone.0186990.pdf>
228. Izumi T, Watanabe J, Tohyama T, Takada Y. Impact of psoas muscle index on short-term outcome after living donor liver transplantation. *Turk J Gastroenterol*. 2016 Jul 22; 27(4):382–8. URL disponible en: <http://www.turkjgastroenterol.org/sayilar/293/buyuk/382-8y.pdf>
229. Valero V, Amini N, Spolverato G, Weiss MJ, Hirose K, Dagher NN, et al. Sarcopenia Adversely Impacts Postoperative Complications Following Resection or Transplantation in Patients with Primary Liver Tumors. *J Gastrointest Surg*. 2015 Feb 12;19(2):272–81. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389056>
230. Gómez Peire FI, Abdo Cuza AI, Castellanos Gutiérrez III R, Espinosa Martín NI, Leal Alpizar GI, Díaz Piloto G V. Complicaciones respiratorias en pacientes con trasplante hepático Pulmonary complications in patients with liver transplant. *Invest Medicoquir*. 2015;7(2):212–25. URL disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cm-q-2015/cm-q-2015152d.pdf>
231. Kallwitz ER. Sarcopenia and liver transplant: The relevance of too little muscle mass. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 21;21(39):10982–93. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26494955>
232. Iritani S, Imai K, Takai K, Hanai T, Ideta T, Miyazaki T, et al. Skeletal muscle depletion is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2015 Mar 10; 50(3):323–32. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24817668>
233. Hammad A, Kaido T, Hamaguchi Y, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, et al. Impact of sarcopenic overweight on the outcomes after living donor liver transplantation. *HepatoBiliary Surg Nutr*. 2017 Dec; 6(6):367–78. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29312971>
234. Chae MS, Moon KU, Jung J-Y, Choi HJ, Chung HS, Park CS, et al. Perioperative loss of psoas muscle is associated with patient survival in living donor liver transplantation. *Liver Transplant*. 2018 May; 24(5):623–33. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29365358>
235. Kim YR, Park S, Han S, Ahn JH, Kim S, Sinn DH, et al. Sarcopenia as a predictor of post-transplant tumor recurrence after living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. *Sci Rep*. 2018 Dec 8; 8(1):7157. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29740069>
236. Giusto M, Lattanzi B, Di Gregorio V, Giannelli V, Lucidi C. Changes in nutritional status after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 21; 20(31):10682. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25152572>
237. Lodewick TM, Roeth AAJ, Olde Damink SWM, Alizai PH, van Dam RM, Gassler N, et al. Sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity: effects on liver function and volume in patients scheduled for major liver resection. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015 Jun; 6(2):155–63. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26136191>

238. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, Yagi S, et al. Impact of Skeletal Muscle Mass Index, Intramuscular Adipose Tissue Content, and Visceral to Subcutaneous Adipose Tissue Area Ratio on Early Mortality of Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation*. 2017 Mar; 101(3):565–74. URL disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27926595>
239. Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ogura Y, Hata K, Ito T, et al. Impact of Sarcopenia on Survival in Patients Undergoing Living Donor Liver Transplantation. 2013;1549–56. URL disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23601159>