

Pérdida de Masa Muscular en Pacientes Cirróticos

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo
**Skeletal Muscle Volume Loss among Liver Cirrhosis Patients
Receiving Levocarnitine Predicts Poor Prognosis**

de
Fujita M, Abe K, Ohira H y colaboradores

integrantes de
Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japón

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por
Medicine (Baltimore)
98(28):1-7, Jul 2019



La administración de levocarnitina en pacientes con cirrosis hepática disminuye la pérdida de masa muscular y mejora el pronóstico en cuanto a la supervivencia global.

Introducción y objetivos

La pérdida de masa muscular esquelética con disminución de la fuerza muscular se denomina sarcopenia. Los pacientes con cirrosis hepática presentan sarcopenia progresiva, a un ritmo correlacionado con la gravedad de la enfermedad. La sarcopenia tiene un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes con cirrosis o con carcinoma hepatocelular.

La L-carnitina (levocarnitina), una amina cuaternaria con funciones metabólicas y nutricionales en el ser humano, es la encargada de transportar los ácidos grasos de cadena larga desde el citosol a la matriz mitocondrial, donde son sometidos a betaoxidación. El 75% de la levocarnitina es incorporada a partir de los alimentos (carne, pescado, leche) y el 25% es sintetizada en el riñón y en el hígado. La mayor parte del compuesto se encuentra en el músculo esquelético.

La deficiencia de levocarnitina puede ser primaria (metabolopatías) o secundaria (síndrome de Fanconi, diálisis, cirrosis hepática, edad avanzada). La administración de levocarnitina es efectiva para prevenir la sarcopenia en ancianos, y algunas investigaciones han reportado su efectividad en la cirrosis hepática. El objetivo de este estudio fue investigar el impacto de la administración de levocarnitina sobre la masa muscular y sobre la supervivencia de pacientes con cirrosis hepática.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo que analizó 70 pacientes con cirrosis hepática, asistidos entre 2012 y 2019 en el Hospital Universitario de Fukushima, Japón. Los motivos de indicación de la levocarnitina incluyeron encefalopatía hepática, hiperamonemia, calambres musculares y fatiga. La administración del compuesto fue suspendida por falta de efectos positivos, por agravamiento clínico o por decisión del paciente. El protocolo fue aprobado por el comité institucional de ética.

El diagnóstico de cirrosis hepática fue hecho por exámenes de laboratorio, tomografía computarizada (TC), resonancia

magnética (RM), ecografía y biopsia hepática. Todos los pacientes tuvieron TC antes y después del inicio de la medicación con levocarnitina. Para el diagnóstico de sarcopenia en enfermedades hepáticas se utilizaron los criterios de la Sociedad Japonesa de Hepatología (fuerza de prensión, índice de masa muscular esquelética [SMI] en los 4 miembros por impedancia bioeléctrica).

Las variables continuas se expresaron como medianas y rangos. Los grupos se compararon con la prueba de chi al cuadrado, con la prueba exacta de Fisher (variables categóricas) y con la prueba de la *U* de Mann-Whitney (variables continuas). La supervivencia se evaluó con análisis de Kaplan-Meier y con la prueba de orden logarítmico. Para los factores de riesgo se utilizaron el análisis de riesgo instantáneo de Cox y el análisis de regresión logística; los resultados se informaron como *hazard ratio* (HR) con intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Todas las pruebas fueron bilaterales; un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

Resultados

De los 70 pacientes iniciales, 19 fueron excluidos por no contar con los estudios de imágenes pretratamiento y postratamiento. El análisis fue hecho sobre 51 pacientes. La mediana de edad fue de 64 años (rango: 37 años a 83 años); el 50.9% de los pacientes eran hombres. La mediana del tiempo de observación fue de 23.5 meses (rango: 1.0 a 85.6 meses). El 39.2% de los pacientes tenía carcinoma hepatocelular y el 27.5% encefalopatía; solo 2 participantes presentaban función hepática normal. La dosis diaria de levocarnitina (mediana) fue de 1500 mg (rango: 600 mg a 2250 mg) y se administró por una mediana de 12.4 meses (rango: 0.5 a 85.6 meses). Once pacientes (21.6%) suspendieron la administración de levocarnitina; 19 sujetos (37.3%) fallecieron durante el seguimiento.

Los valores pretratamiento de amonio fueron de 87 mg/dl (rango: 13 mg/dl a 287 mg/dl) y los valores postratamiento, 62 mg/dl (rango: 16 mg/dl a 81 mg/dl); la diferencia fue

significativa ($p = 0.001$). La diferencia fue también significativa cuando se consideraron los pacientes sin carcinoma hepatocelular. La regresión logística no identificó factores significativos que afectaran el cambio en los valores de amonio.

El 64.7% de los pacientes (33/51) se consideraron como de masa muscular escasa; el subgrupo estuvo conformado principalmente por hombres. El índice de masa corporal (IMC) fue significativamente menor en los pacientes con masa muscular escasa ($p = 0.043$). No se registró diferencia significativa en la supervivencia global entre los participantes con masa muscular escasa y aquellos con masa muscular normal ($p = 0.56$).

El análisis multivariado mostró que el tiempo de administración de la levocarnitina (HR = 0.956, IC 95%: 0.921 a 0.993; $p = 0.021$) y la variación mensual de la masa muscular (HR = 0.007, IC 95%: 0.0002 a 0.221; $p = 0.005$) se asociaron significativamente con la mortalidad global. Los pacientes con atrofia muscular grave tuvieron un pronóstico significativamente peor en comparación con aquellos con atrofia muscular leve. El período de administración de la levocarnitina se correlacionó con la variación mensual de la masa muscular y con la supervivencia local.

Discusión y conclusiones

La sarcopenia se asocia con aumento de la mortalidad en pacientes con cirrosis hepática o con carcinoma hepatocelular, independientemente del grado de disfunción hepática. La velocidad de progreso de la pérdida de masa muscular es un factor pronóstico significativo de supervivencia global.

Los cambios en la masa muscular constituyen también un factor pronóstico de supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular sometidos a tratamientos no curativos, como el sorafenib y la quimioembolización transarterial.

La levocarnitina se indica para el tratamiento de varias manifestaciones de la cirrosis hepática, como calambres musculares, anorexia, fatiga y encefalopatía por hiperamonemia. Se ha reportado que el tratamiento con levocarnitina (1800 mg/día) por períodos de entre 8 semanas y 12 semanas mejora los síntomas y reduce la hiperamonemia en pacientes con cirrosis hepática.

En este estudio se corroboró la mejoría de la hiperamonemia con la administración de levocarnitina. La hiperamonemia causa elevación de la miostatina, lo que suprime la síntesis muscular. Sin embargo, el estudio no demostró cambios en la masa muscular con la reducción del amonio. El efecto de la levocarnitina sobre la masa muscular parece independiente de su efecto sobre el amonio. La inflamación y las especies reactivas del oxígeno causan también pérdida muscular; se ha informado que la levocarnitina tiene un impacto positivo sobre el estrés oxidativo y se especula que este puede ser el mecanismo involucrado en sus efectos beneficiosos.

Esta investigación halló, además, que los cambios de volumen de la masa muscular y la administración de levocarnitina se asocian con la supervivencia global de los pacientes con cirrosis hepática. Los resultados sugieren que la administración de levocarnitina por períodos prolongados podría prevenir la sarcopenia y mejorar la supervivencia global.

Los autores mencionan algunas limitaciones del estudio: (i) diseño retrospectivo en centro único; (ii) tamaño muestral pequeño; (iii) no se midió la fuerza muscular en todos los pacientes; (iv) la técnica de medición de la masa muscular puede dar resultados erróneos.

En conclusión, la pérdida progresiva de masa muscular es un factor predictivo importante del pronóstico en pacientes con cirrosis hepática. La administración de levocarnitina disminuye la pérdida de masa muscular y mejora el pronóstico en cuanto a la supervivencia global.