

SARCOPENIA Y FRAGILIDAD EN CIRROSIS HEPÁTICA



HOSPITAL UNIVERSITARIO
PUERTA DE HIERRO
UNIDAD DE HEPATOLOGÍA



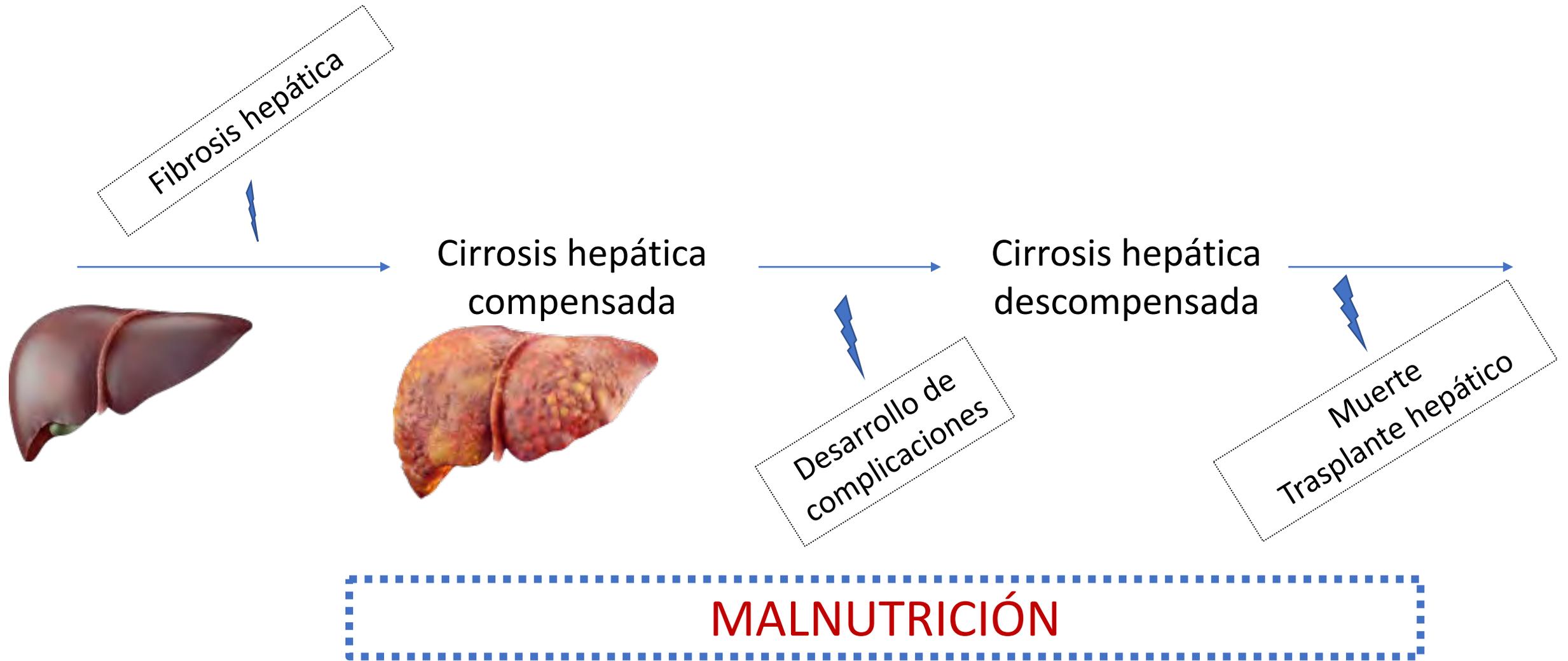
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA
PUERTA DE HIERRO - SEGOVIA DE ARANA
SaludMadrid Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda



Hospital Universitario
Puerta de Hierro
Majadahonda

Prof Jose Luis Calleja

Introducción: historia natural



Definiciones

Disminución de la masa y función muscular

Sarcopenia

Déficit de
Micronutrientes

Adipopenia

MALNUTRICIÓN

Mioesteatosis

Grasa
visceral/Grasa
subcutánea

Fragilidad

Es un término multidimensional que representa la manifestación final de los trastornos de múltiples sistemas fisiológicos que conducen a una disminución de la reserva fisiológica y una mayor vulnerabilidad a efectos adversos (pe. mortalidad). Los principales componentes de la fragilidad son la **sarcopenia** y el **deterioro físico**.

Comorbidities

Prevalencia

MALNUTRICIÓN

20% en cirrosis hepática compensada

60% en cirrosis hepática descompensada (65-90%)

Sarcopenia

45% (prueba de imagen)

Obesidad sarcopénica

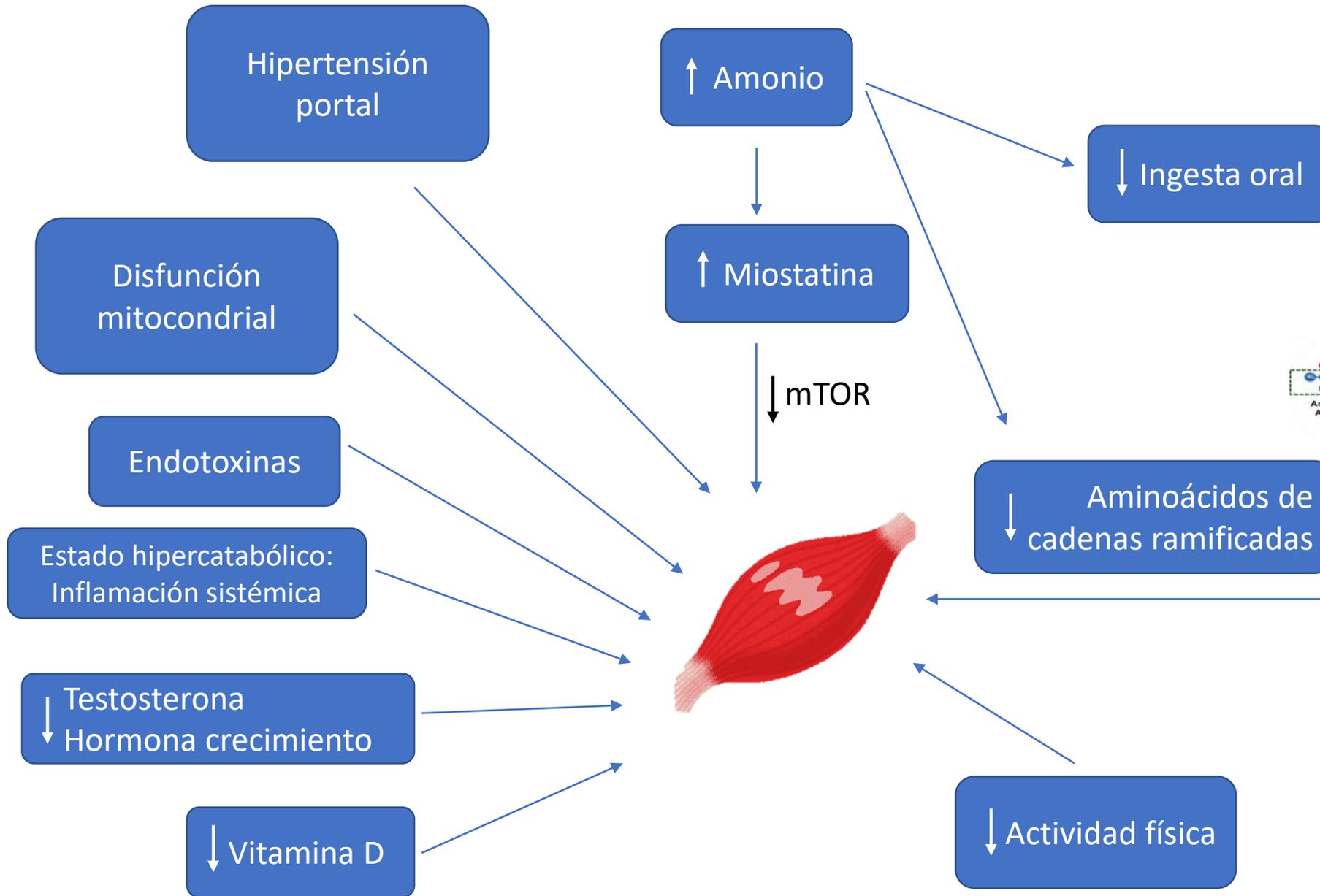
30-42% en los pacientes obesos con cirrosis hepática

Fragilidad

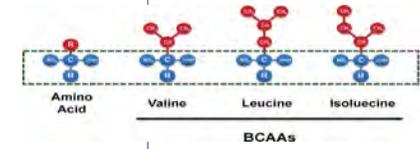
18-43%

Sarcopenia: fisiopatología

Cheung K y col. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2012
 Dejong CH y col. *J Nutr* 2007
 Michitaka K y col. *Hepatology research* 2010
 Kawaguchi y col. *Hepatology* 2011
 Dasarathy S y col. *Curr Opin Gastroenterol* 2016

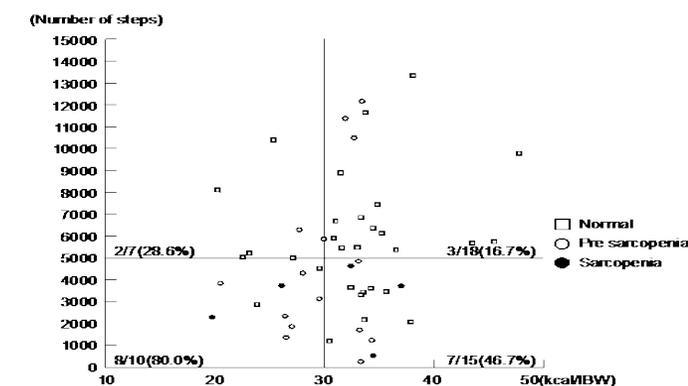


- Saciedad precoz, nauseas (ascitis)
- Anorexia, restricciones dietéticas
- Disgeusia (def. zinc)
- Pobre palatabilidad comidas

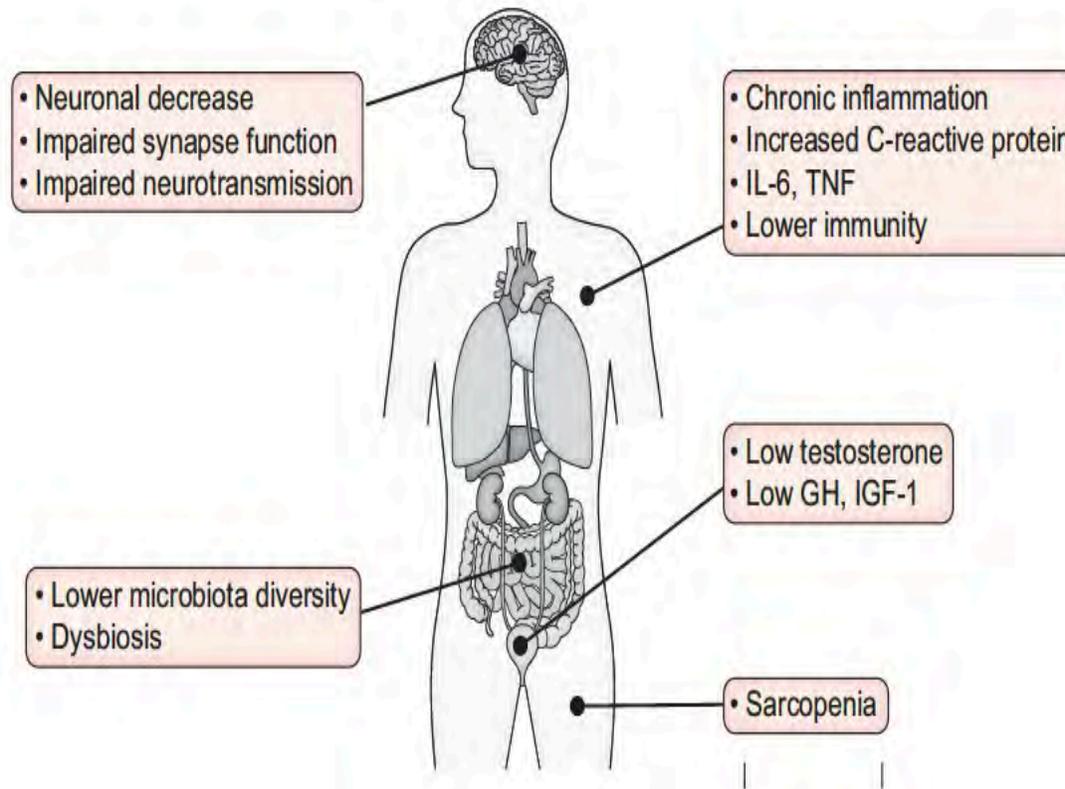


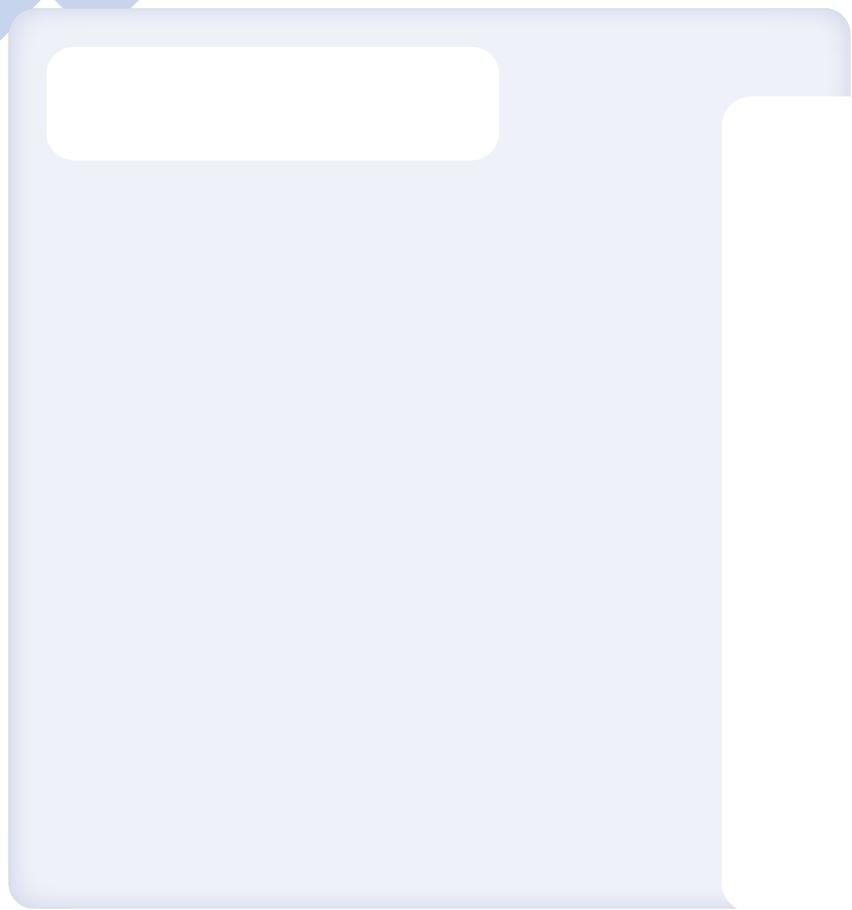
Aminoácidos aromáticos

Aminoácidos cadenas ramificadas



Fisiopatología de la fragilidad





Sarcopenia: diagnóstico

• Antropometría



Medidas	Altura, peso, circunferencia y pliegues cutáneos
Fortalezas	No-invasivo, fácil de usar, bajo coste.
Limitaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Operador experimentado para minimizar variabilidad intra/inter-observador. • Estimación indirecta de los compartimentos corporales. • Asume que la distribución de la grasa subcutánea es homogénea para estimar el porcentaje de grasa corporal. • Inadecuado si existe ascitis y/o edema.

• DEXA

• Bioimpedanciometría

- Propiedades conductivas de los tejidos corporales
- Tejido adiposo (% grasa corporal total, grasa visceral)
- Ángulo de fase= $\text{arc-tangent } X_c/R \times 180^\circ/\pi$

Malnutrición

Refleja la integridad de las membranas celulares y la distribución celular del agua

No se afecta por sobrecarga de líquidos

Diferentes puntos de corte:

Diagnóstico de malnutrición

Valor pronóstico para mortalidad

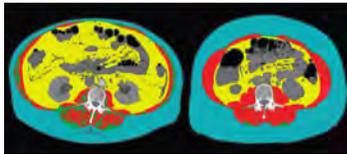
• Ecografía

Sarcopenia: diagnóstico

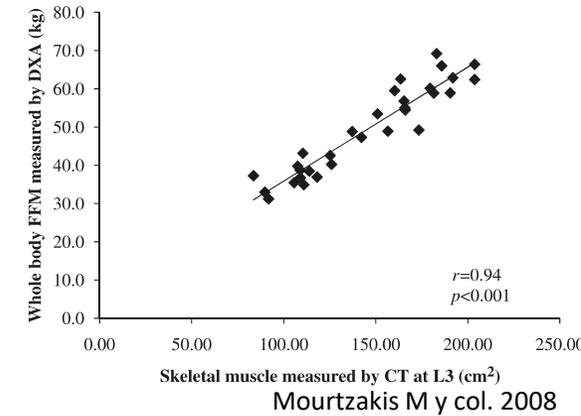
- Tomografía Computarizada (TC)

Estándar oro

Músculo esquelético a partir de L3 (buena correlación: $r=0,86-0,94$; $p<0,001$)

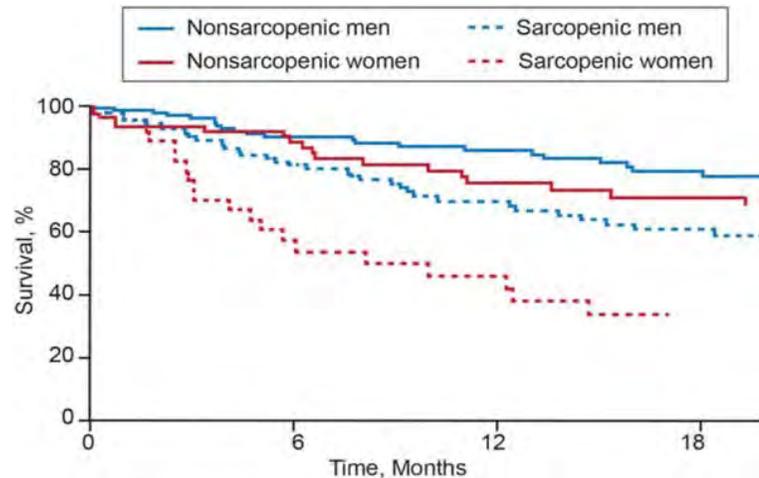


Índice músculo
esquelético
(cm^2/m^2)



Evalúa la pérdida de masa muscular central (sexo, actividad física y retención de líquidos)

Establecer los valores normales en función de: edad, sexo y etnia



< $50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ hombres
< $39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ mujeres

Carey EJ y col. Liver Transpl 2017

Calidad del músculo esquelético

Acceso Limitado

Montano-Loza AJ y col. 2012
Sinclair M y col. 2016
Tandon P y col. 2012

Cruz-Jentoft AJ y col. *Age and ageing* 2010
Lee SJ y col. *The American journal of clinical nutrition* 2004
Martin L y col. *J Clin Oncol* 2013

Sarcopenia: diagnóstico

- Dinamometría de mano

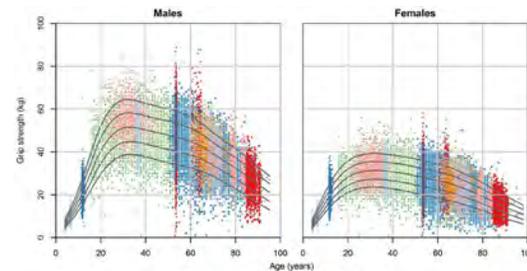
Barato, simple y rápido

La fuerza muscular se deteriora más rápidamente que la masa muscular



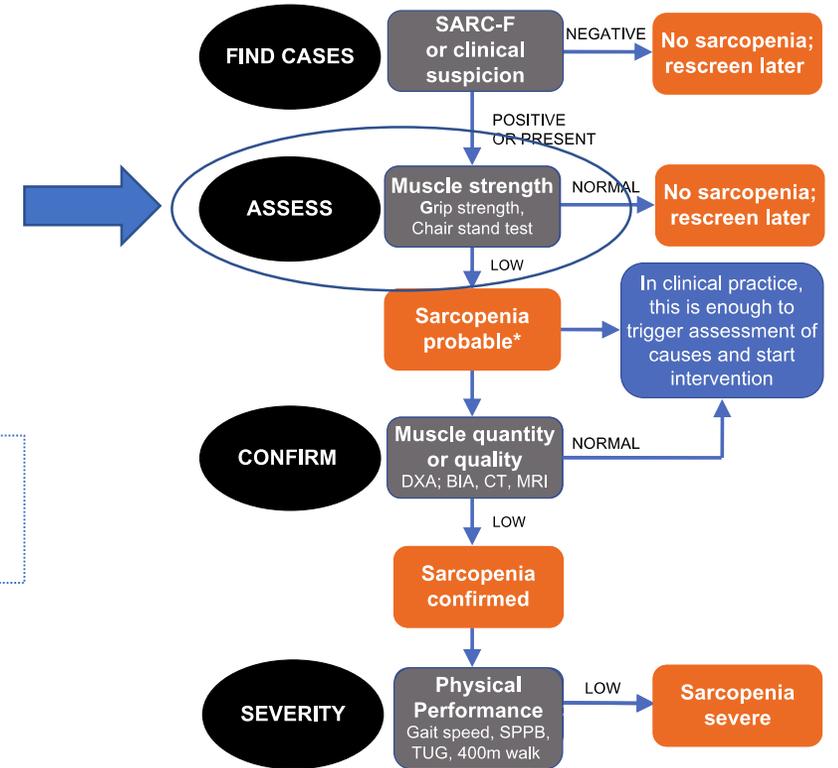
Medida más sensible de "salud muscular"

Estratificar por edad y sexo



Dodd RM y col. 2014

No útil en pacientes con EH



Fragilidad: diagnóstico

• Liver Frailty Index

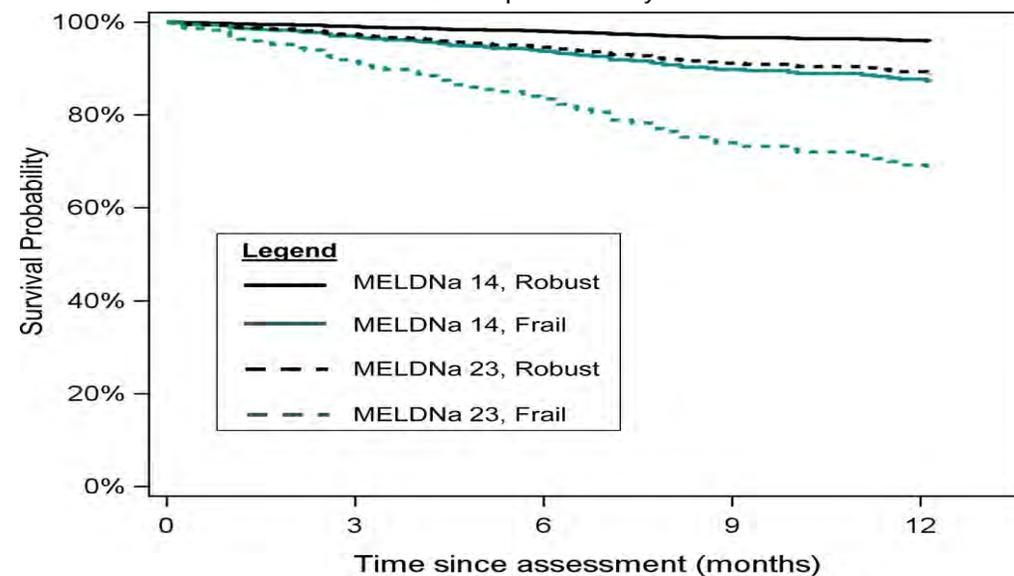
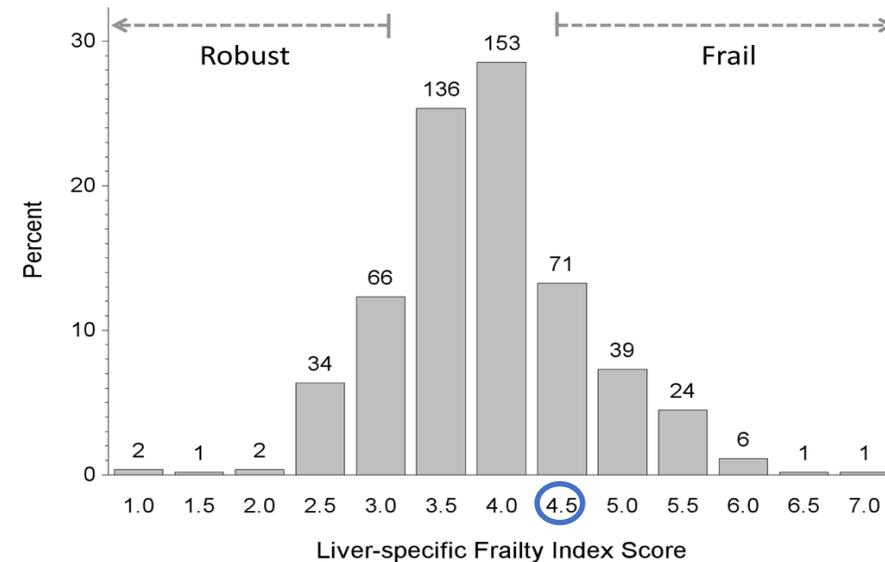
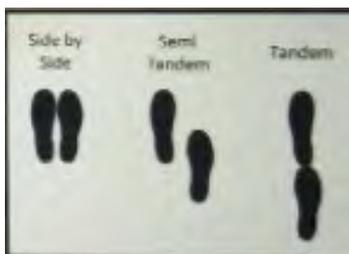
GRIP STRENGTH



CHAIR STANDS



BALANCE TIME

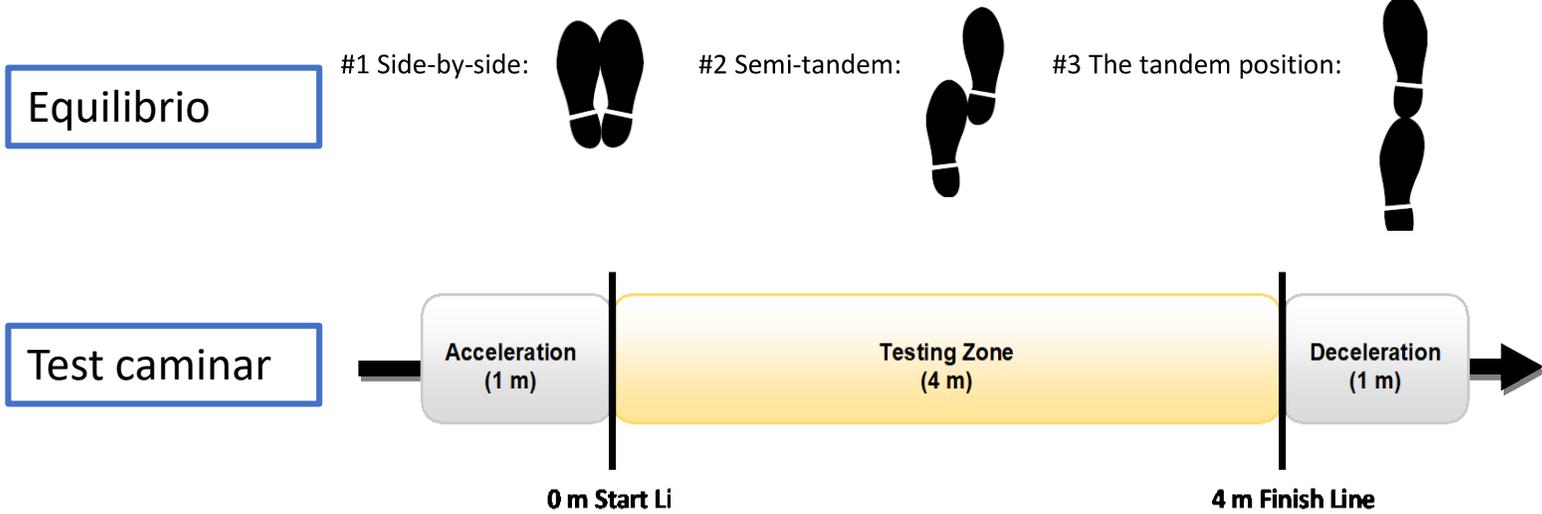


Fragilidad: diagnóstico

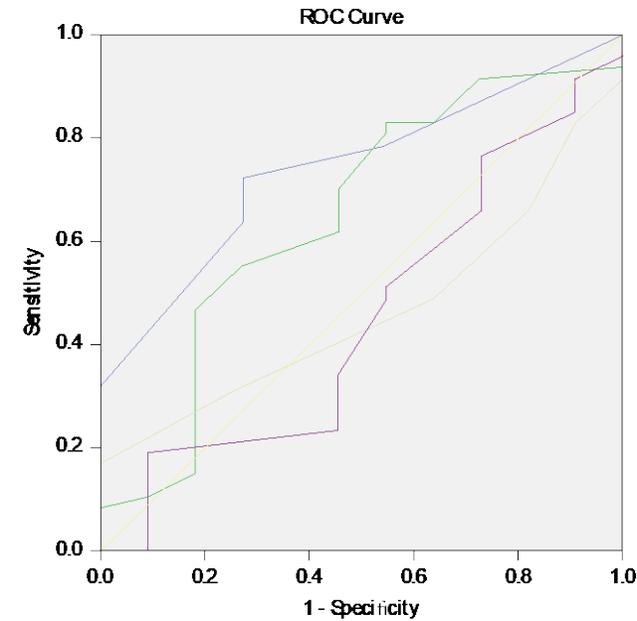
• Short Physical Performance Battery (SPPB)

Batería de pruebas (3 tests realizados en 5-10´)
Herramienta de evaluación objetiva de la función de las extremidades inferiores
Inicialmente desarrollado para evaluar a pacientes mayores
Los resultados dependen de la motivación del paciente

Útil en MELD score bajo/intermedio
Valor máximo: 12 puntos
Buen status ≥ 9 puntos



Es una herramienta capaz de detectar fragilidad y predecir mortalidad



Source of the Curve

- frailty index
- hand grip
- CHILD score
- MELD score
- Reference Line

Diagonal segments are produced by ties.

Essam Behiry M y col. J Hepatol 2019
Guralnik JM y col. J Gerontol 1994
Tandon P y col. J Hepatol 2018

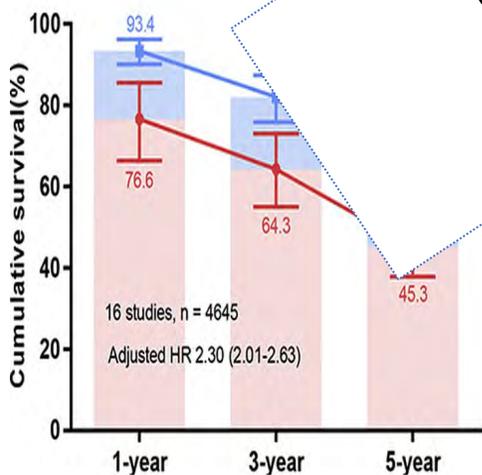
Consecuencias de Sarcopenia y Fragilidad

• Complicaciones

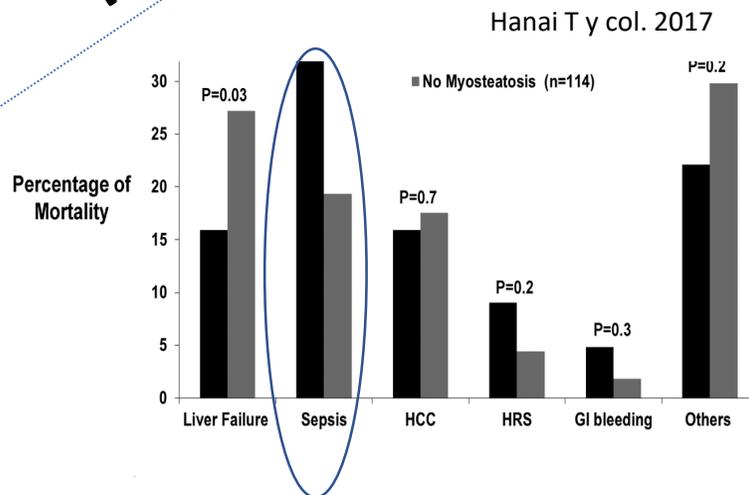
- Infecciones relacionadas con cirugía
- Encefalopatía hepática
- Descompensación

• Muerte

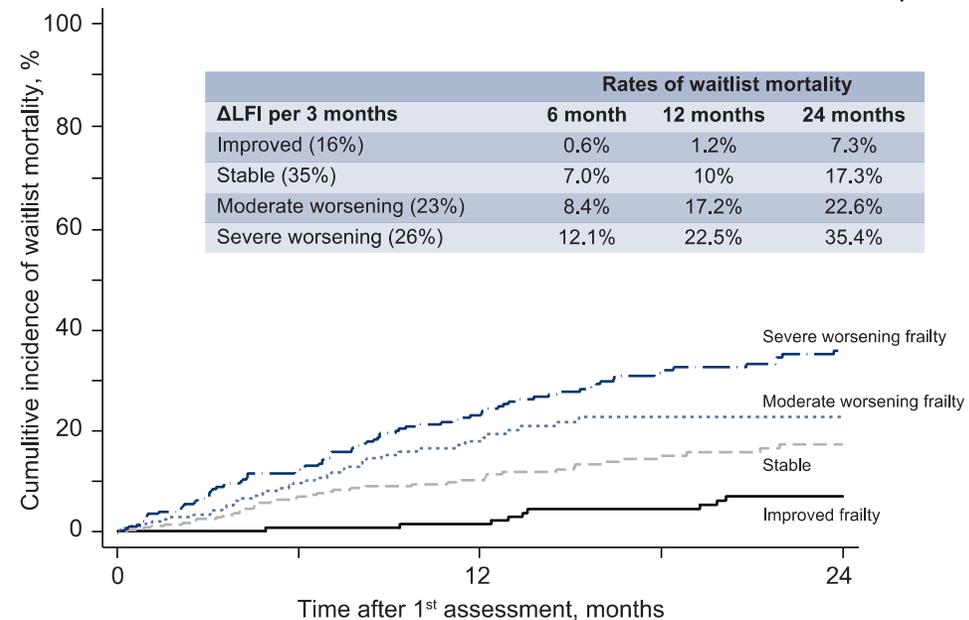
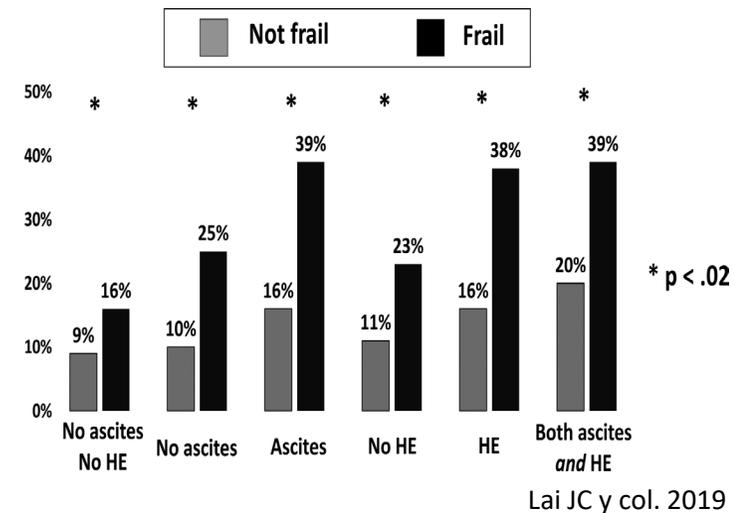
Podemos modificar el pronóstico



Tantai X y col. 2021



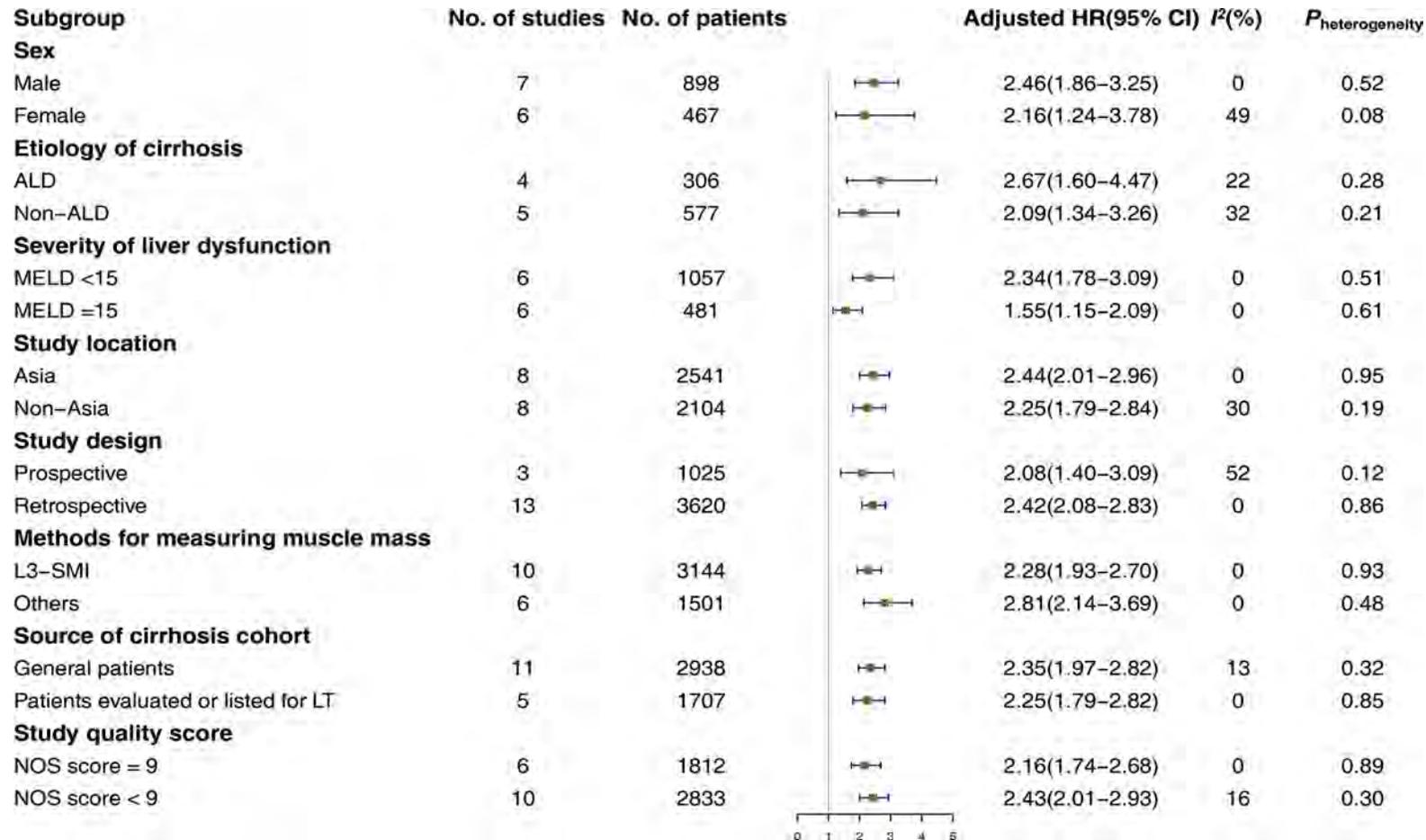
Montano-Loza AJ y col. 2012



Lai JC y col. J. Hepatol 2020

Consecuencias de Sarcopenia y Fragilidad

• Muerte



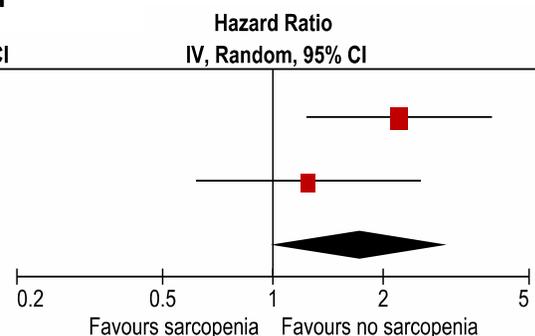
2 veces más riesgo de mortalidad que los pacientes sin sarcopenia

Modificaciones del MELD score (sarcopenia)

Sarcopenia y mortalidad en lista espera TH

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	IV, Random, 95% CI
Meza-Junco 2013	0.78845736	0.30629121	0.0%	2.20 [1.21, 4.01]
Montano-Loza 2012	0.79299252	0.29762791	56.4%	2.21 [1.23, 3.96]
Tandon 2012	0.85866162	0.33257851	0.0%	2.36 [1.23, 4.53]
Yadav 2015	0.22314355	0.36074724	43.6%	1.25 [0.62, 2.54]
Total (95% CI)			100.0%	1.72 [0.99, 3.00]

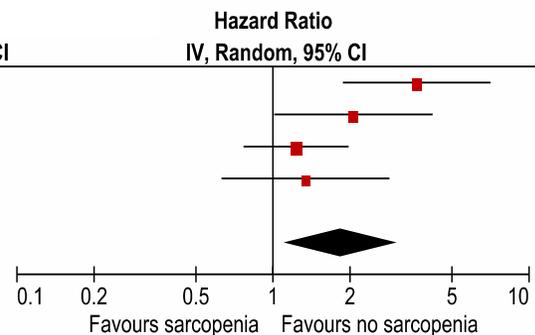
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 1.48, df = 1 (P = 0.22); I² = 33%
Test for overall effect: Z = 1.93 (P = 0.05)



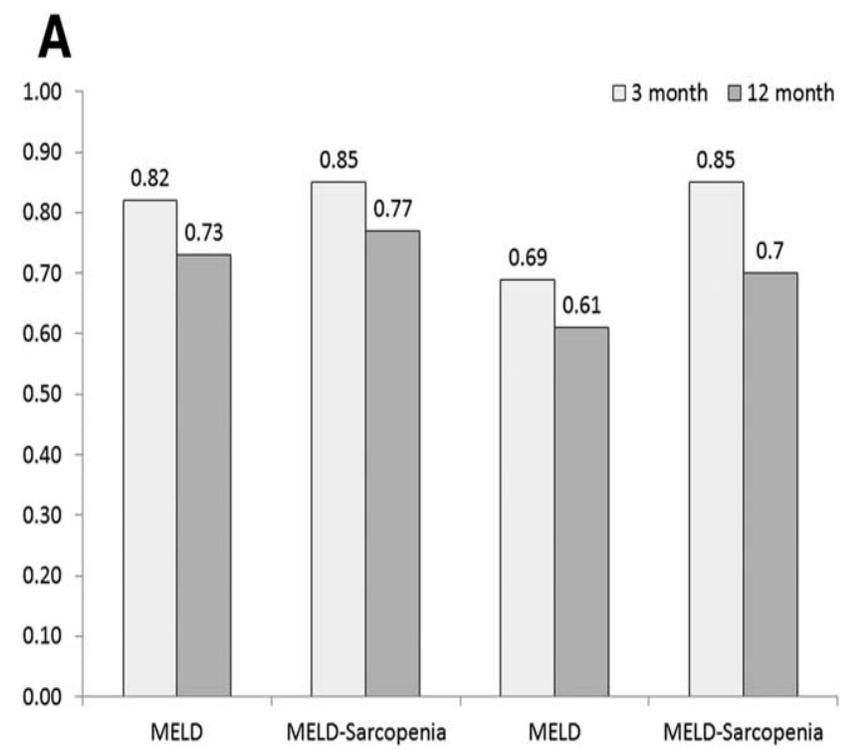
Sarcopenia y mortalidad post-TH

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	IV, Random, 95% CI
Hamaguchi 2014	1.29198368	0.33878872	24.4%	3.64 [1.87, 7.07]
Masuda 2014	0.72270598	0.36355464	23.0%	2.06 [1.01, 4.20]
Montano-Loza 2014	0.20701417	0.24093408	30.8%	1.23 [0.77, 1.97]
Valero 2015	0.29266961	0.38508342	21.8%	1.34 [0.63, 2.85]
Total (95% CI)			100.0%	1.84 [1.11, 3.05]

Heterogeneity: Tau² = 0.16; Chi² = 7.49, df = 3 (P = 0.06); I² = 60%
Test for overall effect: Z = 2.36 (P = 0.02)



$$\text{MELD-Sarcopenia} = \text{MELD} + 10,35 \times \text{Sarcopenia}$$



MELD-sarcopenia mejora la predicción de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática (principalmente en aquellos con MELD <15)

Modificaciones del MELD score (sarcopenia)



N=129 pacientes con TC pre y post-TH.

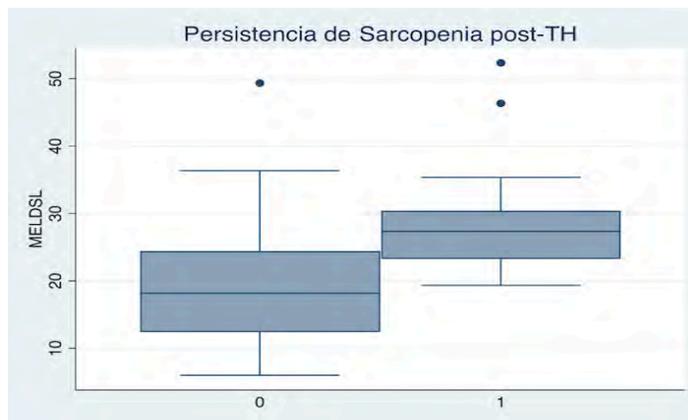
Retrospectivo.

82 pacientes (63,6%) presentaban sarcopenia pre-TH, de los cuales 30 pacientes (36,6%) mantuvieron sarcopenia post-TH

Los pacientes con mayor MELD-Sarcopenia presentaron con mayor frecuencia tras el TH: **sarcopenia** (24,3 vs. 19; $p<0,05$), **complicaciones** (22 vs. 16,6; $p<0,05$), **infecciones** (22,5 vs. 19,4; $p=0,04$) y mayor **mortalidad al mes y los 3 meses** (24,1 vs. 20,1; $p=0,05$ y 24,3 vs. 20; $p=0,03$).

Además, en los pacientes con Sarcopenia preTH (n=82):

Mayor Meld-sarcopenia se asoció con mayor probabilidad de **mantener sarcopenia tras el TH** (27,8 vs. 23,4 ; $p<0,05$).



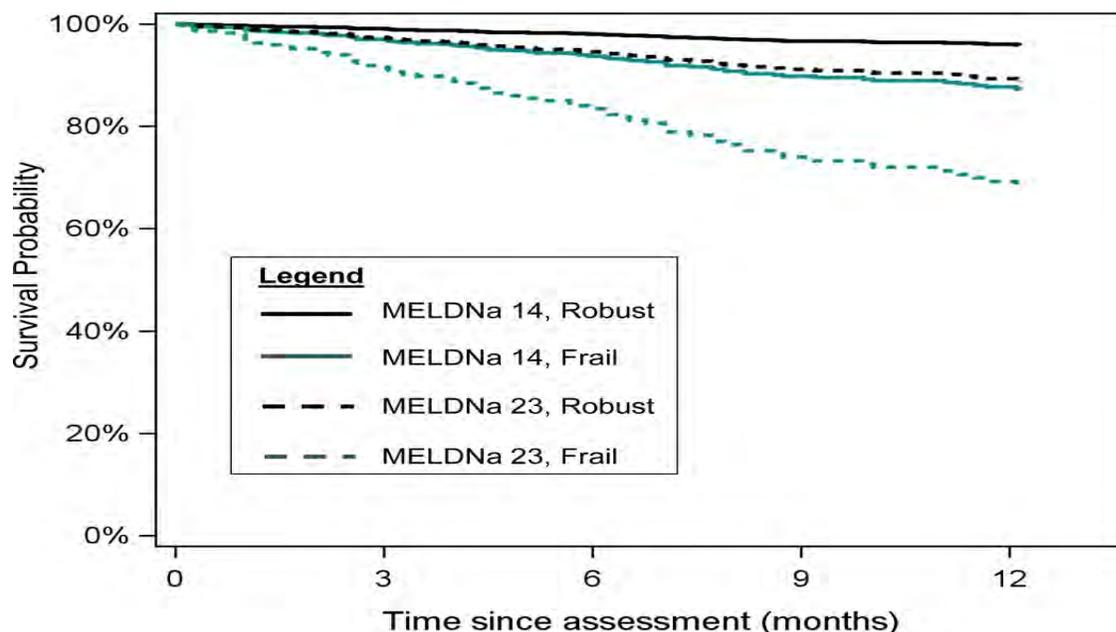
En el análisis multivariado, MELD-sarcopenia score se asoció de forma independiente con el riesgo de **complicaciones** (5,4, IC95% 1,8-9; $p<0,05$) y con el riesgo de **sarcopenia post-TH** (5,1; IC95% 2,1-8,2; $p<0,01$).

En pacientes con sarcopenia pre-TH, MELD-sarcopenia score se asoció de forma independiente con **mantener** dicha sarcopenia tras el TH (4,4, IC95% 1,4-7,5; $p<0,05$)

MELD-sarcopenia score puede ser una herramienta útil para la evaluación de pacientes en lista de espera para TH.

Modificaciones del MELD score (fragilidad)

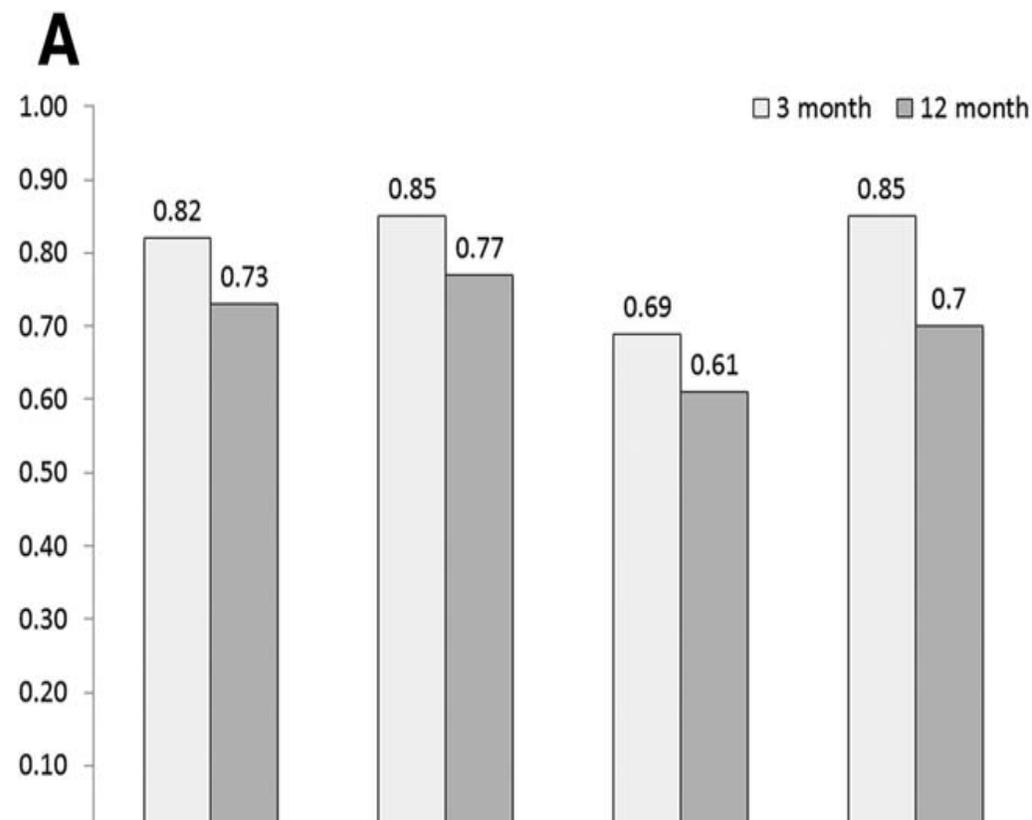
• MELD-Na-Fragilidad



Predicción de mortalidad a los 3 meses (c statistic):

- MELD-Na: 0,80
- Frailty Liver Index: 0,76
- MELD-Na + Liver Frailty Index: **0,82**

MELD-Na+FLI permite reclasificar al 16% de los pacientes.



Tratamiento

• Nutricional

Evaluar la ingesta oral

Registro alimentos (3 días)

Cuestionario frecuencia ingesta oral

Recordatorio de 24h

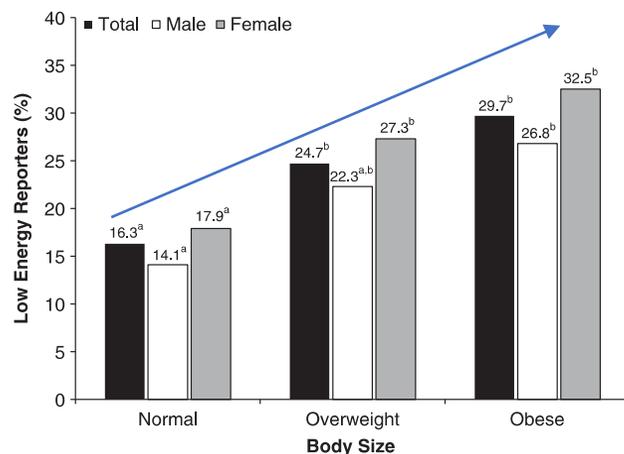
Energy and Macronutrients Intake	Adequate	Inadequate Reduced	Inadequate Excessive
Total energy intake	5 (15%)	26 (79%)	2 (6%)
Protein intake	3 (9%)	29 (88%)	1 (3%)
Complex carbohydrates intake	2 (6%)	31 (94%)	0 (0%)
Lipids intake	19 (58%)	12 (36%)	2 (6%)
Simple carbohydrate intake	20 (61%)	9 (27%)	4 (12%)

	Advantages	Disadvantages
Food Records	<ul style="list-style-type: none"> Detailed information on the actual food intake at the time of recording. Absence of recall bias since the diary should be filled in at the time of food consumption. Interviewer not required to collect information. 	<ul style="list-style-type: none"> All participants need to be highly motivated and literate to properly fill in all the fields of the diary, thus excluding some groups of patients or limiting the accuracy of their report. In order to overcome this limitation, some devices, including voice records, food atlas, camera and mobile phones, can be also used. Time-consuming method. Participants could modify their dietary intake during their recording days.
24 h Recall	<ul style="list-style-type: none"> Short time required. Applicable in large studies including patients with different ethnicity. No literacy required. No influence on the eating habits. 	<ul style="list-style-type: none"> Relies on the memory of the participants. Portion sizes can be difficult to be quantified. Trained interviewers are required. A single test may not be representative of the real patient's eating habit. Thus, to account for day-to-day variations, the 24 h recall (24 hR) should be repeated several times [1].
FFQ	<ul style="list-style-type: none"> Relatively low-cost method. Short time required, especially when self-administered. Easier data management since in most cases it is pre-coded. A large population can be investigated. 	<ul style="list-style-type: none"> It relies on the long-term memory of the participants, referring to several weeks. Quantification of portions could be inaccurate. It is not an open-ended method, so some foods could not be reported if they are not in the list of available items.

Adherencia de la ingesta nutricional según las guías internacionales de nutrición

N=33

Child-Pugh A/B/C: 27%/ 61%/ 12%



Los pacientes con obesidad tienden infraestimar la ingesta oral.

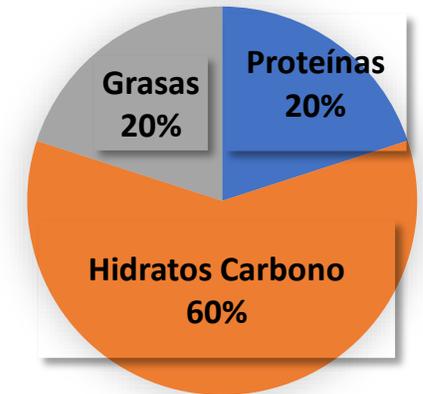
Nueva Zelanda

N=3919

Tratamiento

• Nutricional

Equipo de nutrición especializado en cirrosis hepática
35-40 Kcal/kg/día: proteínas 1,2-1,5g/kg/día (si obesidad: peso ideal)
Alimentación frecuente (prevenir inanición acelerada y proteólisis)



Late evening snack

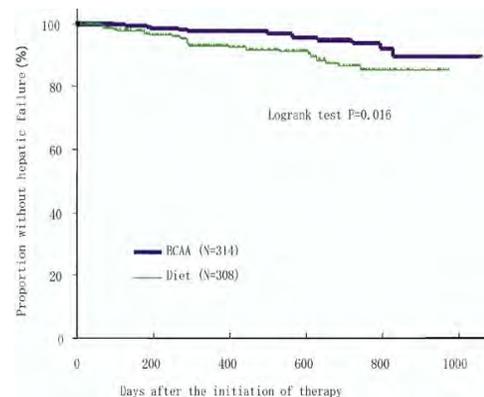
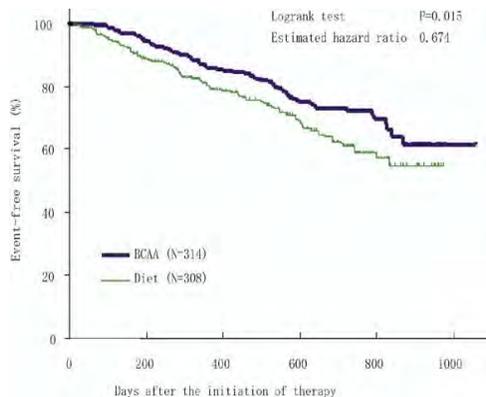
200-400 kcal

Fibra
20-40 g proteínas
50 g CH complejos

Aminoácidos de cadenas ramificadas

Leucina

Parece restaurar el metabolismo proteico: mejora los niveles de albúmina y el metabolismo energético
Disminuye el riesgo de insuficiencia hepática y mortalidad



Muto Y y col. 2006

Guidance Statement:
35. Micronutrient deficiencies should be assessed at least annually, replenished if deficient, and reassessed after repletion.

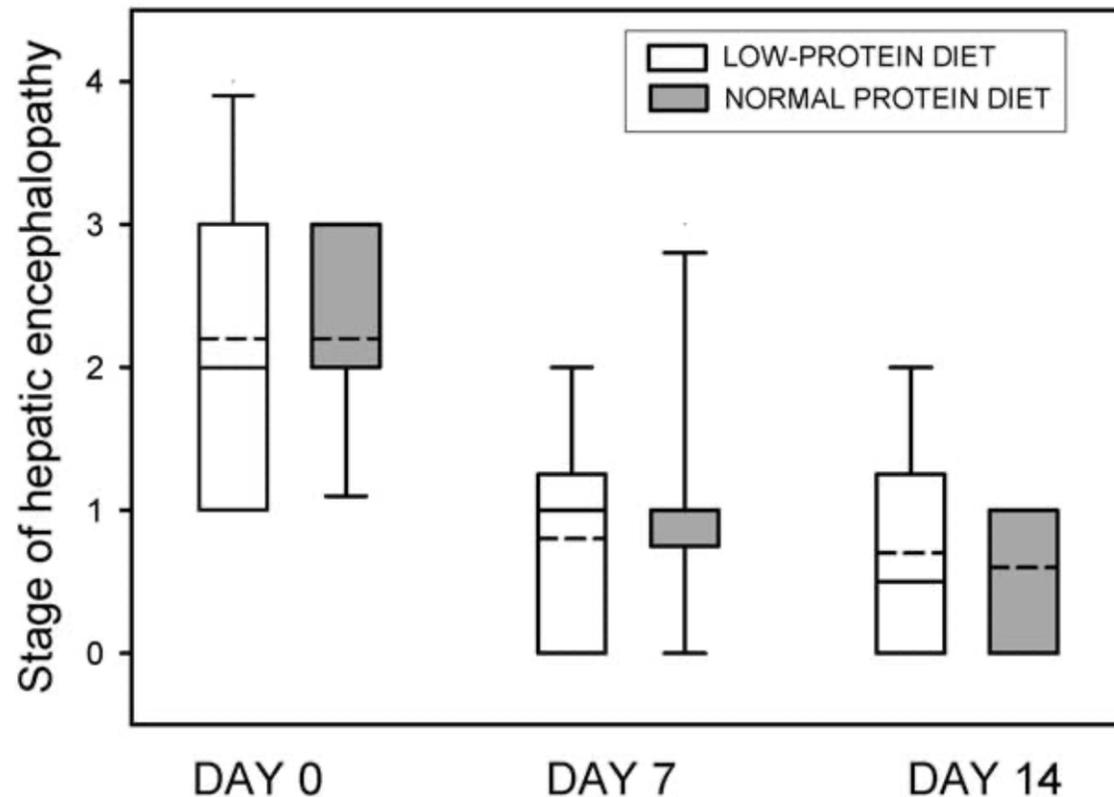
Lai, Tandon y col. 2021

Duarte-Rojo A y col. *Liver Transpl* 2018
Plauth M y col. *Clinical nutrition* 2006
Dasarathy S y col. *Journal of hepatology* 2016
Tsien CD y col. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2012
Nakaya Y y col. *J Gastroenterol* 2002
Kimball SR y col. *J Nutr* 2006
Urata Y y col. *Hepatology research* 2007
EASL Hepatol 2019

Tratamiento

- Nutricional

Las restricciones proteicas son perjudiciales



La restricción del contenido de proteínas de la dieta no parece tener ningún efecto beneficioso para los pacientes cirróticos durante el episodio de EH.

Tratamiento

• Nutricional

¿Y en los pacientes cirróticos hospitalizados?

Retrospective

Evaluation of inpatients for nutritional status, consults, and recommendations

Education

Dedicated teaching of house staff, hospitalists, consultants, and dieticians regarding nutrition in cirrhosis

Prospective

Evaluation of inpatients for nutritional status, consults, and recommendations

La ingesta nutricional en pacientes cirróticos hospitalizados puede mejorar significativamente después de realizar **educación nutricional** (basada en guías clínicas ISHEN) y se asocia **con tasas más bajas de reingresos hospitalarios a los 90 días.**

Variables	Retrospective (n = 279)	Prospective (n = 102)	P Value
Nutritional recommendations			
Small frequent meals	104 (37.2)	33 (32.35)	0.38
Nighttime snack	28 (10.34)	19 (18.63)	0.02
Meal supplements (Ensure, Boost)	66 (23.66)	52 (50.98)	<0.0001
Multivitamin	164 (66)	76 (74.51)	0.005
Outcomes			
In-hospital death or discharge to hospice	30 (10.75)	10 (9.80)	0.79
90-day readmission	110 (39.43)	29 (28.43)	0.04

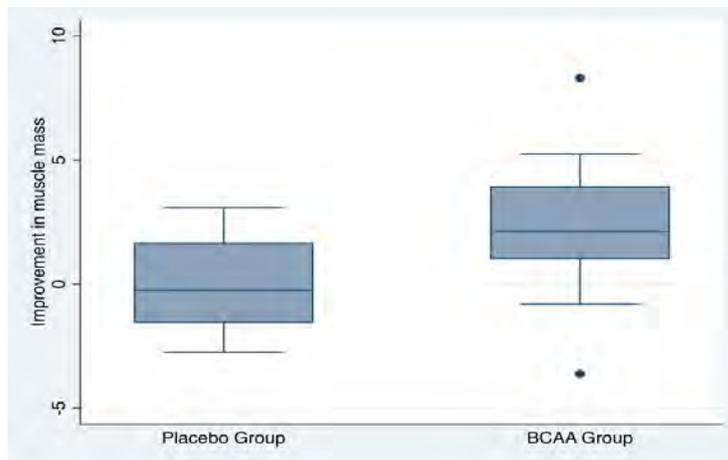
Tratamiento

¿Qué pasa con los Aminoácidos de cadenas ramificadas?

- Nutricional

Estudio piloto, prospectivo, randomizado y doble ciego
12 semanas
N=32 (cirrosis hepática y sarcopenia en TC)

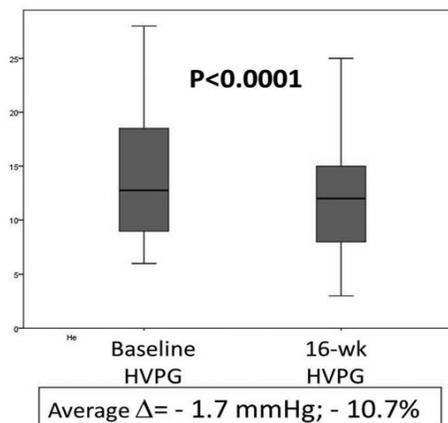
Screening	Basal	4-week	12-week	14-week
Blood test	Liver Frailty Index. Provide nutrition supplements in	Adverse effects Clarify possible doubts	Blood test Anthropometric	



Tratamiento

• Actividad física

- Función y la masa muscular
- Grasa corporal
- Capacidad cardiopulmonar

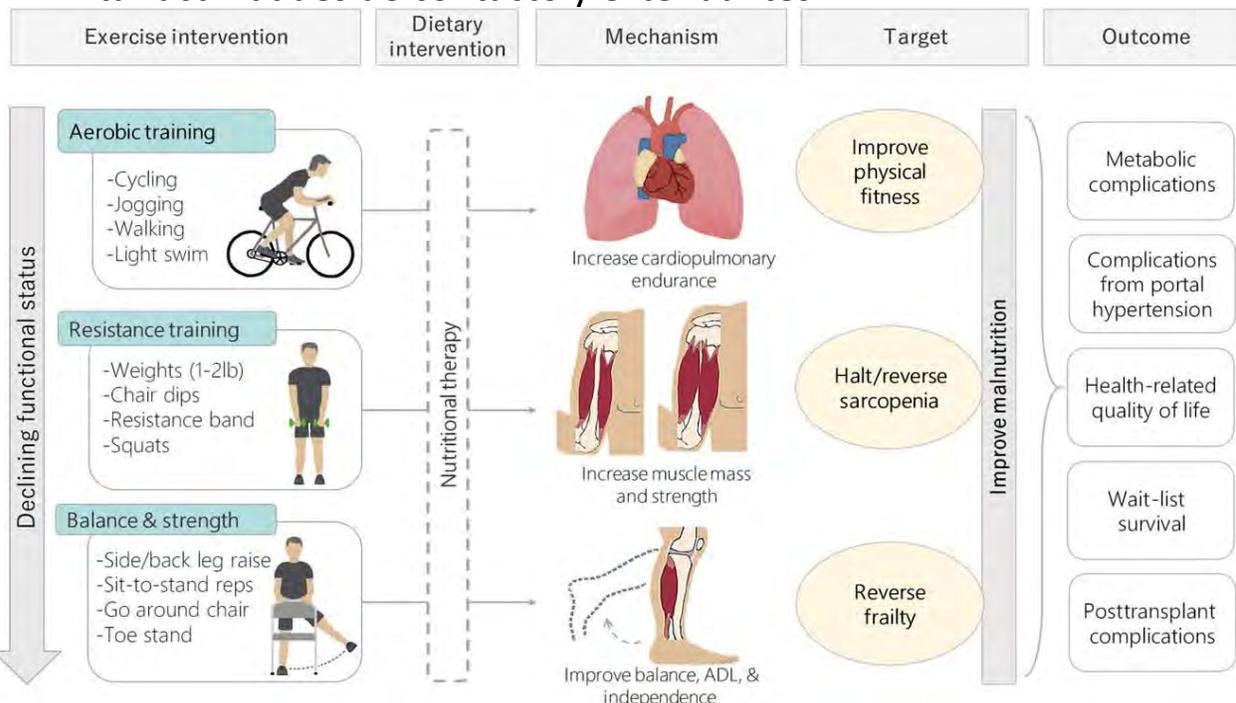


Berzigotti A y col. *Hepatology* 2017

Roman E y col. *PLoS one*. 2016

Sesiones de 30-60 minutos, combinando ejercicio aeróbico y de resistencia hasta ≥ 150 minutos/semana

Evitar actividades de contacto y extenuantes



Si Hipertensión portal:

Ejercicios sin pesas o repeticiones con bajo peso (0,5-1 kg)
Beta-bloqueantes

Si Sarcopenia grave/Fragilidad:

Empezar por entrenamiento de equilibrio y estiramiento
8-14 semanas

Tandon P y col. *Journal hepatology* 2018

Macias-Rodriguez RU y col. *Clin Transl Gastroenterol* 2016

Duarte-Rojo A y col. *Liver Transpl* 2018

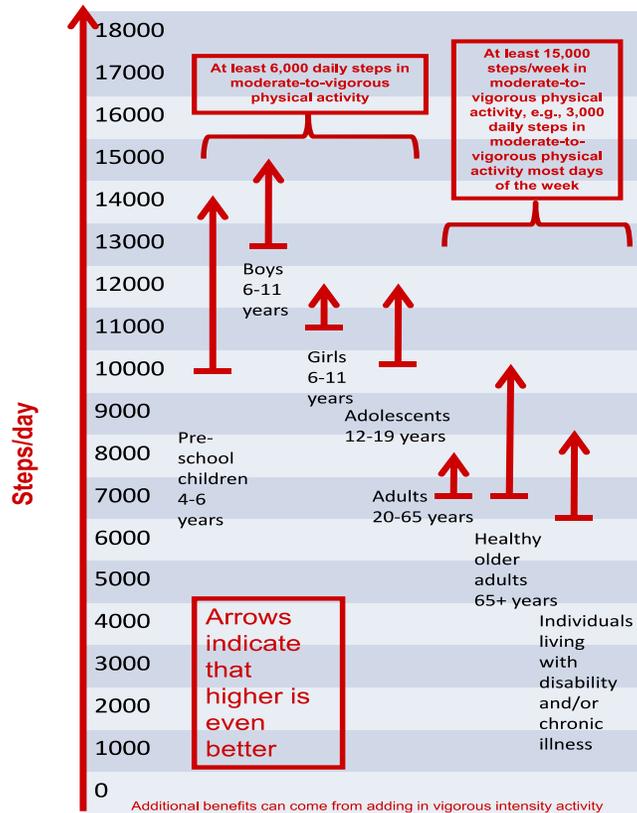
American College of Sports M. *Med Sci Sports Exerc* 2009

Tratamiento

- Actividad física

Modificaciones del estilo de vida

Complementa el entrenamiento físico
Crea una intervención más duradera



7000-10000 pasos/día

2000-2500 pasos/día

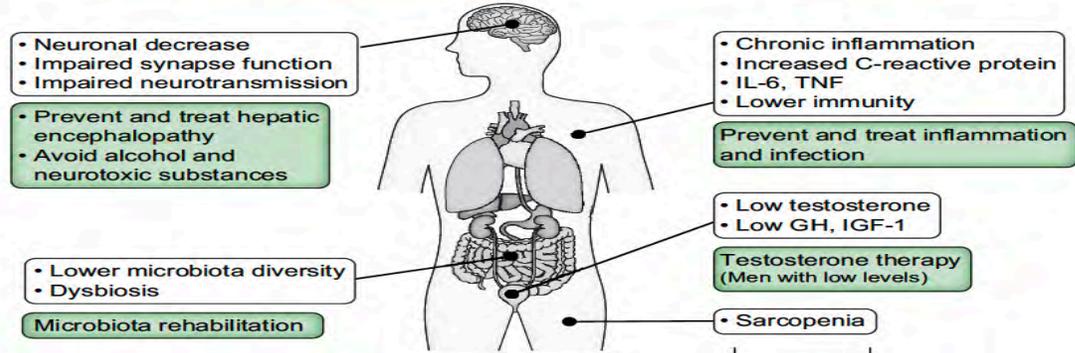
Tudor-Locke C y col. 2011

Non-exercise activity thermogenesis (NEAT)

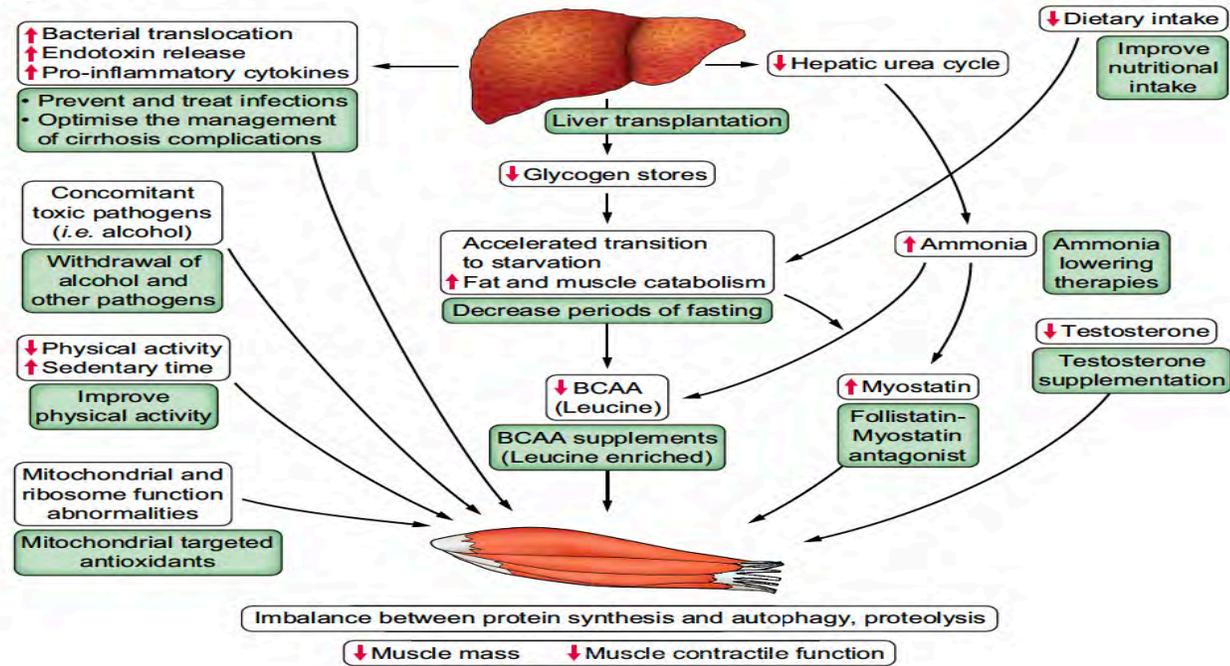
Actividades	Calorías/horas		
	0-50	>50-100	>100-200
Hacer la compra			X
Planchar		X	
Pasar el aspirador			X
Subir escaleras			X
Pasear el perro			X
Ver la televisión	X		
Ver la televisión mientras bicicleta estática			X

A

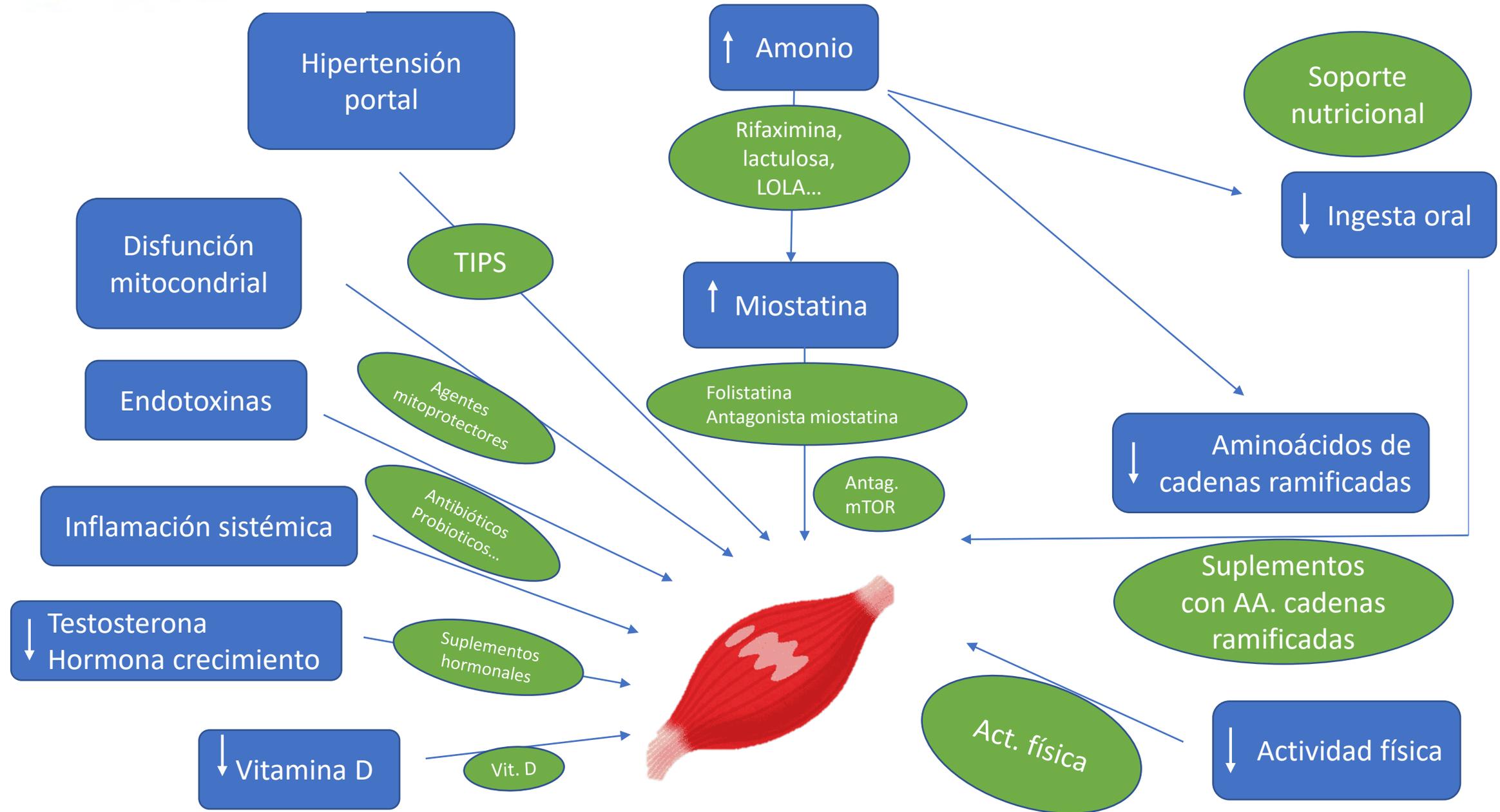
Proposed targets to treat frailty (A) and sarcopenia (B) in cirrhosis



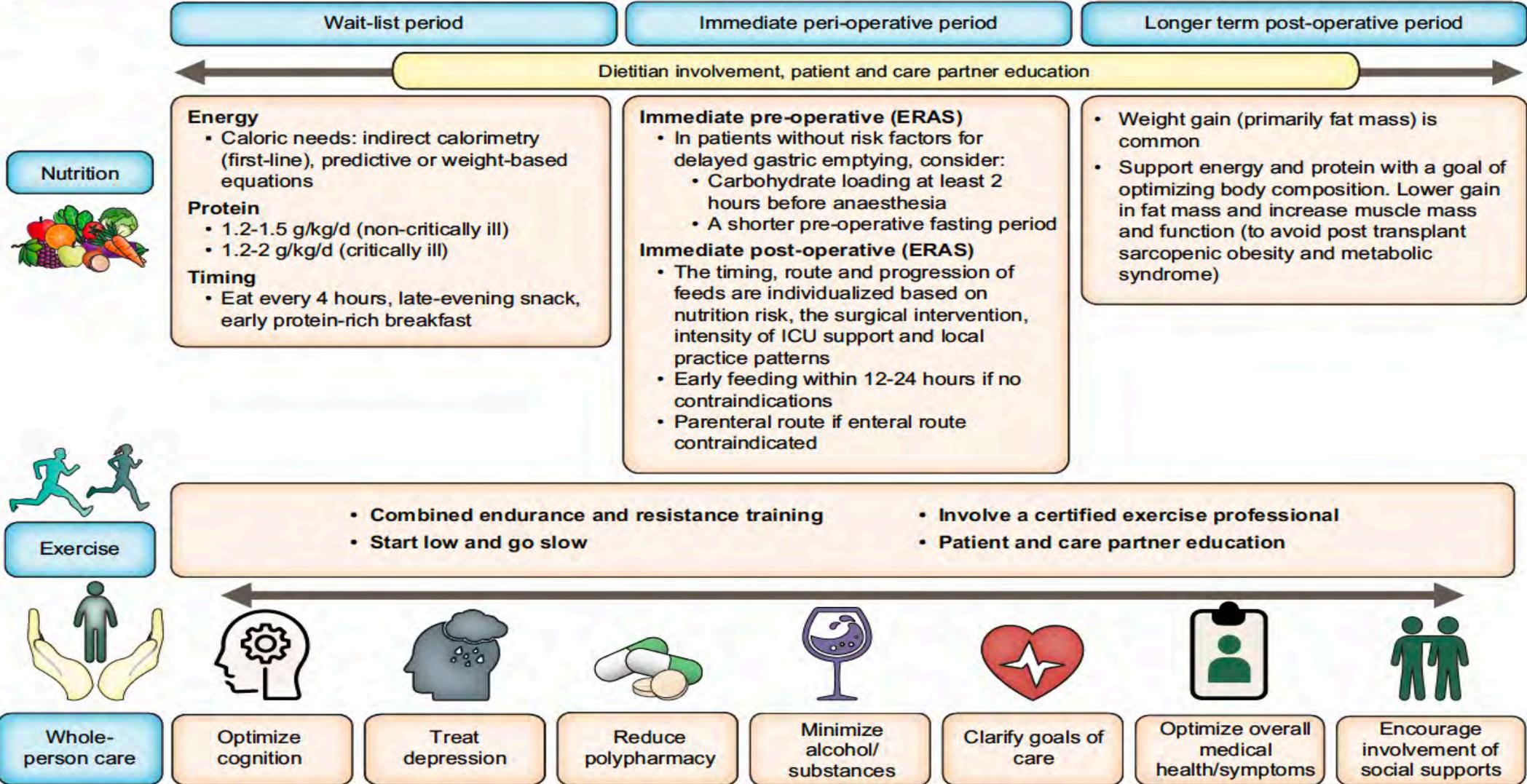
B



Potenciales opciones terapéuticas



Frailty/sarcopenia interventions across the liver transplant continuum



Conclusiones

- La sarcopenia y fragilidad son complicaciones frecuentes en la cirrosis hepática.
- Es importante descartar su presencia en estos pacientes.
- El diagnóstico de sarcopenia evalúa la composición corporal, mientras que el diagnóstico de fragilidad se centra en la fuerza física y la función muscular:
 - El TC abdominal es el patrón oro para el diagnóstico de sarcopenia.
 - LFI es una prueba sencilla que se puede realizar en la práctica clínica diaria y, además, permite predecir mortalidad.
- Tanto la sarcopenia como la fragilidad predicen una menor supervivencia de los pacientes con cirrosis, independientemente del MELD score.
- La intervención nutricional y de actividad física resulta segura y beneficiosa.