

Estudio del beneficio de un programa de ejercicio físico y suplementos de aminoácidos ramificados en la dieta dirigido a pacientes con cirrosis hepática

Alumna: Eva Román Abal.

Trabajo de Fin de Master.

Master de Investigación Clínica Aplicada a Ciencias de la Salud.

Convocatoria: Junio de 2011.

Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona

Director del trabajo:

Dr. Germán Soriano.

Profesor asociado de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Servicio de Patología Digestiva del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Institut d'Investigacions Biomèdiques (IIB).

Investigador CIBERehd.

Tutora del trabajo:

Dra. Florentina Zapico

Coordinadora de la titulación de "Grau d'Infermeria". Departament d'Infermeria

Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

INDICE

	Pág.
Resumen	3
Introducción	4
Hipótesis	6
Objetivos	7
Pacientes y Métodos	7
Análisis estadístico	11
Aspectos éticos	11
Resultados	12
Discusión	13
Conclusiones	16
Bibliografía	17
Anexos	
Tabla 1	21
Tabla 2	22
Tabla 3	23
Figuras	
Figura 1 y 2	24
Figura 3 y 4	25
Figura 5 y 6	26

RESUMEN

Objetivo: Analizar si un programa de ejercicio físico moderado aumenta la masa muscular y la tolerancia al esfuerzo y mejora la calidad de vida de los pacientes con cirrosis. **Pacientes y Métodos:** Inclusión de 17 pacientes con cirrosis compensada aleatorizados en 2 grupos: grupo ejercicio (n=8), que realizó un programa de ejercicio físico moderado durante 12 semanas (3 días/semana), y grupo control (n=9). Todos los pacientes recibieron 10 g/día de leucina. Se analizaron cambios en: medidas antropométricas, tolerancia al ejercicio (test de la marcha y test de los escalones), y calidad de vida. Se evaluó la seguridad durante el programa: complicaciones de la cirrosis, parámetros hemodinámicos, función renal, daño oxidativo y respuesta inflamatoria. Se excluyeron aquellos pacientes con cirrosis descompensada o limitaciones funcionales severas. **Resultados:** En el grupo ejercicio se observó un aumento en el perímetro del cuádriceps inferior (43.2 ± 2.5 vs 46.0 ± 2.5 cm, $p=0.02$), test de la marcha (321 ± 36 vs 417 ± 33 metros, $p=0.001$) y test de los escalones (96 ± 14 vs 132 ± 11 escalones, $p=0.02$). Además, en este grupo mejoró la calidad de vida de forma significativa. No se observaron cambios significativos en ninguno de los parámetros evaluados en el grupo control. No hubo complicaciones de la cirrosis, deterioro hemodinámico o de la función renal en ninguno de los dos grupos durante el estudio. **Conclusiones:** Los resultados sugieren que el ejercicio físico moderado en pacientes con cirrosis compensada es seguro, aumenta la masa muscular, y mejora la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida.

Palabras clave: cirrosis, ejercicio, masa muscular, calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica que se caracteriza por la alteración difusa de la arquitectura del hígado por fibrosis y nódulos de regeneración, cuyas consecuencias son el desarrollo de hipertensión portal e insuficiencia hepática.

El término de cirrosis hepática compensada se emplea cuando la enfermedad aún no ha desarrollado ninguna de sus complicaciones mayores: ascitis, hemorragia digestiva, ictericia y encefalopatía hepática; o bien cuando, una vez el paciente cirrótico ha presentado alguna de estas complicaciones, éstas se han resuelto satisfactoriamente con el tratamiento adecuado [1].

Muchos pacientes cirróticos presentan desnutrición por insuficiencia hepática, alcoholismo y/o dietas inadecuadas, estando su masa muscular, la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida disminuidas con respecto a la población sana [2-4]. La disminución de la masa muscular podría facilitar además la aparición de encefalopatía hepática, al disminuir el metabolismo muscular del amonio [2,5], ya que el aumento en los niveles plasmáticos de amonio desempeña un papel importante en la fisiopatología de esta complicación [5].

La encefalopatía hepática es un complejo síndrome de alteraciones neuropsiquiátricas secundarias a insuficiencia hepática y/o shunts portosistémicos, cuyos signos y síntomas típicos son la desorientación témporo-espacial, el flapping, alteraciones de la conducta y disminución del nivel de conciencia que puede llegar al coma [5]. Actualmente se acepta la existencia de encefalopatía hepática subclínica o más comúnmente llamada encefalopatía hepática mínima (EHM), que afectaría al 25-30% de los pacientes cirróticos. Este término se emplea para describir la presencia de

signos muy leves de encefalopatía hepática que sólo son demostrables mediante test neuropsicológicos o pruebas neurofisiológicas. La EHM determina una mayor predisposición a presentar encefalopatía clínica, un deterioro de la calidad de vida y un peor pronóstico [4-7].

El ejercicio físico podría mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con cirrosis. Además al aumentar la masa muscular y por tanto el aclaramiento muscular de amonio, el ejercicio podría disminuir la predisposición a desarrollar encefalopatía [8].

Existen, sin embargo, algunas dudas sobre la seguridad del ejercicio en los pacientes cirróticos, ya que podría aumentar su deterioro hemodinámico, y por tanto, la probabilidad de desarrollar complicaciones como hemorragia digestiva por varices esofagogástricas o ascitis [9]. Además, se ha descrito un aumento puntual y transitorio de los niveles de amonio en sangre tras la realización de ejercicio en personas sanas y pacientes cirróticos [10], cuya importancia clínica en estos pacientes no estaría bien establecida.

En cuanto a la nutrición en el paciente cirrótico, la desnutrición agrava el pronóstico y las dietas con restricción proteica utilizadas de forma indiscriminada contribuyen a favorecer la desnutrición en estos pacientes [3,5]. Las fórmulas enriquecidas con aminoácidos ramificados (AAR) se han estudiado en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática y siguen siendo objeto de controversia [11,12]. Sin embargo, estudios recientes resaltan que su suplementación oral a largo plazo enlentece la progresión de la enfermedad hepática, prolonga la supervivencia y mejora los tests neuropsicológicos y la calidad de vida [12-14].

Finalmente, en los pacientes cirróticos existe una respuesta inflamatoria aumentada que contribuye a las alteraciones hemodinámicas, inmunológicas y de la función renal que, a su vez, determinan la aparición de las diferentes complicaciones: hemorragia digestiva, encefalopatía, ascitis e infecciones [15-18]. Se ha observado que el daño oxidativo está aumentado en los pacientes cirróticos respecto a los controles, y el grado de estrés oxidativo en estos pacientes se correlaciona con la presión portal, la endotoxemia y la aparición de encefalopatía [19,20]. En el caso de la cirrosis por alcohol, el daño hepático estaría relacionado, al menos en parte, con el estrés oxidativo causado por la producción de radicales libres y/o un descenso de los antioxidantes [21]. La realización de una actividad física de forma aguda puede aumentar la producción de los radicales libres, hecho que podría ser de especial importancia en estos pacientes [22].

Hipótesis

Un programa basado en la combinación de ejercicio físico y apoyo nutricional dirigido a los pacientes con cirrosis hepática puede aumentar la masa muscular y, en consecuencia, disminuir la concentración de amonio plasmático y mejorar la calidad de vida de los pacientes al aumentar la tolerancia al esfuerzo y la sensación subjetiva de bienestar.

Objetivo principal

Evaluar si un programa de ejercicio físico y apoyo nutricional dirigido al paciente con cirrosis hepática compensada aumenta la masa muscular, la tolerancia al esfuerzo y mejora la calidad de vida.

Objetivos secundarios

- Analizar las variaciones en sangre de: amonio, función hepática y renal.
- Analizar las variaciones de malondialdehído (MDA) en plasma como índice de estrés oxidativo.
- Analizar variaciones en encefalopatía hepática mínima.
- Incidencia de complicaciones, especialmente encefalopatía, hemorragia digestiva, ascitis e insuficiencia renal durante el estudio (evaluar la seguridad).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han incluido 20 pacientes con cirrosis hepática compensada diagnosticada por biopsia o criterios clínicos, analíticos y ecográficos. Los pacientes se han seleccionado en las consultas externas de Hepatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y el estudio se realizó en los Servicios de Patología Digestiva y Medicina Física y Rehabilitación (MFRHB) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban: cirrosis descompensada, ascitis refractaria en programa de paracentesis evacuadoras, antecedentes de hemorragia por varices esofágicas (< 3 meses), pacientes con contraindicación para ejercicio físico (enfermedad coronaria severa, enfermedad respiratoria severa, limitaciones funcionales severas, etc.),

enolismo activo durante el año previo a la inclusión, hepatocarcinoma u otra enfermedad neoplásica en cualquier estadio y pacientes dependientes.

Diseño del estudio

Los pacientes (n=20) se aleatorización en 2 grupos: grupo ejercicio (n=10), que realizó un programa de ejercicio físico moderado durante 12 semanas (3 días/semana durante 1 hora), y grupo control (n=10).

La aleatorización se hizo según la tolerancia al esfuerzo mediante la prueba del test de la marcha y el tratamiento o no con beta-bloqueantes, con el fin de garantizar que los dos grupos fueran homogéneos. A todos los pacientes de ambos grupos, se les realizó de igual forma la valoración inicial y la final.

El estudio fue realizado por un equipo multidisciplinar: Patología Digestiva, Medicina Física y Rehabilitación, Dietética y Nutrición y Fisioterapia y Rehabilitación.

1. Determinaciones clínicas y analíticas.

- Historia y exploración clínica.
- Niveles de amonio en sangre (Amoniochek[®]) antes de la primera y la última sesión de ejercicio.
- Extracción sanguínea para determinación de:
Ionograma, urea, creatinina, función hepática y albúmina, cistatina C (como parámetro de función renal de alta sensibilidad) y MDA.

2. Estudio de EHM.

a) Psychometric hepatic encephalopathy score (PHES)

Se trata de una serie de test que se realizan con papel y lápiz entre los que figuran: el test símbolo-dígito (DS), el test de conexión numérica (NCT-A) y el de conexión de números y letras (NCT-B), el test seriado de puntos (DT) y el test del trazado lineal (LT). Con un valor de corte de <4 puntos, el PHES puede distinguir entre pacientes con y sin EHM [6].

b) Critical flicker frequency (CFF)

Como prueba complementaria al PHES, se utilizó la frecuencia crítica de parpadeo (CFF). La técnica se realiza mediante el sistema comercial Hepatonorm Analyzer[®]. Este aparato se coloca en el campo visual del paciente que observa una luz parpadeante a una frecuencia elevada (60Hz), a la que el paciente no es capaz de detectar el parpadeo. De forma progresiva, la luz disminuye la frecuencia de parpadeo con lo que este punto pasa a percibirse de forma intermitente. En ese momento, el paciente debe presionar un interruptor y la luz deja de parpadear, considerándose patológicas frecuencias <38Hz [7].

3. Cuestionario de calidad de vida

Se ha utilizado el cuestionario SF-36 que está compuesto de 36 ítems que evalúan tanto aspectos positivos como negativos de la salud física y mental del individuo. El cuestionario se puntúa de 0 a 100 y una mayor puntuación traduce una mejor calidad de vida [4].

4. Valoración antropométrica y nutricional

- Peso, talla e IMC (índice de masa corporal).
- Masa muscular valorada por: medición por cinta métrica en ambos cuádriceps: 1/3 inferior, 1/3 medio y 1/3 superior. La medición se hizo a 5, 10 y 15 cm, respectivamente, por encima del borde superior de la rótula.
- Estado nutricional: pliegue tricóipital y circunferencia media del brazo.
- Todos los pacientes recibieron suplementos de AAR en la dieta: preparado de aminoácidos de cadena ramificada (leucina) de 10 gramos/día.
- Asesoramiento nutricional por parte de un dietista al inicio y al final del estudio.

5. Programa de ejercicio físico

- Tolerancia al esfuerzo evaluada mediante los siguientes test:
 - Test de la marcha: metros recorridos durante 6 min (fig. 1).
 - Test de las escaleras: escalones subidos durante 2 min.
- Escala de Borg (modificada del 0-10) para valorar disnea y fatiga.
- Tipo de ejercicio: Los pacientes realizaron bicicleta estática (fig. 2) y tapiz rodante. La actividad se fue incrementando a lo largo de las semanas, empezando por 5 minutos y aumentando progresivamente hasta un máximo de 30 minutos al finalizar los 3 meses.
- Ejercicio de resistencia: ejercicios de extremidades superiores contra-resistencia y ejercicios de equilibrio y coordinación. Dadas las características del paciente cirrótico, no se han realizado ejercicios que comprometan la musculatura abdominal o que aumenten la presión intra-abdominal, con la finalidad de prevenir la aparición de las complicaciones

de la cirrosis por aumento de la presión portal (hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas).

- Intensidad del ejercicio: moderada. Se ha realizado un trabajo del 75-80% de la frecuencia cardiaca máxima obtenida mediante las pruebas complementarias (test de la marcha 6 minutos, fórmula 220-edad).
- Frecuencia: 3 días/semana. El programa tuvo una duración de 3 meses.
- Duración de cada sesión: 60 min.
- Control signos vitales: registro de saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca y presión arterial (antes, durante y al finalizar el ejercicio).

Análisis estadístico

Los datos se expresan mediante media \pm error estándar o frecuencias. Para comparar los datos basales de los grupos ejercicio y control se han utilizado los test de χ^2 y Fisher para las variables cualitativas y el test de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Para evaluar las variaciones al final del estudio respecto al inicio se ha utilizado el test de Wilcoxon. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

Todos los pacientes fueron debidamente informados sobre su participación en el estudio y firmaron una hoja de consentimiento. El protocolo ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

RESULTADOS

De los 20 pacientes incluidos en el estudio, un paciente del grupo control se retiró tras firmar el consentimiento por negativa a seguir en el estudio y 2 pacientes del grupo ejercicio se excluyeron al final del estudio por insuficiente cumplimiento del programa (faltar a más del 50% de las sesiones), por lo tanto se analizaron los resultados de 8 pacientes en el grupo ejercicio y 9 pacientes en el grupo control.

Las características basales de ambos grupos fueron similares. No hubo diferencias en los datos sociodemográficos (edad, sexo), en la etiología de la cirrosis, en el grado de insuficiencia hepática medido por la puntuación de Child-Pugh o del Model for End Stage Liver Disease Score (MELD) ni en la función renal. Tampoco se registraron diferencias en los parámetros antropométricos, la tolerancia al esfuerzo ni en los datos analíticos (Tabla 1).

Observamos los siguientes cambios en ambos grupos (ejercicio y control) entre el inicio y el final del estudio. A diferencia del grupo control, en el grupo ejercicio se comprobó un aumento moderado estadísticamente significativo en el peso (73.6 ± 16.7 vs 75.6 ± 17.5 kg, $p=0.03$), IMC (27.1 ± 5.3 vs 28.0 ± 5.7 kg/m², $p=0.05$) (Tabla 2), perímetro del cuádriceps inferior derecho (43.2 ± 2.5 vs 46.0 ± 2.6 cm, $p=0.02$) (figura 3) y la albúmina sérica (37.9 ± 1.3 vs 40.1 ± 1.2 g/l, $p=0.03$) (Tabla 3). La tolerancia al esfuerzo mejoró en el grupo ejercicio, tanto en el test de la marcha (metros recorridos durante 6 min, 332 ± 33 vs 417 ± 33 metros, $p=0.01$) como en el de las escaleras (escaleras subidas durante 2 min, 95 ± 12 vs 132 ± 11 escaleras, $p=0.02$) (figura 4). La sensación de fatiga (evaluada mediante el test de Borg), disminuyó en el grupo ejercicio (2.5 ± 0.5 al inicio vs 0.25 ± 0.11 al final del programa, $p=0.04$). Además, en este grupo

mejoró la calidad de vida de forma significativa en los parámetros de salud general ($p=0.03$), vitalidad ($p=0.01$), función social ($p=0.04$) (fig. 5). No observamos cambios significativos en la calidad de vida en el grupo control (fig. 6).

Se observó un aumento leve pero estadísticamente significativo de la creatinina plasmática en el grupo ejercicio ($69.6\pm 5.9 \mu\text{mol/l}$ vs $75.7\pm 5.9 \mu\text{mol/l}$, $p=0.03$). No se registraron cambios en las determinaciones de cistatina C en este grupo. Se pudo constatar una disminución del amonio en ambos grupos aunque este cambio no resultó estadísticamente significativo. Tampoco se observaron cambios en el PHES y ni en la CFF en ninguno de los dos grupos. Del mismo modo los niveles de MDA no se modificaron al final respecto del inicio del estudio, en ninguno de los dos grupos estudiados (Tabla 3).

No se registraron cambios en los parámetros hemodinámicos en el grupo ejercicio (presión arterial media basal 82.4 ± 5.5 , a los 3 meses 80.8 ± 4.1 mm Hg, ($p=1$); frecuencia cardíaca basal 68.0 ± 5.0 , a los 3 meses 66.3 ± 4.6 ppm, ($p=0.73$).

No hubo complicaciones de la cirrosis durante el estudio en ninguno de los dos grupos.

DISCUSIÓN

Una proporción elevada de pacientes cirróticos, aún compensados, presenta fatiga, escasa tolerancia al esfuerzo y disminución de la calidad de vida [1,4], que limitan en mayor o menor grado su actividad normal. Estos trastornos no parecen guardar relación con el grado de insuficiencia hepática. Se ha sugerido que algunos de estos pacientes pueden mejorar si hacen un ejercicio

moderado (gimnasia, andar...) [1], aunque no se han realizado estudios hasta el momento que lo demuestren. En nuestro estudio hemos observado que un programa de ejercicio físico moderado aumenta de forma estadísticamente significativa la masa muscular, la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida de los pacientes con cirrosis compensada.

Las medidas antropométricas reflejaron un aumento significativo del peso y del IMC y de todos los perímetros de extremidades inferiores (cuadriceps superior, medio e inferior), siendo este aumento estadísticamente significativo en el perímetro del cuadriceps inferior. Los pacientes del grupo ejercicio realizaron series de cinta y bicicleta estática, trabajando sobre todo la musculatura del tren inferior. Nuestros resultados son compatibles con un desarrollo predominante del cuadriceps inferior al realizar este tipo de ejercicio.

Además los pacientes del grupo ejercicio mejoraron de forma significativa en los resultados de los tests de tolerancia al esfuerzo (test de la marcha y test de las escaleras). Esto se explicaría por el hecho de que al desarrollar la musculatura de ambas extremidades inferiores y realizar ejercicios de resistencia en extremidades superiores, conseguirían una mayor adaptación al esfuerzo y una mejora significativa de la sensación de disnea y fatiga.

Los pacientes con cirrosis hepática tienen una calidad de vida limitada a causa de la evolución de la enfermedad y de sus complicaciones [4]. Tras el ejercicio físico, observamos que todos los parámetros tanto físicos (salud general, dolor, rol físico y función física), como los mentales (función social, vitalidad, rol emocional y salud mental) mejoraron en el grupo ejercicio, sin embargo fue la salud general, la vitalidad y la función social los que alcanzaron significación estadística.

Al analizar el amonio en sangre se observó una disminución no significativa en ambos grupos. Probablemente el hecho de que los dos grupos tomaran suplementos de leucina en la dieta propició el descenso de los niveles de amonio en sangre en ambos grupos [12-14].

En nuestro estudio, los pacientes incluidos estaban compensados, no presentaban ascitis y en el caso de tener varices, estaban en profilaxis de hemorragia con betabloqueantes. Por ello podíamos suponer que el ejercicio no produciría efectos indeseables en estos pacientes [23,24]. Efectivamente, al evaluar la seguridad, no se observaron complicaciones de la cirrosis durante el estudio en ninguno de los dos grupos. En el grupo ejercicio no se registraron cambios en los parámetros hemodinámicos analizados. Sí que se observó un aumento significativo de la creatinina en el grupo ejercicio, aunque no se observaron diferencias en la cistatina C (parámetro de mayor sensibilidad para medir la función renal), por lo que este incremento de la creatinina se atribuyó al aumento de masa muscular y no a un deterioro de la función renal.

El MDA en sangre, típico aldehído producto de la peroxidación lipídica, está notablemente aumentado en los pacientes cirróticos [20]. Nuestros resultados no han mostrado variaciones de los niveles de MDA al final de un programa de ejercicio moderado respecto al inicio, por lo que podemos concluir que el ejercicio físico moderado en los pacientes cirróticos no aumenta el daño oxidativo, algo que sí se ha observado con ejercicio agudo intenso en controles sanos [26-28].

Este estudio tiene una serie de limitaciones. Son pocos pacientes (estudio piloto), por lo que serían necesarios más estudios con un mayor número de pacientes para confirmar los resultados, evaluar la masa muscular con técnicas

de imagen, confirmar la seguridad, profundizar en los efectos del ejercicio en los pacientes cirróticos, especialmente sobre el sistema inmunológico.

Otra de las limitaciones es que es un estudio abierto y que a la hora de evaluar la calidad de vida debemos tener en cuenta el posible efecto placebo del ejercicio.

Además, los resultados se han analizado por protocolo y no por intención de tratar.

Se debería profundizar más en el aspecto de adhesión al tratamiento y analizar las causas de porque dos pacientes faltaron a más del 50% de las sesiones.

Sería interesante incluir en el próximo estudio con un mayor número de pacientes un análisis con un grupo focal para detectar todos estos aspectos cualitativos que no hemos podido analizar en este estudio.

CONCLUSIONES

Un programa de ejercicio físico moderado dirigido a pacientes con cirrosis hepática compensada, aumentaría la masa muscular, la tolerancia al esfuerzo y mejoraría la calidad de vida de estos pacientes. El ejercicio moderado en los pacientes con cirrosis compensada, no aumenta el daño oxidativo y podría ser un tratamiento eficaz y seguro.

BIBLIOGRAFIA

1. Bruguera M, Rodés J. Cirrosis hepática compensada. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. 2ª ed. Eds. Berenguer J, Bruguera M, García M, Rodrigo L (Asociación Española para el Estudio del Hígado). ELBA, SA. Madrid 2001:99-104.
2. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:602-609.
3. McCullogh AJ. Malnutrition in liver disease. *Liver Transplant* 2000;6(supl.1):85-96.
4. Les I, Doval E, Flavià M, et al. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *European J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:221-227.
5. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 2008;28:70-80.
6. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42:S45-S53.
7. Romero M, Córdoba J, Rodrigo M, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879-885.
8. Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, et al. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and TIPSS. *Hepatology* 2002;36:1163-1171.

9. García-Pagán JC, Santos C, Barberá JA, et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1996;111:1300-1306.
10. Sinniah D, Fulton T.T, McCullough H. The effect of exercise on the venous blood ammonium concentration in man. *J Clin Path* 1970;23:715-719.
11. Fabbri A, Magrini N, Bianchi G, et al. Overview of randomized clinical trials of oral branched chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *J Parent Enteral Nutr* 1996;20:159-164.
12. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. The italian BCAA Study Group. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003;124:1792-1801.
13. Les I, Planas M, Flavià M, et al. Efectos de las proteínas de la dieta en la evolución de la encefalopatía hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32(supl.1):117-118.
14. Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al. for the LOTUS group. Effects of oral branched chain amino acids granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:705-713.
15. González-Navajas JM, Bellot P, Francés R, et al. Presence of bacterial-DNA in cirrhosis identifies a subgroup of patients with marked inflammatory response not related to endotoxin. *J Hepatol* 2008;48:61-67.
16. Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:27-31.

17. Albillos A, de la Hera A, González M, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37:208-217.
18. Shawcross DL, Wright G, Olde Damink SWM, et al. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007;22:125-138.
19. Jalan R, Dharmesh K. Reversal of diuretic-induced hepatic encephalopathy with infusión of albumin but not colloid. *Clin Sci* 2004;106:467-474
20. Lee KC, Yang YY, Wang YW, et al. Increased plasma malondialdehyde in patients with viral cirrhosis and its relationship to plasma nitric oxide, endotoxin and portal pressure. *Dig Dis Sci* 2010;55:2077-85.
21. Elejalde JI. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *An Med Interna* 2001 V.18 n.6. Madrid.
22. Mergener M, Rosso M, Venzon M, et al. Oxidative stress and DNA damage in older adults that do exercise regularly. *Clin Biochem* 2009;42:1648-1653.
23. Saló J, Guevara M, Fernández-Esparrach G, et al. Impairment of renal function during moderate physical exercise in cirrhotic patients with ascites: relationship with the activity of neurohumoral systems. *Hepatology* 1997; 25:1338-42.
24. Bandi JC, García-Pagán JC, Escorsell A, et al. Effects of propranolol on the hepatic hemodynamic response to physical exercise in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28:677-82.

TABLAS

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

	Ejercicio (n=8)	Control (n=9)
Edad (años)	61.8±3.6 (46-72)	61.8±3.4 (43-75)
Sexo (hombre / mujer)	5/3	7/2
Etiología (alcohol / virus)	6/2	7/2
Antecedente ascitis	8	9
Antecedente encefalopatía	0	2
Antecedente hemorragia varices	2	1
Varices esofágicas G I/G II/G III	2/0/1	6/0/0
Betabloqueantes	4	3
Diuréticos	3	4
Child-Pugh A/B	7/1	7/2
Bilirrubina (µmol/L)	24.5±3.9	20.3±4.4
Albúmina (g/L)	37.9±1.3	40.2±1.6
INR	1.19±0.03	1.12±0.04
Creatinina (µmol/L)	69.6±5.9	79.8±6.7
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27.1±1.8	27.1±1.8
Test de la marcha (metros en 6 min.)	332±33	318±38

INR: international normalized ratio. p NS en todos los parámetros.

Tabla 2. Variaciones en los parámetros antropométricos durante el estudio.

	Ejercicio (n=8)		Control (n=9)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
Peso (kg)	73.6±5.9	75.6±6.2*	76.1±6.3	75.6±6.3
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27.1±1.8	28.0±2.0**	27.1±1.8	27.0±1.5
Pliegue subcutáneo tricipital (mm)	19.5±2.2	19.8±2.1	11.2±2.4	10.6±2.3
Perímetro brazo (cm)	28.2±1.9	28.5±1.8	26.7±1.3	27.1±1.5

*p=0.03, **p=0.05. p NS en los parámetros restantes.

Tabla 3. Datos analíticos y resultados del PHES y CFF de los pacientes de ambos grupos al inicio y al final del estudio.

	Ejercicio (n=8)		Control (n=9)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
Bilirrubina ($\mu\text{mol/l}$)	24.5 \pm 3.9	23.3 \pm 2.2	20.3 \pm 4.4	17.7 \pm 2.7
Albúmina (g/l)	37.9 \pm 1.3	40.1 \pm 1.2*	40.2 \pm 1.6	42.9 \pm 2.0
Creatinina ($\mu\text{mol/l}$)	69.6 \pm 5.9	75.7 \pm 5.9**	79.8 \pm 6.7	73.2 \pm 4.5
Cistatina C (mg/l)	0.99 \pm 0.06	1.01 \pm 0.06	1.01 \pm 0.06	1.06 \pm 0.07
MDA ($\mu\text{mol/l}$)	0.10 \pm 0.01	0.10 \pm 0.01	0.12 \pm 0.01	0.12 \pm 0.01
Amonio ($\mu\text{mol/l}$)	76.8 \pm 11.4	64.2 \pm 10.7	74.2 \pm 13.8	57.1 \pm 12.1
PHES (puntuación)	0.13 \pm 0.6	-0.2 \pm 0.4	-1.1 \pm 1.2	-1.0 \pm 1.0
CFF (Hz)	43.1 \pm 1.6	42.1 \pm 1.5	43.2 \pm 2.6	46.9 \pm 1.2

*p= 0.03, **p=0.03. p NS en los parámetros restantes.

MDA: malondialdehido; PHES: psychometric hepatic encephalopathy score; CFF: critical flicker frequency.

FIGURAS

Figura 1: Un paciente y las fisioterapeutas realizando el test de la marcha.



Figura 2: Un paciente practicando bicicleta estática.

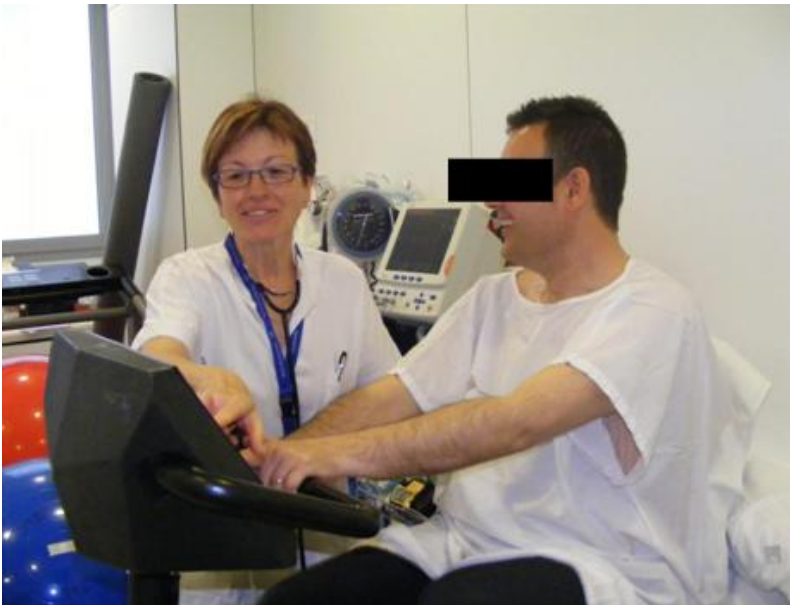


Figura 3. Variaciones antropométricas en el perímetro del cuádriceps.

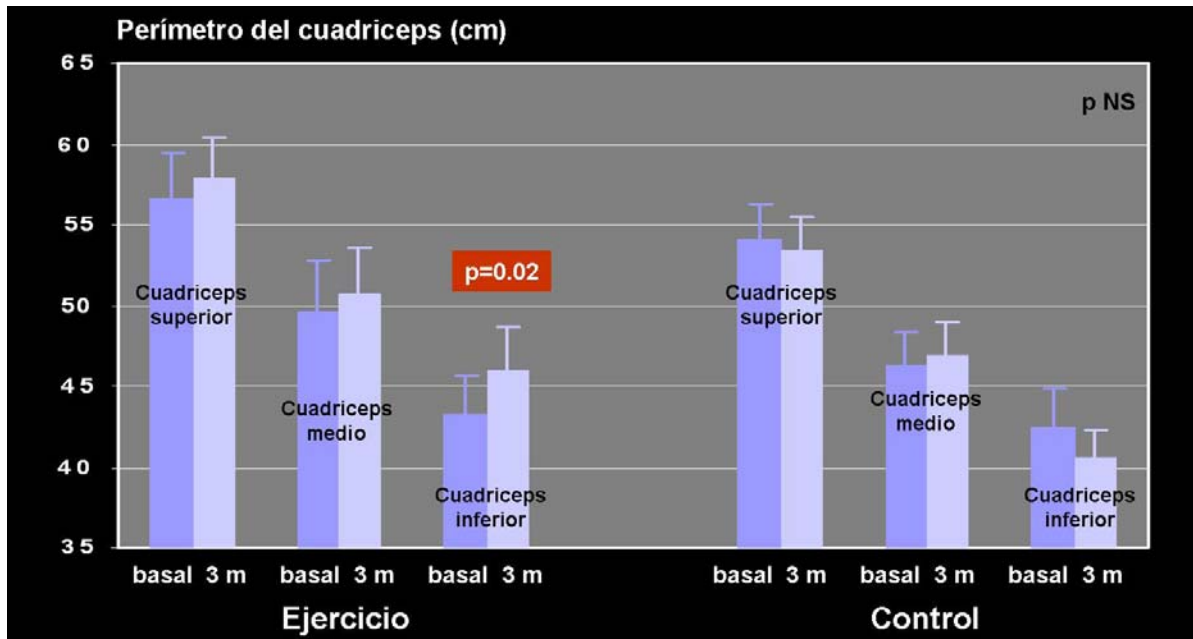


Figura 4. Variaciones en los test de tolerancia al esfuerzo

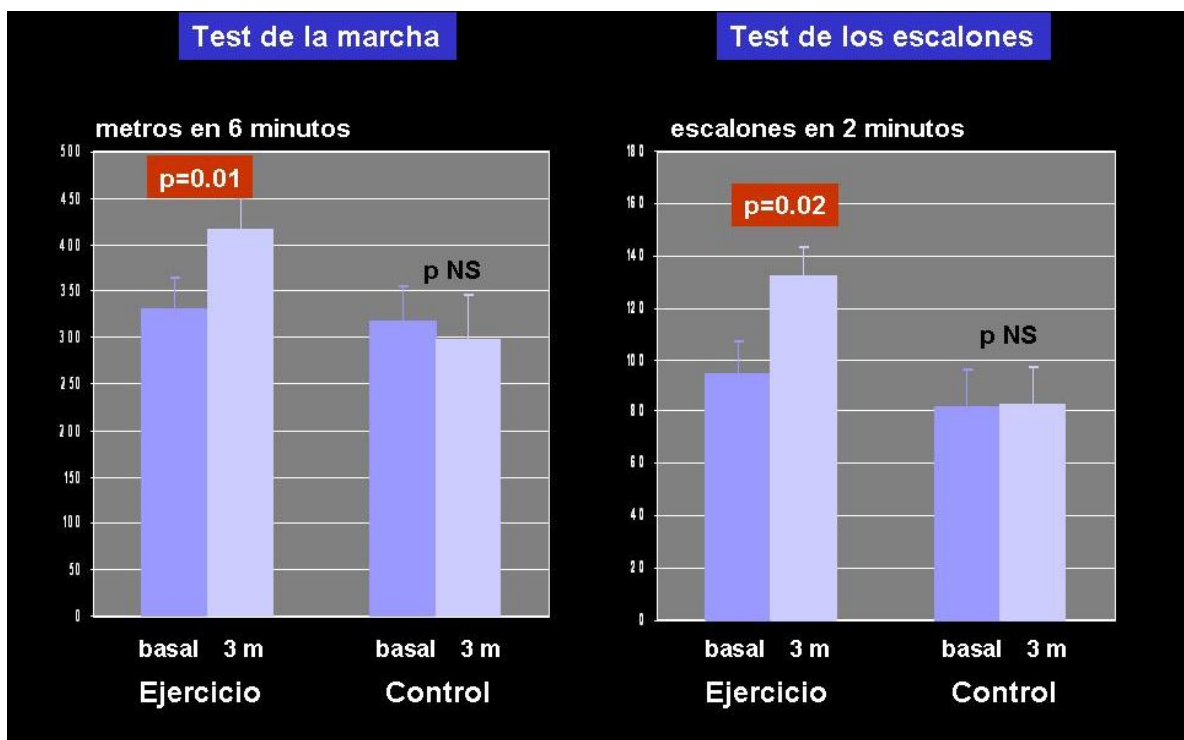


Figura 5: Variaciones en los parámetros de calidad de vida en el grupo ejercicio.



Figura 6: Variaciones en los parámetros de calidad de vida en el grupo control.

