



Título del protocolo: Efecto de una intervención multifactorial (dieta, ejercicio y consumo de cerveza sin alcohol) en el estado nutricional, estrés oxidativo sistémico y función endotelial en pacientes con cirrosis hepática.

Investigador principal: Dr. Ricardo Macías Rodríguez

Institución: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Coautores: L.N. Astrid Ruiz Margáin / Dr. Aldo Torre Delgadillo

1) Antecedentes:

La cirrosis hepática (CH) es el resultado de la inflamación crónica del parénquima hepático ocasionado por enfermedades como la infección por virus C de hepatitis, la ingesta de alcohol o la esteatohepatitis no alcohólica.

En la evolución de la enfermedad se observan complicaciones como la encefalopatía hepática, ascitis, sangrado variceal y carcinoma hepatocelular. Paralelamente se desarrolla hipertensión portal (HTP) la cual aumenta al progresar la CH, incrementando el riesgo de mortalidad.

Otra complicación presente en el 30-90% de los pacientes con CH es la desnutrición (DN), ocasionada por diferentes mecanismos incluyendo catabolismo acelerado, hiporexia secundaria a fármacos y compresión gástrica por ascitis/esplenomegalia. Además la desnutrición se relaciona con mayores complicaciones de la CH, incluyendo aumento en la HTP mediada por diferentes mecanismos, como inflamación sistémica, estrés oxidativo y principalmente disfunción endotelial. La sarcopenia, una forma de desnutrición, que indica depleción de masa muscular se encuentra hasta en el 40% de los pacientes con CH y se relaciona con mortalidad elevada.

Entre las vías relacionadas al desarrollo y progresión de la sarcopenia se han descrito inflamación mediada por diferentes citocinas, estrés oxidativo y disfunción endotelial (DE). La DE es la falla de los mecanismos de vasodilatación y vasoconstricción, principalmente por alteración en la producción de óxido nítrico (NO) e incremento concomitante de vasoconstrictores (derivados del sistema renina angiotensina, endotelinas y sistema nervioso simpático). Estos mecanismos constituyen parte fundamental de la fisiopatología de la hipertensión portal, por lo que conocer y tratar con base fisiopatológica resulta necesario en los pacientes con CH.

2) Planteamiento del problema:

La cirrosis hepática es un problema de salud pública, constituyendo la 5ª causa de muerte en México y se espera que en los años venideros aumente su prevalencia. De hecho, para



el año 2050 existirán 1.8 millones de personas con CH, por lo que el entendimiento de la fisiopatología y las complicaciones derivadas merecen especial interés.

Una de ellas es la sarcopenia, presente en el 40% de los pacientes con CH, por lo cual se estima que para el año 2050, alrededor de 720,000 personas estarán afectadas por esta complicación nutricional en nuestro país.

La sarcopenia se asocia con deterioro cognitivo, menor calidad de vida, mayor mortalidad y con un peor pronóstico de las complicaciones de la cirrosis, incluyendo aquellas relacionadas con la hipertensión portal.

Debido a esto la búsqueda de opciones terapéuticas dirigidas a la mejoría del estado nutricional y de manera específica, al tratamiento de la sarcopenia, merecen ser investigadas en los pacientes con CH. Tales intervenciones incluyen tratamiento nutricional y programas de entrenamiento físico, que no han sido explorados de manera adecuada en esta población. Las mejores opciones terapéuticas deben incluir maniobras sencillas, costo-efectivas, con una base fisiopatológica y que posean gran alcance poblacional.

Los ingredientes de la cerveza poseen componentes relacionados con mejoría en el estrés oxidativo, la función endotelial y mejoría en el estado nutricional. Todo esto supone un beneficio potencial en esta población de pacientes, tanto en la mejoría de la masa muscular, disfunción endotelial e inclusive en la hipertensión portal.

3) Hipótesis:

Una intervención multifactorial que incluya un programa de nutrición, entrenamiento físico y consumo de cerveza sin alcohol mejora el estado nutricional (ganancia en la masa muscular) y la función endotelial en pacientes con cirrosis e hipertensión portal a través de mejoría en el estrés oxidativo sistémico.

4) Objetivos:

Objetivo primario

Evaluar la eficacia de la intervención multifactorial mediante un programa de nutrición, ingesta de cerveza sin alcohol y entrenamiento físico supervisado para aumentar la masa muscular (en un 20% del basal) y mejorar la disfunción endotelial en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal vía mejoría del estrés oxidativo sistémico (malonildialdehído).

Objetivos Secundarios

- Evaluar si existe una mejoría en la calidad de vida de los pacientes que reciben la intervención multifactorial con cerveza.
- Observar los cambios en la expresión de eNOS e iNOS en los pacientes que reciben la intervención multifactorial con cerveza.
- Evaluar los cambios en estrés oxidativo sistémico en los pacientes que reciben la intervención multifactorial con cerveza a través de otras sustancias como el



malonildialdeído, 8-OH guanosina, glutatión (GSH/GSSG), SOD (superóxidodismutasa) y catalasa.

- Evaluar correlaciones entre la ingesta de cerveza y los niveles de citocinas pro-inflamatorias (IL 1B IL 6 y TNFa) y antiinflamatorias (IL10) y moléculas de adhesión vascular (VCAM-1; ICAM-1).

5) Justificación:

El estado nutricional ha tomado gran importancia en la evaluación integral del paciente con cirrosis hepática. Más aún, la evolución de las complicaciones derivadas de esta enfermedad, incluyendo ascitis, encefalopatía hepática e inclusive hipertensión portal puede ser modificada de manera negativa por el estado nutricional del paciente con cirrosis.

Debido a que en México la CH representa un problema de Salud Pública, su estudio basado en el conocimiento de la fisiopatología, el explorar las diferentes vías que puedan retrasar su progresión o la de las complicaciones descritas anteriormente justifica el desarrollo de investigación en este campo. Además, la carga impuesta a los Servicios de Salud es de gran magnitud: en nuestra Institución los costos relacionados con la cirrosis aumentan según el estadio de la enfermedad. En pacientes en estadio Child A, el costo anual por paciente es de \$26,000 pesos y en Child C de \$108,000, afectando principalmente a pacientes entre 25 y 55 años de edad, esto es, la de mayor productividad.

El asignar maniobras sencillas, con gran alcance poblacional orientadas hacia la educación en el estilo de vida, que incluye una adecuada nutrición, ejercicio y un suplemento de fácil ingesta y que sea atractivo para estos pacientes, reportaría grandes beneficios a una