

EL EJERCICIO FÍSICO EN LA HEPATITIS CRÓNICA C. REVISIÓN EN LA LITERATURA.

M. Rivas-Rivas¹, C. Rodríguez-Ramos², M.A. López³, M. Romero-Gómez⁴

¹Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz.

²Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

³Escuela de Medicina de la Educación Física y el Deporte.

⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío y Virgen de Macarena. Sevilla.

Resumen

Aunque el cuerpo humano está diseñado para moverse y realizar actividad física intensa, el ejercicio no forma parte del estilo de vida de la población media.

El músculo esquelético desempeña un papel destacado durante el ejercicio como el órgano más directamente afectado. Sin embargo, el ejercicio es un gran reto también para otros órganos, como el estómago, el cerebro y en particular para el hígado debido a su papel central en el mantenimiento de la glucosa, homeostasis de los lípidos y su función como proveedor de energía para el músculo de trabajo. Las investigaciones recientes sobre la efectividad del entrenamiento muestran alteraciones del contenido hepático de lípidos y sugieren una adaptación significativa del metabolismo del hígado a la actividad física regular.

Es necesario conocer estas adaptaciones y modificaciones del ejercicio sobre los diferentes sistemas orgánicos, que serán beneficiosas en la mayoría de los casos, siempre y cuando se realicen dentro de un régimen pautado de actividad física y adecuada a las necesidades del individuo al que se dirigen. En los últimos años y desde diversos estudios clínicos y meta-análisis se han establecido recomendaciones para promocionar la práctica de actividad física regular por los múltiples beneficios que ello supone para la salud.

Los pacientes con hepatitis crónica estudiados hasta el momento parecen tolerar la actividad física sin deterioro de la función hepática, y el entrenamiento regular en estos pacientes aumenta del consumo de oxígeno y mejora de la capacidad de trabajo.

Palabras clave: Ejercicio físico, hepatitis crónica C.

Key words: Physical exercise, chronic hepatitis C.

Relación entre ejercicio físico, estrés oxidativo y enfermedad

Se llama ejercicio físico a cualquier actividad física que mejora y mantiene la aptitud física, la salud y el bienestar de la persona. Se lleva a cabo por diferentes razones como el fortalecimiento muscular, la mejora del sistema cardiovascular, el desarrollo de habilidades atléticas, la práctica deportiva, la pérdida de grasa o mantenimiento, así como la actividad recreativa.

En los últimos años y desde diversos estudios clínicos y meta-análisis se han establecido recomendaciones para promocionar la práctica de actividad física regular por los múltiples beneficios que ello supone para la salud. Se sabe que mantiene la sensibilidad a la insulina, la aptitud cardio-respiratoria y previene la aparición de enfermedad cardíaca coronaria y diabetes mellitus tipo 2. La inactividad física conduce a un aumento de la incidencia de enfermedades crónicas¹.

La falta de ejercicio regular eleva el riesgo de sufrir trastornos crónicos como la enfermedad coronaria, (casi el 22% de todos los casos de enfermedad coronaria que ocurren en el

CORRESPONDENCIA

Marta Rivas Rivas
marta.rivas2@gmail.com

mundo pueden atribuirse a la falta de actividad física y al estilo de vida sedentaria, la actividad física ejerce su efecto de forma independiente), la hipertensión (la actividad física regular previene la hipertensión y reduce la presión arterial en adultos normotensos, pre hipertensos o hipertensos), la hipercolesterolemia (la práctica de actividad física regular en especial ejercicios aeróbicos influye de forma positiva sobre el metabolismo lipídico y los perfiles lipídicos, la actividad física se relaciona de forma inversa en la concentración de colesterol y la relación entre colesterol y el HDL), el cáncer (mama, pulmón, próstata y colon)^{2, 3}, la obesidad (la restricción del consumo de calorías y el aumento de la combustión de calorías a través de la actividad física y el ejercicio son métodos eficaces para reducir el peso corporal y el contenido adiposo del cuerpo en forma simultánea con la normalización de la presión arterial y perfiles lipídicos en sangre) y alteraciones músculo esqueléticas (la ingesta adecuada de calcio y la actividad física regular ayudan a contrarrestar la pérdida de hueso relacionada con la edad, el ejercicio conserva más resistencia a los huesos, ligamentos y tendones reduciendo el riesgo de fracturas óseas y desgarros del tejido conectivo).

La obtención de mayores ventajas para la salud depende del volumen (intensidad, frecuencia y duración) de la actividad física⁴. Esto se denomina relación dosis-respuesta, a mayor volumen de actividad, mayor porcentaje de mejora potencial lograda.

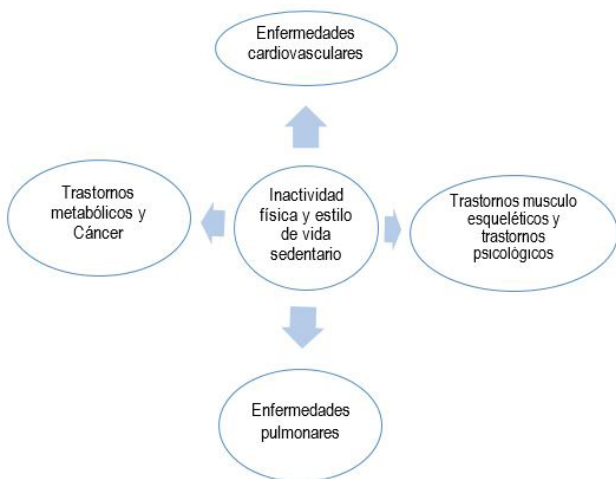


Figura 1 Relación entre ejercicio físico y enfermedad.

Hay multitud de enfermedades que se han relacionado con el estrés oxidativo y la generación de radicales libres. El daño oxidativo desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de algunas enfermedades⁵ (enfermedades neurodegenerativas, cáncer, diabetes, procesos de aterosclerosis, alteraciones metabólicas, cirrosis, colitis ulcerosa, artritis...) como sugieren los mayores niveles circulantes de LDL-oxidada que muestran estos pacientes en comparación con controles sanos. De hecho, este mayor estrés oxidativo ha sido propuesto como diana terapéutica en el manejo clínico de los pacientes.

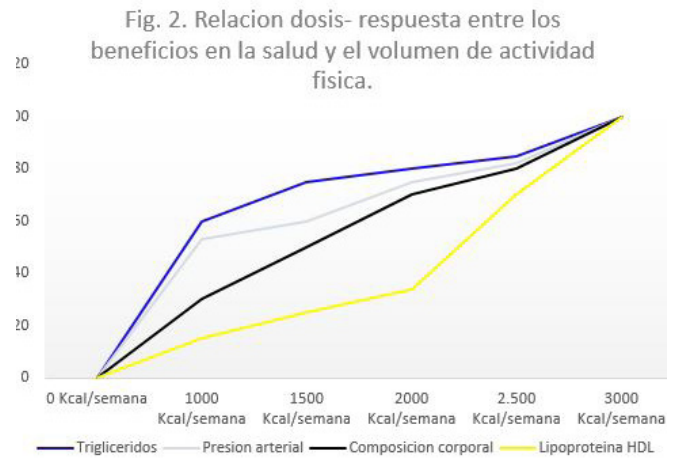


Figura 2 Relación dosis respuesta entre los beneficios en la salud y el volumen de actividad física.

Se ha demostrado que el entrenamiento aeróbico mejora las defensas antioxidantes de mujeres con síndrome metabólico. De manera similar, el ejercicio físico ha conseguido mejorar las defensas antioxidantes en otros grupos poblaciones que también presentan un mayor daño oxidativo⁶. De igual manera, se ha demostrado que el ejercicio físico beneficia a la gestión de las enfermedades hepáticas relacionadas con la obesidad independientemente de la reducción de peso detectable, a través de una mejora en la condición inflamatoria hepática y niveles de estrés oxidativo^{7,9}. El ejercicio aeróbico disminuye la resistencia a la insulina, disminuye la grasa corporal y al mismo tiempo reduce los niveles séricos de leptina¹⁰.

Otro estudio de este mismo año realizado en ratas demuestra que el entrenamiento aeróbico en piscina induce adaptaciones positivas en las mitocondrias hepáticas, aumentando la relación de glutatión reducido/oxidado, GSH / GSSG, la actividad de súper oxido dismutasa, MnSOD, la reducción de dimetiltiazol, MTT, y disminuyendo ácido Tiobarbiturico, TBARS, y los niveles de proteínas carbonilo^{11, 12}.

Dieta, estilo de vida y desórdenes metabólicos en la hepatitis C

La infección por el virus de la hepatitis C altera la normalidad de los procesos metabólicos pero además estos están influenciados por los factores metabólicos del huésped. Una característica significativa de la fisiopatología de la infección por el virus C es la resistencia a la insulina hepática y tisular^{13, 14}.

Numerosos estudios están implicados en relacionar el mecanismo molecular por el cual el virus genera resistencia a la insulina¹⁵. Hasta hoy se han visto implicadas muchas citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral (TNF alfa), asociado a la resistencia insulínica hepática y sistémica y al desarrollo de diabetes. Además otras citoquinas como interleukina IL-6 y IL-18 han sido implicadas en el desarrollo de resistencia a la insulina, pero

es el TNF alfa el que juega un papel fundamental en la aparición de resistencia a la insulina en la obesidad y la infección por hepatitis C.

La infección por el virus de la hepatitis C induce al desarrollo de esteatosis hepática, estrés oxidativo, resistencia a la insulina, alteraciones en el metabolismo lipídico y sobrecarga hepática férrica, dando lugar a un aumento de la resistencia a la terapia antiviral, a una mayor progresión a la fibrosis, al desarrollo de carcinoma hepatocelular y en general a un empeoramiento de la calidad de vida¹⁶⁻¹⁸.

Los factores metabólicos están asociados a la inflamación hepática, fibrosis y hepatocarcinogenesis en la hepatitis C. La presencia de obesidad visceral en pacientes infectados por el VHC se ha asociado a bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad, a la presencia de esteatosis y a una mayor resistencia a la insulina. Todo ello afecta a los niveles de ALT en suero y a una mayor progresión de la enfermedad hepática así como a una menor tasa de respuesta viral sostenida^{19, 20}.

Por lo tanto las interacciones de la hepatitis C y los factores metabólicos parecen promover sinérgicamente hepatocarcinogénesis. El ejercicio físico es una conducta bien establecida que beneficia los trastornos metabólicos. Además el ejercicio es eficaz para mejorar la hiperglucemia sin influencia de un medio resistente a la insulina, así como para mejorar la respuesta antiviral temprana y niveles de alfa-fetoproteínas en suero.

La dieta y las recomendaciones sobre el estilo de vida en la hepatitis C son las mismas que para los pacientes con obesidad, diabetes y síndrome metabólico, reflejando el potencial efecto negativo de los factores metabólicos en el curso clínico de la hepatitis C.

Papel de las citoquinas en el ejercicio y metabolismo

Durante los últimos 20 años, ha sido bien documentado que el ejercicio tiene un efecto profundo en el sistema inmunológico. Con el descubrimiento de que el ejercicio provoca un aumento en un número de citoquinas, se estableció una posible relación entre la actividad contráctil del músculo esquelético y cambios inmunes^{21, 22}. Existe una relación entre la contracción muscular y los cambios humorales en forma de un "factor de ejercicio", que podría mediar algunos de los cambios metabólicos inducidos por el ejercicio en otros órganos como el hígado y el tejido adiposo^{23, 24}.

Las citoquinas y otros péptidos que se producen y expresan por las fibras musculares y ejercen efectos paracrinos o endocrinos son clasificados como "mioquinas". Desde el descubrimiento de que la interleucina (IL) -6 se libera con la contracción del músculo esquelético se ha acumulado evidencia que soporta un efecto de la IL-6 sobre el metabolismo. Curiosamente, las investigaciones recientes demuestran que los músculos esqueléticos pueden producir y expresar citoquinas pertenecientes a familias claramente diferentes. Por lo tanto el músculo esquelético tiene la capacidad de expresar varias mioquinas, como la IL-6, IL-8 e IL-15, y la actividad contráctil juega un papel en la regulación de la expresión de estas citoquinas en el músculo esquelético²⁵.

Existe un marcado aumento en los niveles circulantes de IL-6 después de ejercicio prolongado, IL-6 aumenta de manera exponencial (hasta 100 veces) en respuesta al ejercicio, y declina en el periodo post-ejercicio. IL-6 es más a menudo clasificada como una citoquina proinflamatoria, sin embargo, IL-6 también tiene propiedades anti-inflamatorias²⁶. El aumento inducido por ejercicio en el plasma de IL-6 es seguido por un aumento de los niveles circulantes de citoquinas antiinflamatorias tales como IL-1ra e IL-10. Las fibras musculares en contracción producen y liberan IL-6, que induce varios efectos metabólicos. IL-6 induce la lipólisis y la oxidación de la grasa y está implicado en la homeostasis de la glucosa durante el ejercicio. Además, la IL-6 tiene fuertes efectos anti-inflamatorios y puede inhibir la resistencia a la insulina inducida por TNF. En resumen, la IL-6 se expresa y se libera por la contracción del músculo esquelético humano, y tiene varios efectos metabólicos en los seres humanos in vivo tales como estimular la acción de la insulina, mantener la homeostasis de la glucosa, e induce la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos mediada por la activación de AMPK²⁷.

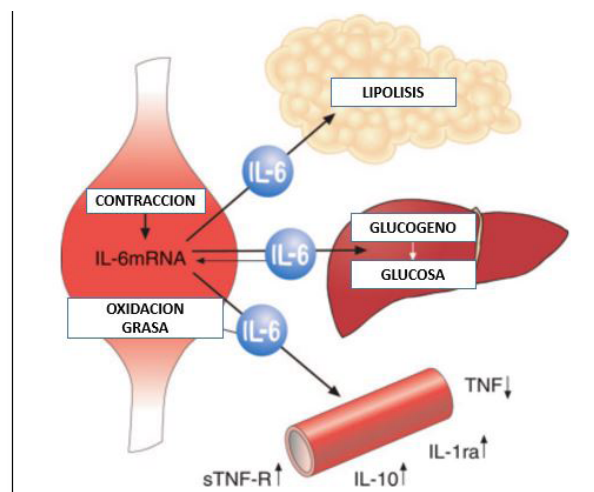


Figura 3 IL-6 secretada por el músculo durante la contracción muscular.

El músculo esquelético es un órgano endocrino que por la contracción estimula la producción y liberación de citoquinas y péptidos capaces de influir en el metabolismo y modificar la producción de citoquinas en los tejidos y órganos. El músculo puede comunicarse con otros órganos, tales como el tejido adiposo, el hígado, páncreas, huesos y cerebro. La IL6 está involucrada con el AMPK que interviene en la oxidación de las grasas. Los beneficios de la buena alimentación y el ejercicio físico han sido ampliamente documentados y son la piedra angular para el tratamiento no farmacológico de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas. El ejercicio físico tiene propiedades antiinflamatorias, el deporte es capaz de producir adaptaciones en el metabolismo del tejido adiposo, hepático, músculo esquelético y proceso inflamatorio.

Bibliografía

1. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin B a, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2007 Aug 28 [cited 2014 Jul 10];116(9):1081–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671237>
2. artsch H, Nair J. New DNA-based biomarkers for oxidative stress and cancer chemoprevention studies. *Eur J Cancer* [Internet]. 2000 Jun;36(10):1229–34. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804900000952>
3. Bartsch H, Nair J. Potential role of lipid peroxidation derived DNA damage in human colon carcinogenesis: studies on exocyclic base adducts as stable oxidative stress markers. *Cancer Detect Prev* [Internet]. 2002 Oct;26(4):308–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361090X02000934>
4. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Review Health benefits of physical activity : the evidence. 2006; March:174(6):801-9
5. Cogger VC, Muller M, Fraser R, McLean AJ, Khan J, Le Couteur DG. The effects of oxidative stress on the liver sieve. *J Hepatol* [Internet]. 2004 Sep [cited 2014 Nov 23];41(3):370–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15336438>
6. Ordonez FJ, Rosety I, Rosety M a, Camacho-Molina a, Fornieles G, Rosety M, et al. Aerobic training at moderate intensity reduced protein oxidation in adolescents with Down syndrome. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2012 Feb [cited 2015 Jan 8];22(1):91–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673251>
7. Mizuta T. Can exercise be a new approach for chronic hepatitis C? *Hepatol Res* [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 Nov 23];41(10):925–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21951871>
8. Rusu E, Jinga M, Enache G, Rusu F, Dragomir AD, Ancuta I, et al. Effects of lifestyle changes including specific dietary intervention and physical activity in the management of patients with chronic hepatitis C--a randomized trial. *Nutr J* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Nov 23];12:119. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3751456&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Johnson N a, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Nov 6];50(4):1105–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19637289>
10. Konishi I, Hiasa Y, Tokumoto Y, Abe M, Furukawa S, Toshimitsu K, et al. Aerobic exercise improves insulin resistance and decreases body fat and serum levels of leptin in patients with hepatitis C virus. *Hepatol Res* [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 Nov 23];41(10):928–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21707884>
11. Bartsch H, Nair J. Oxidative stress and lipid peroxidation-derived DNA-lesions in inflammation driven carcinogenesis. *Cancer Detect Prev* [Internet]. 2004 Jan [cited 2015 Jan 8];28(6):385–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15582261>
12. Lima FD, Stamm DN, Della-Pace ID, Dobrachinski F, de Carvalho NR, Royes LFF, et al. Swimming training induces liver mitochondrial adaptations to oxidative stress in rats submitted to repeated exhaustive swimming bouts. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Nov 23];8(2):e55668. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3565999&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Aparceró López R, Campo JA Del, Romero-Gómez M. [Hepatitis C and metabolic syndrome]. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(7):530–540. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206412>
14. Kawaguchi Y, Mizuta T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Mar 21 [cited 2014 Nov 7];20(11):2888–901. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3961972&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Lerat H, Honda M, Beard MR, Loesch K, Sun J, Yang Y, et al. Steatosis and liver cancer in transgenic mice expressing the structural and nonstructural proteins of hepatitis C virus. *Gastroenterology* [Internet]. 2002 Feb [cited 2015 Jan 7];122(2):352–65. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508502734689>
16. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* [Internet]. 2006 May [cited 2014 Nov 23];130(6):1636–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697727>
17. Del Campo J a, Ampuero J, Rojas L, Conde M, Rojas a, Maraver M, et al. Insulin resistance predicts sustained virological response to treatment of chronic hepatitis C independently of the IL28b rs12979860 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Nov 30];37(1):74–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23121166>
18. El-serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 Feb [cited 2014 Nov 9];126(2):460–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508503017335>
19. Pattullo V, Duarte-Rojo A, Soliman W, Vargas-Vorackova F, Sockalingam S, Fantus IG, et al. A 24-week dietary and physical activity lifestyle intervention reduces hepatic insulin resistance in the obese with chronic hepatitis C. *Liver Int* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Nov 23];33(3):410–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23278982>
20. Goossens N, Negro F. The impact of obesity and metabolic syndrome on chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* [Internet]. Elsevier Inc; 2014 Feb [cited 2015 Jan 8];18(1):147–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24274870>
21. Negro F. Hepatitis C virus and liver steatosis: when fat is not beautiful. *J Hepatol* [Internet]. 2004 Mar [cited 2014 Nov 23];40(3):533–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15123371>
22. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Jeffrey MG, Woods A, Bishop NC, et al. Part one : Immune function and exercise. 2011;6–63.

23. Pedersen BK, Akerström TC a, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* [Internet]. 2007 Sep [cited 2014 Oct 15];103(3):1093–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347387>
24. Abd El-Kader S, Gari A, Salah El-Den A. Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Afr Health Sci* [Internet]. 2013 Dec;13(4):857–63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4056484&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Pedersen BK, Febbraio M a. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* [Internet]. 2008 Oct [cited 2014 Sep 11];88(4):1379–406. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18923185>
26. Randt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Nov 19];2010:520258. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2836182&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Pedersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* [Internet]. 2005 Apr [cited 2014 Jul 16];98(4):1154–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15772055>
28. Wolsk E, Mygind H, Grøndahl TS, Pedersen BK, van Hall G. IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Nov [cited 2015 Jan 10];299(5):E832–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823453>
29. Escudero PM. Prescripción de ejercicio en hepatitis. 2002;94:149–53.
30. Rivas Rivas, M. (2015): Impacto del ejercicio en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C. Universidad de Cádiz.