

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CIEGO DE AVILA

HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE

“DR. ANTONIO LUACES IRAOLA”

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BIOQUÍMICAS E IMAGENOLÓGICAS EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHOLICO EN VENEZUELA.**

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE PRIMER GRADO EN GASTROENTEROLOGÍA

AUTORA: DRA. YULEYSIS ZAMORA VIERA

TUTORA: DR. JOSÉ A. CAMACHO ASSEF

ESPECIALISTA DE 1ER. GRADO EN GASTROENTEROLOGIA

MASTER EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

CIEGO DE AVILA

2012



PENSAMIENTO

“...Mejor es evitar la enfermedad que curarla. La medicina verdadera es la que precave”.

José Martí.

AGRADECIMIENTOS

Cuando la vida parece que se nos va cayendo encima y creemos que todo está perdido al punto de caer, siempre contamos con alguien que nos extiende su mano, nos levanta y nos ayuda a sacudirnos del polvo y el pesimismo. Por esa sencilla y noble razón quiero agradecer a todas aquellas personas y amigos que me sirvieron de soporte y me ayudaron para que esta tesis se realizara.

Agradezco a mis padres por ser motores impulsores en el trayecto de mi vida, por estar a mi lado siempre, por enseñarme a levantarme cada vez que caigo por tropiezos de la vida, por guiarme y conducirme por el camino correcto y respetar incluso, cuando no he actuado como les gustaría.

A cada uno de los Docentes que formaron parte del claustro de profesores por la dedicación y entrega en el objetivo de transmitir conocimientos y valores.

A todos:

MUCHAS GRACIAS

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi mamá, la cual le da vida a mi vida, sin la que las cosas más bellas dejarían de tener sentido y por la que hoy tengo oportunidad de hacer todo lo que hago y ser todo lo que soy.

A mi papá, ejemplo de sacrificio imborrable, fuente inspiradora de crecimiento profesional y personal.

A mi impulsiva pero magnífica hermana.

A mi bella e inocente sobrina que adoro.

*A mi gran amor quien llegó a mi vida para fortalecerme,
hacerme crecer como persona y profesional, enseñarme a luchar por
mis ideales y
no rendirme ante las vicisitudes de la vida.*

*A todos los que de una forma u otra han hecho posible que un sueño
se haga realidad.*

RESUMEN

Se realizó una investigación observacional descriptiva transversal para describir las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de 49 pacientes con diagnóstico de hígado graso no alcohólico, en el municipio Sucre del Distrito Capital de Caracas, en el período comprendido desde enero de 2008 hasta diciembre de 2010. Entre las variables de interés que se investigaron observamos que la mayoría de los pacientes tenían edades comprendidas entre 41 y 60 años, presentaban sobrepeso (44,9%) y obesidad (42,9%) y padecían enfermedades propias del Síndrome metabólico, mientras que en cuanto al sexo hubo una distribución similar; la astenia y las molestias en hipocondrio derecho fueron los síntomas más frecuentes, el resultado de laboratorio más representativo en los pacientes estudiados fue el índice de ASAT/ALAT con valores inferiores de la unidad en la totalidad de los pacientes, siendo el aumento de la ecogenicidad hepática el hallazgo ecográfico más relevante encontrado en estos pacientes con hígado graso no alcohólico.

ÍNDICE

• RESUMEN	
• INTRODUCCIÓN.....	1
• OBJETIVOS	6
• MARCO TEÓRICO.....	8
• MATERIAL Y MÉTODO.....	33
• ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	41
• CONCLUSIONES.....	49
• RECOMENDACIONES.....	51
• REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
• ANEXOS.....	64

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA), se caracteriza por la persistencia de enzimas hepáticas elevadas, sin asociación a consumo excesivo de alcohol, es asintomática, con características ecográficas específicas e histológica, en la cual se aprecia un exceso de grasas dentro del hepatocito (esteatosis), que supera el 5 % del peso total del hígado (1).

Existen dos grandes grupos de hígado graso: asociado a alcohol y no alcohólico (1; 2). A éste último se le relaciona principalmente con enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2, obesidad, dislipidemias y otros componentes del síndrome metabólico (SM). El consumo de alcohol estimado para definir la no asociación con el alcohol, en los hombres es menor de 40 ml por día y en las mujeres menores de 20 ml día (3).

Un 60 % de los pacientes son asintomáticos. Cuando hay síntomas, destacan el dolor en hipocondrio derecho y la fatiga, en menor frecuencia astenia y el edema. En algunos casos se detecta hepatomegalia u otros signos de hepatopatía, a medida que la lesión hepática es más severa (Marchesini et al. 2001; Harrison et al 2003) (4; 5).

El diagnóstico de HGNA se realiza generalmente por paraclínica, donde se evidencia persistencia en la elevación de enzimas hepáticas en especial la alanino amino transferasa (ALT) y aspartato amino transferasa (AST), a través del ultrasonido hepático donde se observa un aumento de la refringencia de éste con respecto al riñón, pero, es la biopsia hepática, el exámen que permite confirmar el diagnóstico y estadiar los grados de severidad (4; 5). Mediante el ultrasonido es posible realizar el diagnostico de HGNA con una sensibilidad y especificidad de hasta un 90 %: Existen diferentes grados de HGNA por ultrasonido, que van desde el grado 1 hasta el 3 (6). La biopsia hepática también permiten estadiar el HGNA en diferentes estadios del 1 al 3: grado 1 ó esteatosis simple, grado 2 ó esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), grado 3 ó EHNA más fibrosis.

Estudios poblacionales en algunos países han reportado una prevalencia de NAFLD en la población general del 10 al 24 %, en Europa es de 30 %. (7). La prevalencia de HGNA en pacientes obesos es 4.6 veces mayor. Casi una cuarta parte de la población adulta de Estados Unidos (EEUA) padece de obesidad y se estima que un 19 % de ellos pueden tener Esteatohepatitis, la prevalencia de HGNA es de 23 a 25 % aumentando en los pacientes con hipertransaminasemia persistente en los que se puede observar una prevalencia entre 21 y 63 %. Para el año 2000, 30 millones de norteamericanos, que presentaban obesidad, tenían NAFLD y se estimó que 8,6 millones de ellos podrían tener NASH (8; 9). En cuanto al sexo, estudios poblacionales de EEUA demostraron que la prevalencia de NAFLD mayor en hombres que en mujeres (10) aunque existen discrepancias en este aspecto. Existe variación entre grupos étnicos, observándose más frecuentemente en hispanoamericanos (40 %), que en personas de origen afroamericano (10%-24 %). Se ha descrito un grupo de riesgo importante para la aparición de HGNA tales como diabéticos, obesos y dislipidémicos en los cuales las prevalencias descritas podría superar el 90% (11). En un estudio realizado en una muestra importante de la población del estado Zulia se encontró una prevalencia de 35,6%, Otros grupos han reportado resultados similares en Caracas y Coro (12; 13).

EL HGNA ha sido incluida dentro del síndrome metabólico (SM), entidad caracterizada por la presencia de una serie de co-morbilidades como: hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa o diabetes, dislipidemia : hipertrigliceridemia ó HDL-colesterol baja y obesidad abdominal. En este síndrome la condición fisiopatológica más importante es la resistencia insulínica (RI) (14; 15;).

El punto de unión entre el SM y HGNA es la RI, que es el hallazgo bioquímico más consistente, determinado por diferentes métodos estandarizados, demostrándose una prevalencia elevada de un 80 - 100 % cuando se estudiaron sujetos portadores de HGNA y que además tenían criterios de SM (4; 15; 16 ; 17).

Hasta ahora, no existe un tratamiento definitivo para el HGNA, sin embargo se han realizado ensayos en cambios en el estilo de vida, disminución de peso, ejercicio, además de fármacos como los insulino-sensibilizadores, hipolipemiantes, antioxidantes, citoprotectores e intervenciones quirúrgicas (18). Se conoce que la esteatosis simple es una condición reversible, pero en la medida que avanza la severidad, es más difícil la regresión al estado de normalidad de la función e histología hepática (19;20).

El HGNA afecta a una proporción creciente y preocupante de la población mundial. En países desarrollados, estilos de vida combinados con dietas hipercalóricas y la falta de actividad física ha ocasionado el incremento en la obesidad y síndrome metabólico. La obesidad puede disparar la aparición de IR que incrementa la relación glucosa/insulina y ocasiona trastornos en el metabolismo lipídico induciendo la aparición de HGNA presentándose una fuerte asociación con la insulinoresistencia y la peroxidación de lípidos (21; 22). El HGNA y su forma más agresiva, la EHNA, han acaparado el interés de la comunidad médica en general. Hay evidencia cada vez más sólida que relaciona al HGNA con el SM o síndrome X, al punto de aceptar al HGNA como un elemento más de dicho síndrome, junto con la diabetes, hipertensión, hipertrigliceridemia y obesidad. La resistencia a la insulina parece ser el punto común de convergencia de estas entidades.

En Caracas, no existen reportes sistemáticos de la epidemiología del HGNA, ni se han publicado investigaciones que evidencien las principales características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de esta enfermedad. Lo que impone la necesidad de enriquecer los registros de los aspectos clínicos y complementarios para emitir diagnósticos asertivos desde los diferentes niveles de atención sanitaria, antes de acudir a un diagnóstico histopatológico, lo que permitirá trazar estrategias para el seguimiento y el manejo adecuado de los pacientes que padecen de esta alteración hepática.

Por todo lo anterior, se plantea el siguiente problema de investigación:

¿Qué aspectos clínicos, bioquímicos e imagenológicos son más frecuentes en pacientes con diagnóstico histopatológico de hígado graso no alcohólico en el municipio Sucre del estado de Caracas en Venezuela?

Se plantea además, para dar salida en la presente investigación, la siguiente interrogante científica:

¿Cuántos pacientes diagnosticados de Hígado Graso no Alcohólico, poseen los criterios clínicos para definir la presencia de un Síndrome Metabólico?

MARCO TEÓRICO

1.1 Concepto general

La tendencia global hacia el aumento de la prevalencia de hígado graso debido al estilo de vida moderno, la falta de actividad física, las dietas ricas en grasas y pobre en fibras es un conflicto permanente en la adherencia a las recomendaciones nutricionales y de la salud general (23, 24). Es sabido que en los países desarrollados la ingesta calórica no fue reducida durante el siglo XX de manera tal de ajustarse a un requerimiento menor debido a las comodidades de la vida moderna (25,26).

El término hígado graso se refiere a una amplia gama de alteraciones del hígado. La alteración fundamental es la acumulación excesiva de grasa en las células del Hígado. Lo más corriente es que se deba al consumo de alcohol. Sin embargo, en los últimos años se ha reconocido que una gran parte de los pacientes con hígado graso no beben.

Una gran variedad de términos han sido usados para describir esta entidad, tales como: hepatitis grasa, enfermedad hepática alcohólica similar, enfermedad de Laënnec no alcohólica, hepatitis diabética y esteatohepatitis no alcohólica. Sin embargo, la expresión "enfermedad de hígado graso no alcohólico" en inglés non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) es el término preferido (27).

Por lo tanto, se ha acuñado entonces el término hígado graso no alcohólico (HGNA). El término "no alcohólico/a" se utiliza porque el HGNA y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), determinan alteraciones del hígado en muchos aspectos similares a las que se pueden ver en personas que beben alcohol en forma excesiva aunque ocurren en los individuos que no consumen alcohol o lo hacen en cantidades mínimas lo cual significa la ausencia de un consumo significativo de alcohol. Cabe señalar que el alcohol es una hepatotoxina idiosincrática, es decir, su efecto no es predecible porque el 70% de los pacientes que ingieren 180 gramos diarios de alcohol durante 10 años no desarrollan cirrosis, de modo que no hay una relación absoluta entre dosis y efecto; éste depende de forma muy importante del huésped.

El límite propuesto para considerar como no alcohólica la enfermedad, es de menos de 40 gramos de alcohol diarios para el hombre y 20 gramos de alcohol para la mujer, o menos de 14 a 28 unidades de alcohol por semana.

- 10 gramos de alcohol equivalen a:
 - 350 ml de cerveza
 - 120 ml de vino
 - 45 ml de bebida fuerte

Resulta importante señalar, que a pesar de los datos citados anteriormente, la cantidad de alcohol que produce enfermedad hepática no se ha podido determinar en forma exacta.

Zelman fue el primero en describir la existencia de enfermedad hepática en hombres obesos en 1952. Posteriormente en 1958 Westwater y Fainer confirmaron la presencia de disfunción hepática y de la morfología del hígado en estos pacientes. Se confirmó también que estos parámetros mejoraban al bajar de peso (23). Sin embargo, no fue hasta 1980 que se acuñó el término de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) por Ludwig y col (24), quienes describieron los cambios patológicos usados actualmente.

El rápido incremento de la prevalencia en Estados Unidos, Europa y partes de Asia ha llevado al desarrollo de un amplio rango de estados que van desde hígado graso hasta la esteatohepatitis; con un curso histopatológico benigno (28), aunque datos actuales sugieren un vínculo con las enfermedades cardiovasculares (29), hasta su progresión a la cirrosis con una frecuencia mayor del 10% en aproximadamente 20 años (30), por lo que se necesitan urgentemente terapias para el NASH.

En una primera fase de la enfermedad ocurre la acumulación de grasa sin producir inflamación en el tejido Hepático (no hay inflamación ni daños significativos del órgano). A ello se le llama hígado graso simple, también se usa el término Esteatosis hepática. La presencia de grasa cambia en forma muy importante el aspecto y la función del hígado, pudiendo ocasionar inflamación hepática. Cuando esta ocurre se da lugar a la llamada

esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La trascendencia de la EHNA radica en su potencial progresión hacia la Cirrosis hepática, considerada una etapa avanzada de la enfermedad.

Numerosos son los efectos colaterales de la obesidad. Uno de ellos es el hígado graso que puede afectar la calidad de vida y expone a quienes lo padecen a sufrir crisis que llegan a ser mortales.

Según la Organización Mundial de la Salud, el 80% de los adultos y el 50% de los niños obesos padecen de esteatosis hepática no alcohólica, la cual puede evolucionar hacia una cirrosis hepática o cáncer de hígado (25; 27).

Ello se debe a la acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en las células hepáticas, entre los factores de riesgo más comunes están el Síndrome metabólico, la obesidad, la diabetes, y la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Durante las primeras etapas el hígado graso es asintomático pero con el paso del tiempo origina pérdida de peso, debilidad y fatiga. Al no funcionar de manera correcta el hígado se produce una acumulación de grandes cantidades de amonio en sangre lo que ocasiona cambios neurológicos.

El espectro de alteraciones propias del hígado graso no alcohólico comienza con el hígado graso simple, considerada la anormalidad inicial en esta entidad. El hígado graso simple implica la sola acumulación de grasa en las células del hígado sin la presencia de inflamación o cicatrices en el órgano (fenómeno también llamado Fibrosis hepática).

La grasa se acumula en gotas dentro de las células del hígado y se compone principalmente de un tipo particular de grasa llamada triglicéridos. El hígado graso simple es una condición (benigna) e inofensiva, que significa que por sí mismo, no causa ningún daño significativo del hígado. La etapa siguiente en grado de severidad en el espectro del HGNA es la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Afortunadamente, solamente una fracción pequeña de los pacientes con hígado graso simple desarrollará EHNA. Según lo mencionado, la EHNA implica la acumulación de la grasa en las células del hígado así como la presencia de inflamación del hígado.

Las células inflamatorias pueden dañar o destruir las células del hígado (necrosis hepatocelular). La evidencia disponible sugiere que la EHNA, en contraste con el hígado graso simple, no es una condición inofensiva. Esto significa que la EHNA puede conducir en última instancia a que ocurran cicatrices en del hígado (que resultan de la muerte de las células de este órgano) y se progrese entonces a una fase avanzada e irreversible en la que el hígado tiene extensas cicatrices, se endurece y no puede funcionar normalmente. Ello corresponde a la cirrosis. La cirrosis causada por la EHNA es la última y más severa etapa en el espectro de HGNA. La cirrosis puede dar origen a complicaciones graves que incluyen el cáncer hepático y pueden determinar la necesidad de un trasplante. Aun no se conoce con exactitud la dinámica de progresión desde HGNA simple a EHNA y de EHNA a cirrosis. Sin embargo, individuos que desarrollan cualquiera de las tres etapas del HGNA (hígado graso simple, EHNA, o cirrosis) poseen factores de riesgo comunes (31, 32, 33).

1.2 HGNA fisiopatología.

La causa fundamental del HGNA parece ser la llamada resistencia insulínica. Esto significa que el organismo no maneja apropiadamente el azúcar que se consume en la dieta. Ello produce un exceso de azúcar en la sangre similar, pero menos marcado, a lo que ocurre en la diabetes. El hígado y el páncreas detectan el exceso de azúcar en la sangre lo que produce un aumento de la insulina y finalmente acumulación de grasa en el hígado.

La obesidad y el sobrepeso son, sin duda, los factores más relevantes en el desarrollo de HGNA. Otros factores importantes son la presencia de diabetes, elevación de los niveles triglicéridos en la sangre y factores genéticos no del todo conocidos. La presencia de antecedentes de diabetes en familiares es un factor de riesgo importante.

El HGNA no produce síntomas por sí mismo por lo que es considerada una enfermedad “silenciosa”. Se ha comunicado que algunos pacientes con HGNA refieren dolor o malestar inespecífico en el costado superior derecho del abdomen. Como no produce síntomas, en algunos pacientes el hígado puede dañarse en forma inadvertida por años o décadas.

Tradicionalmente se expone la fisiopatología del EHGNA, como un proceso de doble impacto o doble golpe (28, 34, 35, 36). **La resistencia a la insulina parece ser el factor patogénico clave (primer impacto)**, el cual produce un aumento de la lipólisis periférica y la lipogénesis con aumento de los ácidos grasos libres (AGL), que al ser captados por el hepatocito aumentarán los niveles de triglicéridos en el citoplasma y producirán esteatosis macrovacuolar con desplazamiento del núcleo a la periferia.

Por otra parte, este incremento de los ácidos grasos libres en el hepatocito desencadenan mecanismos de stress oxidativo (aumento de hierro, activación de citocromo P450, disminución de beta oxidación mitocondrial, estimulación de lipo-oxigenasa y factor de necrosis tumoral). Este incremento del **stress oxidativo (segundo impacto)** llevará a activación de factores proinflamatorios y de necrosis celular y activará las células estrelladas que son precursoras de fibrosis hepatocitaria, desarrollándose así el estadio de EHNA.

1.2.1 Resistencia a la insulina y estrés oxidativo.

Resistencia a la insulina: se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus funciones biológicas en los tejidos diana, tales como músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. Este concepto se engloba dentro del denominado síndrome metabólico o síndrome X , el cual se expone a continuación, en el que se asocian varias entidades clínicas que incluyen la obesidad, la hiperlipemia, la HTA y la DM y que conllevan a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La hiperinsulinemia proviene principalmente de la hipersecreción compensatoria por parte de las células beta. Este cuadro clínico es uno de los últimos descritos en el SM. Dado que el hígado es un órgano diana para la insulina, también se ve afectado en el ambiente de RI.

Actualmente se acepta que los adipocitos pueden tener un papel central en el desarrollo tanto de la resistencia a la insulina como del HGNA. El adipocito parece ser un importante órgano endocrino que puede desencadenar un proceso inflamatorio que facilite la evolución a EHNA, al ser capaz de secretar un conjunto de sustancias potencialmente tóxicas tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), la leptina y la resistina, además de los ácidos grasos cuya concentraciones relaciona con la resistencia a la insulina. Por lo tanto la

obesidad debe considerarse una entidad proinflamatoria y el hígado de estos pacientes se halla expuesto a las citocinas producidas en el tejido adiposo.

En situaciones de resistencia a la insulina, el aumento de los niveles de insulina en sangre afecta al adipocito y al hepatocito de forma distinta. En el adipocito favorece la lipólisis con la consiguiente mayor liberación de ácidos grasos al hígado; en el hepatocito estimula la síntesis de ácidos grasos e inhibe la beta-oxidación mitocondrial de los mismos, así como dificulta que los triglicéridos sean transportados fuera del hígado. El resultado final es la aparición de esteatosis hepática o HGNA. Sin embargo la esteatosis no se mantiene siempre inactiva, pues las grandes concentraciones intrahepáticas de ácidos grasos libres y la saturación de la beta-oxidación mitocondrial de los mismos, los hará susceptibles a un "segundo impacto" en el que intervendrán factores adicionales que condicionarían el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica, originando un aumento de los radicales libres de oxígeno (RLO), que causan las lesiones hepáticas que caracterizan la EHNA.

1.2.2 El estrés oxidativo:

Esta consecuencia de un desequilibrio entre los mecanismos pro y antioxidantes. Entre los pro-oxidantes se encuentran los RLO tales como el radical superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo, proveniente mayoritariamente de las mitocondrias y de otras organelas como los microsomas. Entre los antioxidantes se hallan las enzimas superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa y sustancias exógenas como la vitamina E, los carotenos y la vitamina C.

Los radicales libres de oxígeno (RLO) determinan la generación de varias citocinas desde distintos tipos celulares (hepatocitos, adipositos y células de Kuffer). Estas citocinas son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), factor de crecimiento tumoral beta-1 (TGF-B1), ligandos Fas, e interleuquina 8 (IL-8), entre otros. El factor de necrosis tumoral alfa y el factor de crecimiento tumoral beta 1 activan la muerte celular programada o apoptosis. El factor de crecimiento tumoral beta 1 interviene en la formación de cuerpos de Mallory y activa la síntesis de colágeno por parte de las células estrelladas. La IL-8 es un potente activador de neutrófilos. Otros factores implicados en la patogenia de

EHGNA, son la sobrecarga primaria de hierro, no debida a hemocromatosis, se asocia a resistencia a la insulina, la cual puede mejorar con la realización de flebotomías. El hierro ferroso es un poderoso generador de radicales hidroxilos, por lo que puede contribuir a la acumulación de RLO, con las consecuencias ya señaladas.

1.3 Panorama fisiopatológico en el síndrome metabólico.

El principal contribuyente al desarrollo de RI es el exceso de ácidos grasos libres (AGL) circulantes, que se derivan bien de las reservas de triglicéridos (TG) del tejido adiposo sometidos a la lipasa dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) o bien de la lipólisis de lipoproteínas ricas en TG en los tejidos por la lipoproteinlipasa.

Al desarrollarse la RI, aumenta la liberación de AGL en el tejido adiposo que, a su vez, inhiben los efectos antilipolíticos en la insulina.

Por otro lado, los AGL suponen un exceso de sustrato para los tejidos sensibles a la insulina y provocan alteraciones del sistema de señales que regulan el metabolismo de la glucosa. En el músculo modifican la acción de las proteincinasas. En el hígado, en experimentación animal se ha comprobado que provocan defectos en los receptores estimulados por insulina. Los AGL aumentan la producción hepática de glucosa y disminuyen en los tejidos periféricos la inhibición de la producción de glucosa mediada por insulina. Mientras tanto, continúa la génesis de lipoproteínas hepáticas, relacionada con el efecto estimulante de dichos AGL y de la insulina.

En el músculo, en pacientes resistentes a la insulina, obesos y con diabetes mellitus (DM) tipo 2 se han encontrado defectos intracelulares en la fosforilación oxidativa de las mitocondrias que se relacionan con la ocupación de las vías metabólicas por los lípidos, llegando incluso a su acumulación en forma de TG.

Algunos autores consideran que el almacenamiento disfuncional de energía del obeso es el punto clave para el desarrollo del SM. Según esta teoría, la RI es consecuencia de alteraciones en el procesado y almacenamiento de ácidos grasos y triglicéridos (TG) (moléculas básicas de reserva energética).

La tendencia fisiológica es el almacén de TG en adipocitos pequeños periféricos, pero cuando la capacidad de estas células se sobrepasa, se acumulan en el músculo y causan RI a la insulina de dichos tejidos (37).

El aumento del tejido adiposo intraabdominal o visceral provoca un aumento del flujo de AGL hacia la circulación esplácnica, mientras que los derivados del tejido subcutáneo evitan el paso hepático y sus consecuencias (aumento de la producción de glucosa, síntesis de lípidos y secreción de proteínas protrombóticas).

También se ha comprobado que el depósito patológico puede realizarse en adipocitos periféricos anormalmente grandes, como se demuestra en un estudio realizado en indios pima. El efecto del tamaño del adipocito en el riesgo del desarrollo de DM parece ser independiente y aditivo al efecto de la insulinoresistencia (38).

Los síndromes lipodistróficos constituyen un buen ejemplo de las consecuencias de la incapacidad de almacén del exceso de TG en los depósitos fisiológicos. Como consecuencia, en estos individuos se producen hipertrigliceridemia severas, hígado graso y DM. Del mismo modo ocurre en los pacientes infectados por el VIH en tratamiento con inhibidores de la proteasa, que muestran algunas características del SM. La American Heart Association y el National Heart, Lung, and Blood Institute han publicado declaraciones científicas acerca del síndrome metabólico en las que se recoge una clasificación ATP-III (Panel de Tratamiento de Adultos) actualizada donde la presencia de tres o más de los cinco criterios expuestos constituyen diagnóstico de SM.

Criterios del síndrome metabólico o síndrome X.

I- Obesidad Abdominal

- Circunferencia abdominal > 102 cm. en Hombres.
- Circunferencia abdominal > 88 cm. en Mujeres.

II- Hipertrigliceridemia

- Triglicéridos > 150 mg/dl

III- Bajos niveles de HDL

- < 40 mg/dl en Hombres
- < 50 mg/dl en Hombres

IV- Niveles elevados de presión arterial

- TA >130/85

V- Niveles elevados de glicemia en ayunas

- > 110 mg/dl en ayunas

1.3.1 Resistencia a la insulina asociado a (Hígado graso no alcohólico).

Este cuadro clínico es uno de los últimos descritos en el SM. Dado que el hígado es un órgano diana para la insulina, también se ve afectado en el ambiente de RI.

Su fisiopatología no es del todo conocida y se barajan diferentes teorías. La causa de la esteatosis hepática podría estar relacionada con el aumento de la grasa abdominal y visceral, por tener estos adipocitos una gran actividad, tanto de lipólisis como de lipogénesis (39). En estos pacientes, la producción y liberación de ácidos grasos por los adipocitos se encuentra aumentada, con lo que se aporta gran cantidad de AGL al hígado, lo que supone, por mecanismo competitivo, una mala utilización de la glucosa hepática.

Se ha postulado que en pacientes con peso normal o sobrepeso moderado, el contenido en grasa hepática es independiente del índice de masa corporal o de la grasa subcutánea, pero que está correlacionada significativamente con la insulina en ayunas y con la concentración de TG.

Por último, se argumenta que la obesidad incrementa el riesgo de presentar RI y dicha RI es la causante del incremento del tejido graso del hígado.

El hígado graso no alcohólico es debido, por tanto, a un incremento en la concentración de insulina plasmática circulante y de AGL, que llevará a aumentar la síntesis de TG hepáticos. Si el hígado es incapaz de incorporar los nuevos TG a las VLDL y secretarlos, se producirá un incremento en el contenido hepático de grasas.

Los valores elevados de insulina pueden aumentar la degradación de apolipoproteína B100, que impediría el transporte y la salida de TG, con lo que se acumulan en el hígado.

Resistencia a la insulina e hipertensión.

La RI es más prevalente entre hipertensos que en la población general y muestra una clara asociación con cifras elevadas de presión arterial, si bien esta asociación no es sencilla (30). Ciertamente es que la RI se asocia con mayor prevalencia de HTA, pero se identifica sólo en el 50% de los pacientes con HTA esencial; no todos los pacientes con RI desarrollan HTA y no en todas las razas (34).

Una gran mayoría de autores defiende que la RI induce daño vascular e HTA (35). Pero, por otra parte, algunos estudios sugieren que la hipertensión no está fuertemente ligada al SM o que su asociación es casual (36).

Por último, se ha propuesto que la disfunción endotelial y la HTA consecuente son los agentes protagonistas en la génesis de la insulinoresistencia (40).

Las mayores evidencias apuntan a que aunque en la hipertensión secundaria no está presente la RI, sí lo está en hijos normotensos de pacientes hipertensos, lo que apunta a que la hipertensión es consecuencia y no causa (41). Pero la relación causal es discutida, pues aunque la hiperinsulinemia incrementa el riesgo de hipertensión futura, los pacientes con insulinomas no tienden a presentar hipertensión (42).

1.4 Diagnóstico del HGNA

La mayoría de los pacientes con EGNAH no complicada están asintomáticos, pero pueden sufrir molestias abdominales vagas, predominantemente en el hipocondrio derecho, y decaimiento. Muchos de ellos están entre los 40 y 60 años de edad aunque también se reporta en personas jóvenes (43). En raras ocasiones, aparece ictericia de tipo colestásico intrahepático (44). El examen físico es generalmente normal, con excepción de una hepatomegalia palpable blanda de borde romo (45).

En todo paciente con sospecha de EGNAH debemos hacer un estudio de la función hepática. Las alteraciones bioquímicas consisten en una elevación de leve a moderada de las transaminasas, en particular la alaninoaminotransferasa (ALAT) (46). En muchos casos, se plantea que la ALAT puede subir de 2 a 5 veces su valor normal. Por tanto, existe una relación aspartatoaminotransferasa ASAT/ALAT menor que 1 (47). Cuando el índice ASAT/ALAT es inferior a 2 y mayor que 1, sugiere mayor probabilidad para el desarrollo de una forma progresiva de la enfermedad (48). En cambio, la existencia de una relación ASAT/ALAT mayor que 2 permite orientar el diagnóstico a una etiología alcohólica. Otras enzimas utilizadas como marcadores son la γ -glutariltransferasa (se eleva 2 veces el valor normal) y la fosfatasa alcalina. Se deben realizar marcadores virales para la hepatitis B y C para descartar portadores asintomáticos y determinación de triglicéridos ya que la hipertrigliceridemia constituye un factor de riesgo de EGNAH (49).

El hígado graso puede detectarse también con técnicas imagenológicas (50), como ecografía, tomografía axial computadorizada y resonancia magnética nuclear; cada una de estas técnicas con diferentes porcentajes de sensibilidad y especificidad. La ecografía constituye en nuestro medio el examen que con más frecuencia descubre un hígado graso asintomático.

La característica ecográfica fundamental de la infiltración grasa es el hígado hiperecoico llamado "hígado brillante", igualando o superando la ecogenicidad del parénquima pancreático. Este aumento de la ecogenicidad provoca atenuación sónica posterior, que dificulta la valoración de las partes más profundas del hígado.

La afectación del parénquima hepático en la esteatosis puede presentarse con un patrón difuso o focal (corresponde a regiones de ecogenicidad aumentada sobre el fondo de un parénquima normal adquiriendo un aspecto geográfico).

Se clasifica en tres grados:

- Leve: discreto aumento de la ecogenicidad, con normal valoración del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.
- Moderado: moderado aumento de la ecogenicidad, con dificultad para la valoración del diafragma y vasos intrahepáticos.
- Severo: marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del lóbulo derecho, debido a la pobre penetración de las ondas ultrasónicas.

El perfil clínico "típico" es el de una mujer de edad mediana, obesa, con diabetes tipo 2 o sin ella, dislipidemia e hipertensión (51). En ocasiones, se ha asociado también con algunas drogas, como estrógenos sintéticos a altas dosis, metotrexate, amiodarona y tamoxifeno. La obesidad es, sin duda, la condición clínica más frecuente y se describe en 86 % de los casos (52). Otros estudios han demostrado que el perfil de pacientes puede ser mucho más amplio que el inicialmente planteado. *Bacon* y otros (43), en una serie de pacientes con EGNAH reportaron que 58 % de los pacientes eran varones, 61 % no eran obesos y 79 % tenían glucemia y nivel de lípidos, normales. *Craig* y otros (53) reportaron igual frecuencia en hombres que en mujeres y que sólo 40 % de los pacientes eran obesos, 15 % diabéticos y 20 % dislipidémicos.

Los 3 criterios propuestos por *Powell* y otros (54) para el diagnóstico de EGNAH son:

1. Un cuadro histológico de esteatohepatitis.

2. La evidencia convincente de mínimo o ningún consumo del alcohol (< 40 g/sem).
3. La ausencia de evidencias serológicas de hepatitis virales.

Aunque estos criterios se usan ampliamente en la práctica clínica, cada criterio tiene sus limitaciones específicas. El término histológico de esteatohepatitis utilizado por *Powell* (54) limita el diagnóstico a una sola forma histológica de la enfermedad, deja fuera de este criterio a la esteatosis simple y a los grados más avanzados de la enfermedad, además excluye la posibilidad de realizar el diagnóstico sin realizar la biopsia hepática. Respecto a los límites precisos en términos de la cantidad consumida de alcohol necesaria para el diagnóstico de EGNAH, se han planteado diferentes límites y se han intentado marcadores directos del consumo de alcohol sin una definición clara del problema. La presencia de marcadores virales positivos se creía originalmente que constituía un criterio de exclusión para el diagnóstico de EGNAH, pero varios investigadores han visto en pacientes con hepatitis C (55) una histología que evidencia una esteatohepatitis clásica, en lugar de tener predominantemente linfocitos que infiltran la región periportal, con moderada esteatosis como es frecuente en la hepatitis C. En tales casos, la presencia de 2 diagnósticos (hepatitis C y EGNAH) puede ser considerada (56). Aunque por consenso se debe excluir la presencia de hepatitis virales B, C, G y D.

El HGNA se diagnostica generalmente por accidente, cuando el paciente se realiza exámenes por otra causa. Las alteraciones más frecuentes son elevaciones leves de los exámenes hepáticos (bilirrubina, transaminasas SGOT/SGPT, ALAT/ASAT o GGT).

El diagnóstico de hígado graso se fundamenta:

1. Niveles elevados de las enzimas hepáticas (transaminasas).
2. Insignificante consumo de alcohol < 40 gramos /semana.
3. Pruebas en sangre negativas para hepatitis B y hepatitis C.

Es también común la detección de Hígado graso mediante un examen de imagen (generalmente una ecografía abdominal). Una vez realizado el diagnóstico de HGNA algunos pacientes pueden requerir la realización de una

biopsia hepática. Por ello, los pacientes con HGNA deben ser evaluados por un médico especialista (hepatólogo) (57, 58).

Biopsia hepática:

Es sin duda la prueba de oro para confirmar el diagnóstico. Existe controversia para decidir cuándo se debe realizar biopsia hepática en los pacientes con EHGNA. Sin duda, hay consenso para no hacer biopsia en aquellos individuos con aminotransferasas persistentemente normales. Incluso, en aquellos con dichas enzimas elevadas si responden favorablemente al tratamiento y se normalizan las pruebas en un lapso no superior a 6 meses, la biopsia hepática es controvertida. Se debe individualizar cada caso, y se recomienda en general que si no hay normalización de las aminotransferasas, o si existen factores de riesgo altos para EHNA (edad mayor de 45 años, índice TGO/GPT mayor de 1, presencia de 2 ó más factores del síndrome metabólico y IMC mayor de 30), la biopsia hepática está indicada para establecer la progresión y el pronóstico de la enfermedad y descartar otras enfermedades hepáticas (59,60).

Para otros autores la biopsia hepática es indispensable dada la pobre correlación entre la clínica, los datos analíticos y la histología. Consideran que es imposible el estadiaje de los pacientes con EHGNA sin un estudio histológico.

Clasificación de EHGNA (Matteoni 1999):

- Tipo I: Grasa simple
- Tipo II: Grasa + Inflamación
- Tipo III: Grasa + Degeneración balonzante.
- Tipo IV: Grasa + Fibrosis con infiltrado PMN con o sin cuerpo de Mallory.

Pruebas de resistencia a la insulina:

Es razonable realizar pruebas de resistencia a la insulina durante la evaluación de estos pacientes si se tiene en cuenta que esta alteración metabólica es la base fisiopatológica para el desarrollo de la enfermedad hepática. La más sencilla de las pruebas de insulina es la determinación basal de la misma, pero también son útiles pruebas de tolerancia a la glucosa tanto por vía oral como por infusión intravenosa.

1.5 El tratamiento del HGNA

Los progresos en el desarrollo de terapias en años recientes para el NAFLD se basan fundamentalmente en la lucha contra la resistencia a la insulina tanto periférica como intrahepática. Se basa fundamentalmente en cambios dietéticos, ejercicios, pérdida de peso y farmacoterapia. Adicionalmente se usan agentes que reducen el estrés oxidativo y/o la apoptosis o con propiedades cito protectoras. Se sugiere, además, el tratamiento de los otros componentes del síndrome metabólico como son la HTA, (Hipertensión Arterial) Diabetes Mellitus o las dislipidemias.

1.5.1 Modificaciones de los estilos de vida

La intervención dietética y el ejercicio constituyen la primera línea del tratamiento. La dieta que induce la pérdida de peso está asociada con cambios psicológicos que resultan en la mejoría de la resistencia a la insulina, reducción del tejido adiposo, la inflamación y el aporte de ácidos grasos libres por el hígado. Sorpresivamente las investigaciones sobre cambios dietéticos y pérdida de peso en pacientes con NASH son escasas, aunque se cree que una modesta pérdida de peso de un 10% resulta en una mejoría de las aminotransferasas, la esteatosis hepática, inflamación y fibrosis (61). Estudios preliminares muestran mejoría de las aminotransferasas con la pérdida de peso, aunque sólo pocos tienen seguimiento histológico (62). Se aconseja incrementar el consumo de frutas, vegetales y cereales y reducir el consumo de colesterol, grasas saturadas y azúcares simple.

1.5.2 Farmacoterapia

Debido a que los cambios de estilo de vida son difíciles de mantener por largo tiempo son necesarias otras modalidades terapéuticas como la farmacoterapia o a la cirugía. Al utilizar la hipótesis de los dos golpes se han identificado varios objetivos para la farmacoterapia, que incluyen mejoría en la resistencia a la insulina, disminución del estrés oxidativo, disminución de la fibrosis hepática y mejoría del síndrome metabólico, promoviendo la pérdida de peso.

Fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina.

Metformina

La metformina, usada comúnmente en el tratamiento de la diabetes, mejora los niveles de glucosa al disminuir la producción de glucosa por el hígado y un incremento en la utilización de la misma por el músculo esquelético. La metformina en el tratamiento de NAFLD ha producido resultados muy variables.

Lin y col (61) estudiaron una población de ratas ob/ob C57BL-6, quienes presentan genéticamente un déficit de leptina. Como resultado de la pérdida del gen de supresión del apetito. Ellos son pronos a la insulinoresistencia, hiperinsulinemia e hígado graso, al ser tratadas con metformina disminuyeron la hepatomegalia, las aminotransferasas y la esteatosis.

Marchesini y col (62) trataron a 20 pacientes con NASH diagnosticados por biopsia hepática, con metformina 500mg tres veces al día por cuatro meses. Se observó significativa mejoría en la insulinoresistencia y los niveles de aminotransferasas, al normalizándose en un 50% de los pacientes tratados, disminuyendo el volumen hepático por ultrasonido en un 20%.

Subsecuentemente Bugianesi y col (63) siguieron 110 pacientes con NAFLD por un período de 12 meses: 55 tratados con metformina 2000mg, 28 con vitamina E, y 27 con dieta. Las aminotrasnferasas mejoraron en asociación a la pérdida de peso, y el grupo tratado con metformina mostró los mejores resultados bioquímicos en análisis multivariados, la biopsia post tratamiento realizada en 17 pacientes tratados con metformina mostraron cambios significativos en la grasa hepática, procesos necroinflamatorios y fibrosis, lo que aunque es prometedor aún los datos son incompletos.

Basado en estos datos se cree que se necesitan más estudios caso/control para mostrar la verdadera eficacia de esta droga en el NAFLD.

Tiazolidinediones

Las tiazolidinediones (TZDs) es otra clase de medicamento antidiabético que ha sido ampliamente estudiado en el tratamiento del NASH, entre ellos se encuentra la pioglitazona, y rosiglitazona. Estos actúan como agonistas del activador del receptor del proliferador peroximal, (PPAR). Producen un aumento en la oxidación de los ácidos grasos y disminución de su síntesis dentro del hígado, resultando en una mejoría en la sensibilidad a la insulina

tanto en el músculo esquelético como dentro del hepatocito en los pacientes con NASH (64,65).

Estudios iniciales como el hecho por Neuschwander-Tetri y col 2003, trataron 22 pacientes con rosiglitazona por 48 semanas, mostrando mejoría tanto en la sensibilidad a la insulina como en la histología hepática. Este trabajo padece de ser muy pequeño y hubo regreso a los niveles previos de aminotransferasas a los seis meses de discontinuar el medicamento (66, 67, 68).

Recientemente el estudio FLIRT (69). Siguió 63 pacientes afectados de NASH y tratados con rosiglitazona v/s placebo por un año. Mostró mejoría significativa de los niveles de aminotrasferasas, sensibilidad a la insulina y la esteatosis hepática en el grupo estudio, aunque no mostró mejoría en otros parámetros histológicos.

Los efectos adversos de las TSDs deben mencionarse debido a que pueden limitar la aplicación de esta droga, al menos como monoterapia. Se ha observado incremento del peso corporal, generalmente entre 2 a 5Kg, que no siempre recupera su peso original al suspender la droga. Adicionalmente se observa edemas en miembros inferiores en más de un 5% de los pacientes tratados. Este medicamento está contraindicado en la insuficiencia cardíaca congestiva (70) con posibles ataques cardíacos con el uso de rosiglitazone (Avandia, GlaxoSmithKline, Mississauga, Ontario, Canadá) (71).

Finalmente se observa un aumento de la frecuencia de osteoporosis en mujeres post menopáusicas (72).

Las ZDs no son una panacea pero son una esperanza para el tratamiento de los pacientes portadores de HGNA, siempre unido a la dieta y ejercicios.

Análogos de las incretinas

Otra nueva clase de medicamentos, son los agonistas del receptor 1 glucagon-like protein, que ha mostrado una gran utilidad en el tratamiento de la diabetes. Es también beneficioso en el NASH. Esta clase de medicamentos actúan como análogos de las incretinas. Promueven la secreción de insulina al suprimirse inadecuadamente la secreción de glucagón, disminuyendo el vaciamiento

gástrico y aumentando la sensación de saciedad. Además producen ligera pérdida de peso, las náuseas son su principal efecto secundario, lo que limita las dosis inyectables de esta droga. Estudios preliminares en modelos animales portadores de hígado graso, además de casos reportados en humanos, vienen mostrando una mejoría de las aminotransferasas y disminución de la esteatosis hepática, aunque son necesarios más estudios al respecto (73).

Drogas hipolipemiantes (estatina y fibratos)

El importante role que han jugado los inhibidores de la reductasa 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG CoA), conocidos mundialmente con estatinas, en la disminución de la mortalidad dentro de los pacientes portadores de diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, es inobjetable. Dicha acción en enfermos portadores de enfermedad hepática crónica o anomalías de las aminotransferasas, es menos claro, primero debido a muchas alusiones acerca de su hepatotoxicidad e incremento de las enzimas hepáticas (73).

El daño hepático incluye: 1, elevaciones asintomáticas de las aminotransferasas, 2, daño hepático agudo, y 3, insuficiencia hepática fulminante (extremadamente raro) (74). No se ha encontrado asociación clínica ni histológica entre las elevaciones de las aminotransferasas, sin incremento de la bilirrubina y daño hepático agudo o crónico. En la mayoría de los pacientes estas elevaciones no progresan o regresan a su línea basal sin necesidad de discontinuar el tratamiento (75). El daño hepático generalmente aparece con el uso de las estatinas con otras medicaciones como son el ezetimibe (73).

Cuando se considera usar estatinas en los pacientes con NAFLD se debe tener en cuenta que presentarán fluctuaciones en los niveles de aminotransferasas, independientemente tenga daño hepático o no (73,74, 75).

En un estudio piloto comparando biopsias hepáticas antes y después en cuatro pacientes con NASH tratados con pravastatina por seis meses (76), en tres pacientes hubo mejoría en el grado de inflamación y en uno mejoró el grado de esteatosis.

En un reciente estudio en Suecia, en 68 pacientes se repitió la biopsia, 10 y 16 años después del diagnóstico de NAFLD, mostrando los mismos que a pesar del alto índice de masa corporal y la alta frecuencia de diabetes, estos pacientes mostraron un alto índice de reducción de la esteatosis hepática después de recibir tratamiento con estatinas (77), lo que sugiere beneficios de este tratamiento en pacientes portadores de hígado graso.

Los fibratos (bezafibrato, genfibrozil y clofibrato) parecen ser los más útiles para reducir la hipertrigliceridemia que se asocia a EHGNA.

Medicaciones citoprotectoras y antioxidantes

A pesar de que se han propuesto drogas que mejoren la resistencia a la insulina y los parámetros metabólicos, otras clasificadas como hepatoprotectoras o antioxidantes también han sido estudiadas. Estos medicamentos reducen el estrés oxidativo y disminuyen la inflamación hepática, mostrando efectos beneficiosos en pacientes portadores de NASH (78).

El ácido ursodeoxicólico (UDCA) es un componente natural del jugo biliar, con una seguridad probada y usado en varias enfermedades del hígado. Ha mostrado propiedades protectoras que incluyen la estabilización de la membrana y efectos citoprotectores. El UDCA mejora no sólo la bioquímica hepática sino los cambios histológicos en pacientes con colestasis hepática (78)

En un estudio piloto comparando UDCA y clorofibrato, en pacientes diagnosticados de NASH histológicamente, el grupo UDCA mostró significativa mejoría de las aminotransferasas y el grado de esteatosis histológica, comparados con el grupo clorofibrato. Igualmente 8 de 12 pacientes portadores de NASH y tratados con UDCA por seis meses normalizaron las enzimas hepáticas, aunque no se obtuvo seguimiento histológico (79).

Aunque el interés por el UDCA como monoterapia ha decaído, quizás unido a otras drogas tenga efectos beneficiosos. Se reportó un paciente portador de NASH, diabetes y psoriasis tratado con UDCA y pioglitazona. Este presentó una significativa mejoría en las aminotransferasas y en la esteatosis y fibrosis

histológicas, este role como terapia coadyuvante necesita evaluaciones posteriores.

Debido a que el estrés oxidativo es parte del estrés de la mitocondria y el retículo endoplásmico, los antioxidantes han tomado parte como una terapia más. Dos estudios relativamente pequeños en niños obesos con aminotransferasas elevadas y aumento de la ecogenicidad hepática, fueron tratados con Vitamina E, se mostraron resultados dispares.

Betaine

Es un medicamento que incrementa los niveles de S-adenosyl-L-methionine (SAM). Juega un importante papel en la integridad de la membrana celular y protección del hepatocito, por lo que ha sido estudiada en pacientes portadores de NASH. En modelos animales de hepatitis alcohólica el uso de betaine aumentó en cuatro veces el contenido de SAM protegiendo contra la posible infiltración grasa. El tratamiento por un año con betaine en diez pacientes portadores de NASH, mejoró significativamente los niveles de transaminasas séricas, así como la esteatosis hepática, la inflamación y la fibrosis. Es generalmente seguro y bien tolerado, por lo que está pendiente de futuras investigaciones. También se han usado otros fármacos con acción antioxidante como la Silimarina que es además un quelante del hierro y un reductor de la actividad promotora tumoral (80).

A pesar de estos dudosos resultados los antioxidantes pueden tener efectos intracelulares y en la membrana celular que necesitan estudios adicionales.

Orlistat

El orlistat ha sido el medicamento más estudiado de este grupo para su posible uso en el NASH. Inhibe la lipasa gástrica y pancreática, la cual es necesaria para convertir los triglicéridos en ácidos grasos libres, inhibiendo la absorción del 30% de los triglicéridos ingeridos en la dieta, estudios pilotos con orlistat y dieta han mostrado mejorías en las aminotransferasas así como la esteatosis y la inflamación (81).

Dos estudios controlados caso/control con pacientes tratados entre seis y nueve meses, demostraron una significativa mejoría en la esteatosis hepática con el uso de orlistat. Sin embargo, la mejoría en la inflamación o necrosis histológica y las enzimas hepáticas sólo se observó en los pacientes con un 9% de reducción del peso. Estos, en ambas investigaciones, perdieron un promedio de 6 A 8% de su peso. Se muestra un aparente beneficio del orlistat en el tratamiento del hígado graso, en función de inducir la pérdida de peso corporal.

Rimonabant

El sistema endocannabinoide (EC) está relacionado con la regulación del apetito y el peso corporal. En relación a la obesidad este sistema parece estar mal regulado y como tal representa un nuevo objetivo en el Tratamiento del NASH. El sistema EC, se encuentra dentro un una red de receptores y ligandos así como en la síntesis y degradación de enzimas que modulan los ligandos (82). El receptor del cannabinoide tipo 1, (CB1) se encuentra en todo el cuerpo y su activación incrementa la lipogénesis hepática, la síntesis de ácidos grasos en los adipositos y la disminución de la adiponectina.

El rimonabant es un antagonista selectivo del receptor CB1 que ha mostrado que disminuye la lipogénesis hepática e incrementa la saciedad, los niveles de adiponectina y la captación de glucosa. De esta forma mejora los niveles de insulina y el perfil lipidito. Este agente fue inicialmente desarrollado como un medicamento para perder de peso y estudiado en dos grandes investigaciones controladas: el rimonabant in Overweight/Obesity (RIO), en Europa (RIO-Europa), y en Norte América (Rio-North América). Se incluyeron 1 507 y 3 040 pacientes respectivamente, por dos años, con un promedio de pérdida de peso de aproximadamente 6kg en los pacientes tratados, v/s 1-2Kg en el grupo placebo (83, 84, 85).

La mejoría en el metabolismo de los pacientes que recibieron rimonabant fue notable, incluyó disminución de las lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos, mejoría de la sensibilidad a la insulina (con resolución del síndrome metabólico en un tercio de los pacientes). Dos estudios compararon el rimonabant con placebo en pacientes portadores de hiperlipidemia (RIO-Lipids) y diabetes

(RIO-Diabetes). Se produjo la pérdida de peso de 3 a 6kg después de un año de tratamiento, pero lo más notable fue la mejoría del perfil lipídico, la hemoglobina glicosilada (HbA1C), la adiponectina, y la proteína C reactiva. Estos cambios superan lo esperado solamente por la pérdida de peso por lo que se puede inferir la acción directa de este medicamento directamente en el NASH (85). El efecto secundario más frecuente son los síntomas psiquiátricos, incluyendo la depresión, aunque esto se observa fundamentalmente en pacientes con historia de enfermedades mentales previas (86).

1.5.3 Intervenciones quirúrgicas

Debido a la abrumadora carga que conlleva la obesidad y los cambios metabólicos inherente a la misma, así como la dificultad de perder de peso sólo con cambios de estilos de vida, el número y la calidad de cirugía bariátrica crecen dramáticamente. El entusiasmo por la misma como un tratamiento potencial del NAFLD, fue inicialmente truncado debido a las evidencias de que el bypass yeyuno- ileal empeoraba el NAFLD. Posteriormente Kral y col (86) usaron la desviación biliopancreática, mostró mejoría de la esteatosis, pero hubo resultados variables con respecto a los cambios fibróticos. Estos decepcionantes resultados iniciales cambiaron totalmente con la evolución de la cirugía bariátrica ocurridos con el bypass gástrico en Y de Roux y la aplicación de bandas gástricas a través del laparoscopio.

Numerosos estudios han demostrado una mejoría significativa de la esteatosis, el daño hepático y la fibrosis. Se ha demostrado una resolución del NASH en un 75 al 100% de los pacientes, sin embargo, no todos los resultados son positivos y, la evidencia colectiva, que una pequeña cantidad de pacientes pueden empeorar la esteatohepatitis o la fibrosis. No obstante, está clara la evidencia de la mejoría significativa del NASH con la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad morbosa.

Desafortunadamente, en la actualidad no se dispone de tratamientos probadamente efectivos para el HGNA. Sin embargo, hay medidas que el paciente puede tomar para prevenir o revertir, al menos en parte, el daño hepático. En particular, si usted tiene HGNA debería:

- Perder peso

- Evitar totalmente el alcohol
- Ejercitarse regularmente
- Consumir una dieta balanceada y saludable y buscar consejo dietético especializado
- Evitar el consumo de medicinas innecesarias
- Ser evaluado por un especialista con el propósito de valorar su riesgo de enfermedad hepática y descartar otras enfermedades del hígado

MATERIAL Y MÉTODO

METODOLOGÍA:

Tipo de diseño, período y lugar de la investigación:

Se realizó un estudio, observacional descriptivo transversal con el objetivo de describir las principales características clínicas, bioquímicas e imagenológicas en pacientes con diagnóstico histopatológico de enfermedad grasa no alcohólica del hígado; atendidos en la consulta de gastroenterología del área de salud integral comunitaria ASIC Policía Metropolitana, en el municipio Sucre, en Distrito Capital del Estado de Caracas, Venezuela, en el período comprendido desde enero de 2008 hasta diciembre de 2010.

Población de estudio y muestra:

El universo de estudio estuvo constituido por un total de 142 pacientes recibidos en la consulta de Gastroenterología del ASIC Policía Metropolitana en el municipio Sucre en Distrito Capital del Estado de Caracas, Venezuela, proveniente de la programación de consultas de cada consultorio del área de salud en el período antes referido con presencia de aumento de la ecogenicidad hepática identificada a través del ultrasonido abdominal y clínica sugerente de hígado graso no alcohólico. Del total de pacientes explorados se seleccionaron 49 (34,5 %) para el presente estudio que cumplían los criterios de inclusión, de los 93 que no entraron en el estudio, 34 de ellos tenían hígado graso de causa alcohólica o presentaban alguno de los criterios de exclusión, 41 no se realizaron la biopsia hepática y 18 presentaron biopsia negativa para HGNA.

Criterios de inclusión:

- 1- Estar de acuerdo en participar en la investigación a través de la firma del consentimiento informado.
- 2- Pacientes mayores de 18 años con evidencia ecográfica y clínica que presenten biopsia hepática positiva de HGNA.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con el diagnóstico de:
 - Hepatitis viral
 - Enfermedad Autoinmune
 - Enfermedad Wilson
 - Hemocromatosis
 - Déficit de Alfa 1 antitripsina
 - Cirrosis hepática descompensada
2. Pacientes que usaron drogas hepatotóxicas, esteroides y estrógenos al menos, 6 meses antes del comienzo del estudio.
3. Ingestión de más de 20 gramos de alcohol por día si son mujeres, y más de 40 gramos si son hombres.
4. Pacientes sometidos a quimioterapia en el período estudiado.

Criterio de diagnóstico:

Pacientes con Hígado graso no alcohólico confirmado por técnicas cito – histo químicas (biopsia hepática).

Diseño metodológico.

Para cumplimentar los objetivos propuestos se decidió realizar una investigación de tipo observacional de una serie de casos, donde se reflejan las características generales de la enfermedad y se establecieron la relación entre las variables.

Métodos empíricos.

Para la obtención de los datos y establecer las características de los pacientes con hígado graso no alcohólico se utilizó:

1. Entrevista. Se llevó a cabo mediante la relación médico paciente.
2. Encuesta. El llenado de la encuesta se realizó en la consulta, con la finalidad de detectar variables en estudio asociadas con la enfermedad HGNA. Fue confeccionada y aplicada por el autor para ser utilizada en esta investigación.

Recolección de la información.

Una vez entrevistado el paciente se procedió al llenado del consentimiento informado(Anexo I) y de la planilla recolectora de datos(Anexo II) en aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión para el estudio registrado

según los criterios de diagnóstico de la enfermedad de HGNA, donde se recogieron todos los datos epidemiológicos, clínicos, bioquímicos e imagenológicos.

Técnicas y procedimientos.

Factores epidemiológicos:

- Edad: Según edad cronológica del paciente y distribuidos en grupos de igual intervalo.
- Sexo: Según sexo biológico de pertenencia.

Se tuvieron en cuenta los antecedentes patológicos personales de SM en estos pacientes como la obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus y se definió que los pacientes con diagnóstico de HGNA que tenían dos o más de estas entidades presentaban SM.

Se describieron las manifestaciones clínicas más frecuentes en estos pacientes como astenia, fatiga, molestias en hipocondrio derecho, mialgias, intolerancia a las comidas y repugnancias.

Se evaluó el peso corporal de los pacientes estudiados calculando el Índice de masa corporal y definiendo:

- Normopeso: Entre 20 y 24.9 Kg/m² de superficie corporal
- Sobrepeso: Entre 25 y 29.9 Kg/m² de superficie corporal
- Obeso: Con 30 o más Kg/m² de superficie corporal

Los procedimientos de laboratorio utilizados en el estudio se realizaron de forma automatizada en el autoanalizador **HITACHI 902** situado en Centro de alta tecnología "Salvador Allende", el fundamento teórico de cada proceder se muestra a continuación:

1. Transaminasa glutámico pirúvica (TGP o ALAT): Método enzimático colorimétrico basado en la reacción enzimática de la alanina-aminotransferasa presente en la muestra cuya actividad es proporcional a la oxidación del NADH que se cuantifica por espectrofotometría según la reacción química.
2. Transaminasa glutámico oxalacética (TGO o ASAT). Método enzimático colorimétrico en autoanalizador **HITACHI 902** basado en la transferencia reversible de grupos aminados de ácidos en el ciclo glicolítico a través

de reacciones químicas, el producto de la reacción se mide fotocolorimetricamente.

3. Glucemia: Método enzimático para la determinación de glucosa en suero y plasma.
4. Triglicéridos: Método enzimático para la determinación en suero y plasma de triglicéridos.
5. Colesterol: Método enzimático Método enzimático colorimétrico en Autoanalizador HITACHI 902 basado en la reacción química para formar un derivado de color medido espectrofotométricamente.
6. Ácido úrico: utilización de método enzimático para la determinación en suero de Uratos.

Los intervalos de referencia para los complementarios realizados fueron las siguientes:

- ALAT: Menor de 49 Unidades/Litros
- TGO: Menor de 46 U/L
- Índice TGO/TGP: Para evaluar pronóstico de la enfermedad: De 0.31 a 0.63 evolución favorable. De 1.20-2.26 daño hepático crónico.
- Glucemia: 4,20 a 6,11 mmol/L
- Colesterol: 3,87 a 6,71 mmol/L
- Triglicéridos: Mujeres: 0,46 a 1,60 mmol/L
Hombres: 0,68 a 1,88 mmol/L
- Ácido Úrico : Mujeres: 155 a 357 umol/Litros
Hombres: 208 a 428 umol/L

Todas las determinaciones de laboratorio fueron realizadas teniendo en cuenta el control de calidad establecido para las mismas.

El estudio ecográfico fue realizado en el Centro Diagnóstico Integral Policía Metropolitana con el equipo Aloka SSD-1400 y transductor de 3.5 Hz donde se evaluó desde el punto de vista imagenológico el grado de infiltración grasa del hígado.

Se clasifica en tres grados:

- Leve: discreto aumento de la ecogenicidad, con normal valoración del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.

- Moderado: moderado aumento de la ecogenicidad, con dificultad para la valoración del diafragma y vasos intrahepáticos.
- Severo: marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del lóbulo derecho, debido a la pobre penetración de las ondas ultrasónicas.

La biopsia hepática se realizó en el hospital Pérez de León previa coordinación teniendo en cuenta que es una institución del gobierno, que la Doctora encargada simpatizaba con el sistema y con la misión médica cubana, mostrándose interesada en participar en el estudio. Las muestras fueron tomadas con trocar de Menggini guiada por ecografía siguiendo las normas establecidas para dicho proceder.

Método estadístico:

Con los elementos de la encuesta se creó una base de datos en el programa SPSS 15.0 donde se procesó la información.

Los métodos empleados fueron estadísticas descriptivas de distribución de frecuencias absolutas y relativas, desviación estándar y media.

Los resultados obtenidos se presentaron en tablas diseñados al efecto, en las que se resumió la información con el fin de abordar cada objetivo específico planteado; se realizó posteriormente un análisis del fenómeno estudiado, que permitió, a través del proceso de síntesis y generalización, arribar a conclusiones. Se elaboró el informe final según los lineamientos metodológicos establecidos para el mismo.

Procedimientos éticos:

En el desarrollo de esta investigación se mantuvo como premisa, respetar los principios bioéticos que van implícitos en los estudios sobre seres humanos. Se pidió a todos los pacientes seleccionados su consentimiento para la entrevista. Se explicará el carácter voluntario de declarar aquellos aspectos que no dañen su dignidad, se insistirá en el carácter confidencial de los datos y el manejo

anónimo de los participantes, con el uso de códigos de identificación. La autonomía se mantuvo desde la decisión individual de participar o no en la investigación, por lo que cada paciente leyó, en presencia del investigador, la información necesaria y oportuna sobre el estudio, para posteriormente ambos firmar el acta de consentimiento informado (Anexo I).

Selección de las de variables

Operacionalización:

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> •De 18 a 30 años •De 31 a 40 años •De 41 a 50 años •De 51 a 60 años •60 y más años 	Edad según años cumplidos	Número y porcentaje según grupos de edades
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> •Masculino •Femenino 	Según sexo biológico de pertenencia	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Criterios clínicos del Síndrome Metabólico (SM)	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> •Hipertensión arterial •Diabetes mellitus •Hiperlipemia •Obesidad 	Según presencia o no de alguno de los diagnósticos referidos de esta forma en el cuestionario (ver anexo 2)	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Antecedentes patológicos personales de SM.	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> •Hipertensión arterial •Diabetes mellitus •Hiperlipemia •Obesidad 	Según presencia o no de algún antecedente personal referido de esta forma en el cuestionario (ver anexo 2)	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Síntomas	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> • Astenia • Fatiga • Molestias en hipocondrio derecho • Mialgias • Intolerancia a comidas • Repugnancias 	Según presencia o no de algún síntoma referido de esta forma en el cuestionario (ver anexo 2)	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Peso corporal	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • Normopeso • Sobrepeso • Obeso 	Según cálculo de índice de masa corporal (IMC)	Número y porcentaje según categoría de pertenencia

Variables de laboratorio	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • TGP • TGO • Glicemia • Colesterol • Triglicéridos • Ácido Úrico • Índice TGP / TGO 	Cifras de laboratorio reflejadas recogidas en el cuestionario (ver anexo 2)	Media y desviación estándar según categorías
Grado de infiltración grasa del hígado por ecografía	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Leve • Moderado • Severo 	Según Grado de infiltración grasa del hígado observada por ecografía	Número y porcentaje según categoría de pertenencia

OBJETIVOS

Objetivo general.

Describir las principales características clínicas, bioquímicas e imagenológicas en pacientes con diagnóstico de enfermedad grasa no alcohólica del hígado.

Objetivos específicos.

1. Distribuir a los pacientes con hígado graso no alcohólico según las algunas variables variables biológicas.
2. Identificar la presencia de síndrome metabólico en los pacientes diagnosticados de hígado graso no alcohólico.
3. Describir los datos clínicos más frecuentes en los pacientes con diagnóstico de hígado graso no alcohólico.
4. Determinar los valores de los resultados químico – sanguíneos en los pacientes en estudio.
5. Clasificar a los pacientes con hígado graso no alcohólico según los hallazgos imagenológicos.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Lugar: ASIC Policía Metropolitana en el municipio Sucre, en Distrito Capital del Estado de Caracas, Venezuela.

Fecha: desde enero de 2008 hasta diciembre de 2010

Fuente: entrevista

No total: 49

Tabla 1. Pacientes según sexo y grupos de edades. Caracas. Venezuela.

Grupos de edades	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%
De 18 a 30 años	2	7,7	3	13,0	5	10,2
De 31 a 40 años	5	19,2	1	4,3	6	12,2
De 41 a 50 años	9	34,6	6	26,1	15	30,6
De 51 a 60 años	7	26,9	8	34,8	15	30,6
60 y más años	3	11,5	5	21,7	8	16,3
Total	26	100,0	23	100,0	49	100,0

Se estudiaron un total de 49 pacientes con sospecha de hígado graso no alcohólico por estudio ecográfico y clínico, que se realizaron posteriormente la biopsia hepática.

En la Tabla 1 se muestra los pacientes según sexo y grupos de edades observándose que la distribución por sexo no presenta gran diferencia con un pequeño predominio del masculino y las décadas de la vida que con mayor frecuencia se presentó la enfermedad son las comprendidas entre los 41 y 60 años con un 30.6% para cada una.

A pesar de que actualmente se reconoce igual prevalencia en ambos géneros (87), algunos trabajos previos han encontrado mayor prevalencia en hombres que en mujeres (27, 51, 88, 89), la presencia de la enfermedad según grupo

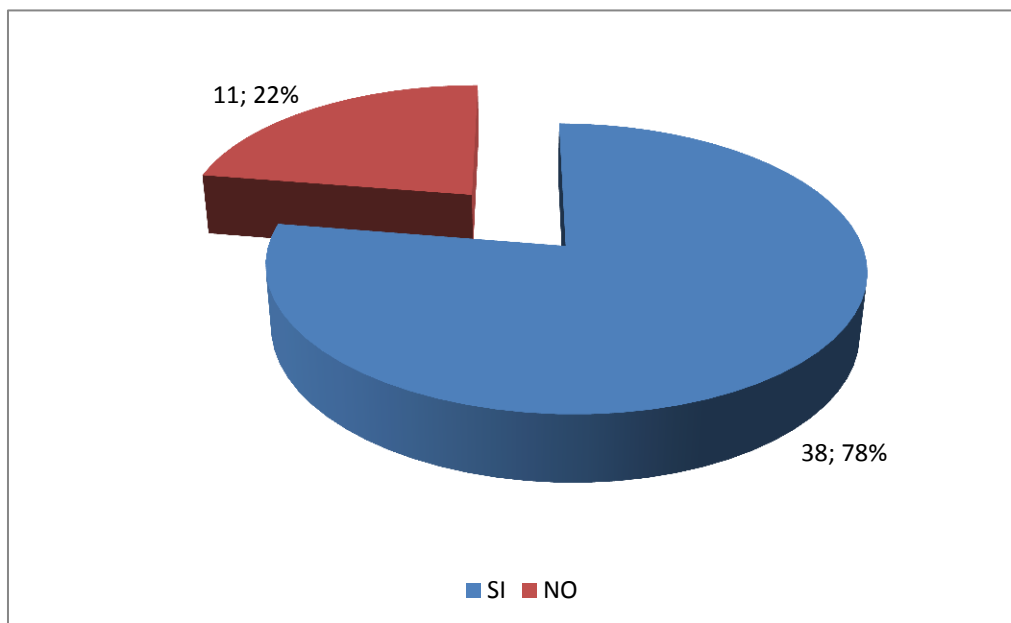
etareos coincide con lo planteado por algunos autores como Marchesini de que la enfermedad aunque puede verse en edades más jóvenes, es más frecuente entre los 40 y 60 años de edad (87, 88).

Tabla 2. Pacientes con antecedentes patológicos personales de SM. Caracas. Venezuela.

Criterios clínicos del Síndrome Metabólico	APP (n=49)	
	No.	%
Obesidad	21	42,9
Diabetes mellitus	16	32,7
Hiperlipemia	12	24,5
Hipertensión arterial	9	18,4
Total	38	77,6

La presencia de obesidad es el criterio clínico más frecuente como antecedente patológico personal (Tabla 2). Seguido por la diabetes mellitus (42,9% y 32,7% respectivamente), seguida esta vez por la hiperlipidemia (24,5%), esto coincide con lo reportado por la mayoría los autores consultados (52, 87, 90 - 92). Algunos plantean como Pereira en el año 2005 que uno de cada cinco pacientes obesos tiene HGNA (1), en general, la mayoría de los casos (77,6%) presentaban antecedentes personales positivos para síndrome metabólico, similar a estos hallazgos otros autores han descrito hasta casi la mitad de los pacientes sin antecedentes patológicos personales de criterios clínicos (27, 93). Lizardi-Cervera (2006), encontró solo un 3.6% de pacientes diabéticos en su estudio (89).

De los 49 pacientes estudiados 11 no tenían SM, solo 38 presentaban los criterios requeridos para este.



Fuente: Tabla 2

Gráfico A: Distribución de pacientes diagnosticados con hígado graso no alcohólico según presencia o no de síndrome metabólico.

El siguiente gráfico muestra la distribución de pacientes diagnosticados con hígado graso no alcohólico según presencia o no de síndrome metabólico, del total de pacientes estudiados 38 presentaban 3 criterios o más para el síndrome metabólico y solo 11 de ellos no lo tenían lo cual nos demuestra una vez más la amplia relación que existe entre estas dos entidades pudiendo referir como plantea la literatura que el HGNA constituye el componente hepático del SM.

Tabla 3. Pacientes según peso corporal y sexo. Caracas. Venezuela.

Peso corporal	Masculinos		Femeninas		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Normopeso	2	4,1	4	8,2	6	12,2
Sobrepeso	10	20,4	12	24,5	22	44,9
Obeso	14	28,6	7	14,3	21	42,9
Total	26	53,1	23	46,9	49	100,0

La tabla 3 nos muestra los pacientes según peso corporal y sexo donde el sobrepeso y la obesidad predominaron en ambos sexos para un porcentaje combinado de 87,8% siendo más frecuente el primero en las féminas y el segundo en los hombres. Esto coincide con lo reportado por otros investigadores que reflejan entre 83.3% y 95.0% en estudios similares (87, 89). En total solo un 42,9% resultó clasificado como obeso. Otros estudios han demostrado que el perfil de pacientes puede ser mucho más amplio. Herrera González y otros (95), citan una serie de pacientes con HGNA en los que se reportaron que el 61 % no eran obesos y otra en la cual se reportó que sólo 40 % de los pacientes eran obesos.

Tabla 4. Pacientes según síntomas clínicos presentes. Caracas. Venezuela.

Síntomas presentes en el paciente	No. (n = 49)	%
Astenia	38	77,6
Molestia en hipocondrio derecho	26	53,1
Fatiga	12	24,5
Repugnancias	11	22,4
Intolerancia a comidas	5	10,2
Mialgias	4	8,2

El síntoma acompañante más frecuente encontrado en los pacientes de la muestra fue la astenia en un (77,6%) de los mismos, seguido por la molestia en hipocondrio derecho (53,1%) y la fatiga (24,5%). La mayoría de los autores coincide en que muchos de los pacientes con HGNA pueden cursar asintomáticos por lo que en algunos de ellos el hígado puede dañarse en forma inadvertida por años o décadas, y dentro de los síntomas referidos en la literatura consultada destaca la molestia o dolor ligero en hipocondrio derecho, aunque no la reportan en más de la mitad de los pacientes como ocurrió en nuestro estudio coincidiendo Herrera González y otros autores. (94 - 98).

Tabla 5. Distribución de los pacientes según variables bioquímicas y sexo. Caracas. Venezuela.

Variables de laboratorio	Masculinos		Femeninas		Total	
	Media (n = 49)	DE	Media (n = 49)	DE	Media (n = 49)	DE
ASAT	48,5	16,1	46,3	16,8	47,2	16,8
ALAT	42,1	9,4	40,0	8,3	40,1	8,3
Glicemia	7,5	1,9	7,8	2,8	7,7	2,8
Colesterol	7,9	1,2	7,6	1,9	7,8	1,9
Triglicéridos	2,4	0,5	2,1	0,4	-	-
Ácido Úrico	408,5	26,0	325,8	18,6	-	-
Índice ALAT / ASAT	0,87		0,86		0,85	

Nota: DE: Desviación Estándar

La tabla 6 muestra los valores de medias y desviación estándar para las variables bioquímicas estudiadas en la presente investigación con valores totales elevados para la ASAT, Glicemia, Colesterol y Triglicéridos (en ambos sexos), por ser la media una medida de tendencia central que toma para su cálculo la totalidad de las observaciones de una variable, podemos afirmar en las que presentan una media elevada, más de la mitad de los pacientes deben tener valores superiores a los rangos normales. El índice ASAT/ ALAT tuvo valores inferiores a la unidad en ambos sexos. En algunos estudios revisados se reportan alteraciones de los valores normales en más de la mitad de los pacientes para ALAT, ASAT y Triglicéridos (51), otros investigadores como Trimiño Galindo L.(87) proponen que niveles elevados de ASAT como ALAT, son predictores de la presencia de HGNA, siempre y cuando se excluyan otras enfermedades hepáticas como la enfermedad hepática alcohólica, hepatitis B ó C y hemocromatosis, no obstante, también se señala que muchos pacientes con HGNA pueden tener niveles de transaminasas normales (99) y se le denomina como artificialmente bajas, además, que por sí solas pueden llevar a una subestimación de la prevalencia de HGNA. Sorbi en 1999 publicó un

estudio donde demostró que la relación entre las transaminasas ASAT/ALAT es un parámetro para distinguir HGNA de enfermedad hepática alcohólica, planteando que cuando la relación es menor de 1 sugiere HGNA y una relación mayor de 2 indica que puede tratarse de enfermedad hepática alcohólica (48).

Tabla 6. Pacientes según grado de infiltración grasa del hígado. Caracas. Venezuela.

Grado de infiltración grasa del hígado	No.	%
Leve	11	22,4
Moderado	23	47,0
Severo	15	30,6
Total	49	100,0

En el grado de infiltración hepática, se manifestó de la siguiente manera, donde en más de dos tercios de los pacientes el hallazgo imagenológico más frecuente encontrado fue la ecogenicidad ecográfica, donde el grado de infiltración de grasa en el hígado se presentó con más frecuencia en los grados moderado y severo para un 47,0% y 30,6% respectivamente. En estudios similares revisados se encontró que hasta un 65% de los pacientes presentaban un grado moderado de infiltración de grasa en el hígado (87,99).Coincidiendo con la literatura podemos observar como esta enfermedad puede evolucionar hacia sus formas más avanzadas e incluso puede llegar a una cirrosis que es el estadio final y que la gran mayoría de estas de causa criptogénicas se debe a un hígado graso no alcohólico que aun no ha sido diagnosticado.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pereira ma, Kartashov ai, Ebbeling cb. Fast food habits, weight gain, and insulin resistance (the cardia study): 15-year prospective analysis. *Lancet* 2008;365:36-42.
2. Kechagias s, Ernersson a, Dahlqvist o. Fast-foodbased hyperalimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *gut* 2008;57:649-665.
3. Nielsen sj, Popkin bm. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. *am j prev med* 2006;27:205-209.
4. Elwood pc, Pickering je, Fehily am. Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the caerphilly prospective study. *j epidemiol community health* 2007;61:695-698.
5. Vázquez-Carrera m. ppara y síndrome metabólico. *clin. invest. arterioscl.* 2007,19(1): 37-38.
6. Lewis g.f., Carpentier a., Adeli k., Giacca a. 2006. Disordered fat storage and mobilization in the patogénesis of insulin resistance and type.
7. Marchesini, g, Bugianesi e, Mccullough a. Association of nonalcoholic nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *am j med.* 1999; 107:450-455.
8. Harrison sa, Torgenson s, Hayashi p. Natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a clinical histopathologystudy. *Gastroenterology.* 2006;122:621.5
9. Marchesini g, Brizi m, Morselli-Labate a, Bianchi g. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *am j med.* 2009.
10. Matteoni c, Younossi z, Gramlich t. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999; 116:1413-1419.
11. Pagano g, Pacini g, Pusso g, Gambino r, Mecca f, Depetris n, et. Alnonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome:

- further evidence for an etiologic association. *hepatology*. 2002; 35:367-372.
12. Paredes Marshall r. Relación entre degeneración grasa del hígado e insulinoresistencia. *med interna (caracas)* 2006; 22(4): 259-269.
 13. Agarwal n, Barjesh c. Insulin resistance and clinical aspects of non-alcoholic steatohepatitis (nash). *hepatology resech*. 2005. article in press.
 14. Lee rg. Nonalcoholic steatohepatitis. a study of 49 patients. *hum pathol* 1989; 20: 594-598.
 15. Wanless ir, Lentz js. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *hepatology* 1990; 12: 1106-1110.
 16. García-Monzón c, Martín-Pérez e, lo lacono o, Fernández-Bermejo m, Majano pl, Apolinario a et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *j hepatol* 2009; 33: 716-724.
 17. Sheth sg, Gordon fd, Chopra s. Non-alcoholic steatohepatitis. *ann intern med* 1997; 126: 137-145.
 18. Ludwig j, McGill db, Lindor kd. review: Nonalcoholic steatohepatitis. *j gastroenterol hepatol* 1997; 12: 398-403.
 19. Pinto hc, Baptista a, Camilo me, Valente a, Saragoca a, de Moura mc. Non-alcoholic steatohepatitis. clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *dig dis sci* 1996; 41: 172-179.
 20. London r.m., George j. Pathogenesis of nash: animal models. *clin. liver dis*. 2007, 11: 55-74.
 21. Day c.p., James o.f. Steatohepatitis: a tale of two hits? *Gastroenterology*. 1998,114: 842-845.
 22. Schreuder t.c.m.a., Verwer b.j., Van Nieuwerk c.m.j., Mulder c.j.j. 2008. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *world j. gastroenterol*. 14(16): 2474-2486.
 23. Westwater jo, Fainer d. Review: Liver impairment in the obese. *gastroenterology* 2008;34:686-693.

24. Ludwig j, Viggiano tr, McGill db, oh bj. Nonalcoholic steatohepatitis: mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *mayo clin proc* 1980;55:434-438.
25. Negro f. Fatty liver disease: nash and related disorders. *N Engl J Med* 2005; 353:2200-2201.
26. Morisco f, Vitaglione p, Amoruso d et al. Foods and liver health. *Molecular Aspects of Medicine* 2008; 29:144-50.
27. Angulo p. Non alcoholic fatty liver disease. *n engl j med* 2002; 346:1221-1231.
28. Bugianesi e, Gentilcore e, Manini r. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin e or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *am j gastroenterol* 2005;100:1082-1090.
29. Singh sp. Non-alcoholic fatty liver disease: the unfolding monster?. *j gastroenterol hepatol* 2006; 21:199-201.
30. Harrison sa, Day cp. Benefits of lifestyle modification in nafld. *gut* 2007;56:1760-1769.
31. Abdelmalek mf, diehl am. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *med clin north am* 2007;91:1125-1149.
32. Bloom sr, Kuhajda fp, Laher i. The obesity epidemic: pharmacological challenges. *mol interv* 2008;8:82-98.
33. Pereira ma, Kartashov ai, Ebbeling cb. Fast food habits, weight gain, and insulin resistance (the cardia study): 15-year prospective analysis. *lancet* 2005;365:36-42.
34. Reaven g. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? different names, different concepts, and different goals. *endocrinol metab clin n am*. 2004;(33):283-303.
35. Ferrannini e, Haffner sm, Mitchell bd, stern mp. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *diabetologia*. 1991;34:416-22.
36. Meigs jb. Invited commentary: insulin resistance syndrome? syndrome x? multiple metabolic syndrome? a syndrome at all? factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *am j epidemiol*. 2000;152:908-11.

37. Miranda jp, de Fronzo ra, Califf rm, Guyton jr. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology and mechanisms. *am heart j.* 2005;149:33-45.
38. Weyer c, Foley je, Bogardus c, Tataranni pa, Pratley re. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type ii diabetes independent of insulin resistance. *diabetologia.* 2000;43:1498-506.
39. Martínez de Morentin be, Rodríguez mc, Martínez ja. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *endocrinol nutr.* 2003;50:324-33.
40. Pinkney jh, Stehouwer cd, Coppack sw, Yudkin js. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *diabetes.* 1997;46 suppl 2:s9-13.
41. Despres jp, Lamarche b, Mauriege p, Cantin b, Dagenais gr, Moorjani s, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *n engl j med.* 1996;334:952-7.
42. Fujita n, Baba t, Tomiyama t, Kodama t, Kako n. Hyperinsulinaemia and blood pressure in patients with insulinoma. *bmj.* 1992;304:1157.
43. Bacon br, Farahvash mj, Janney cg, Neuschwander-tetri ba. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *gastroenterology.* 1994;107:1103-9.
44. Brunt em. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *sem liver dis.* 2001;21(1):3-16.
45. Teli mr, James of, Burt ad, Bennett mk, Day cp. The natural history of non-alcoholic fatty liver: a follow-up study. *hepatology.* 1995;22:1714-9.
46. Friedman ls, Dienstag jl, Watkins e. Evaluation of blood donors with elevated serum alanine aminotransferase. *ann intern med.* 1987;107:137-44.
47. Clain dj, Lefkowitz jh. Fatty liver disease in morbid obesity. *gastroenterol clin north am.* 1987;16(2):239-52.
48. Sorbi d, Boynton j, Lindor kd. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine: potencial value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *am j gastroenterol.* 1999;94(4):1018-22.
49. Rantala. ao, Lilja m, Kauma h, Savolainen mj, Reunanam.a, Kesaniemi ya. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *j int med* 2000;248:230-38.

50. Evans S, Siegelman, Rosen MA. Imaging of hepatic steatosis. *Semin Liver Dis.* 2001;21(1):71-80.
51. Clark J, Brancati F, Diehl A. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;122:1649-57.
52. Ratzliff V, Giral P, Charlotte F. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology.* 2000;118:1117-23.
53. Craig RM, Neumann T, Jeejeebhoy KN, Yokoo H. Severe hepatocellular reaction resembling alcoholic hepatitis with cirrhosis after massive small bowel resection and prolonged total parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 1980;79:131-7.
54. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990;11:74-80.
55. Rogers DW, Lee CH, Pound DC, Kumar S, Cummings OW, Lumeng L. Hepatitis C virus does not cause non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 1992;37:1644-7.
56. Sanyal AJ, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Stravitz RT et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(9):2064-71.
57. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0034-75232007000100009
58. [http://www.revespcardiol.org/es/revistas/revista-espa%
cardiologia-25/sindrome-metabolico-concepto-fisiopatologia-13083442-
sindrome-metabolico-retos-esperanzas-2005](http://www.revespcardiol.org/es/revistas/revista-espa%c3%b1ola-cardiologia-25/sindrome-metabolico-concepto-fisiopatologia-13083442-sindrome-metabolico-retos-esperanzas-2005)
59. Elwood PC, Pickering JE, Fehily AM. Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:695-698.
60. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut.* 2004;53: 413-419.

61. Lin hz, Yang sq, Chuckaree c, Kuhajda f, Ronnet g, Diehl am. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *nat med* 2000;6:998-1003.
62. Marchesini g, Brizi m, Bianchi g. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *lancet* 2001;358:893-894.
63. Bugianesi e, Gentilcore e, Manini r. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin e or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *am j gastroenterol* 2005;100:1082-1090.
64. Caldwell sh, Hespdenheide ee, Redick ja. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *am j gastroenterol* 2001;96:519-525.
65. Aithal gp, Thomas ja. A randomized double blind, placebo controlled trial of one year of pioglitazone in non-diabetic subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *hepatology* 2007;46(1):295.
66. Thomas ja, Kaye p. A randomized double blind, placebo controlled trial of one year of pioglitazone in nondiabetic subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *hepatology* 2007b;46(2):295.
67. Ratziu v, Giral p, Jacqueminet s. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized, placebo-controlled flirt trial. *gastroenterology* 2008; 135:100-110.
68. Nissen se, Wolski k. The effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular issues. *n engl j med* 2007;356:2457-2471.
69. Lewis jh, Mortensen me, Zweig s. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *hepatology* 2007;46:1453-1463.
70. Tushuizen me, Brunck mc, Pouwels pj. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. *liver int* 2006;26:1015-1017.
71. Bhardwaj ss, Chalasani n. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. *clin liver dis* 2007;11:597- 613.
72. Baggio ll, Huang q, Cao x, Drucker dj. an albuminexendin- 4 conjugate engages central and peripheral circuits regulating murine energy and glucose homeostasis. *gastroenterology* 2008;134:1137-1147.

73. Ekstedt m, Franzen le, Mathiesen ul. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *j hepatol* 2007; 47:135-141.
74. Cohen de, Anania fa. Chalasani nnational lipid association statin safety task force liver expert panel. an assessment of statin safety by hepatologists. *am j cardiol* 2006;97:77c-81c.
75. Harrison sa, Ramrakhiani s, Brunt em, Anbari ma, Cortese c, Bacon br. Orlistat in the treatment of nash: a case series. *am j gastroenterol* 2003;98:926-930.
76. Vuppalanchi r, Chalasani n. Statins for hyperlipidemia in patients with chronic liver disease: are they safe?. *clin gastroenterol hepatol* 2006;4:838-839.
77. Lindor kd, Kowdley kv, Heathcote ej. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *hepatology* 2004;39:770- 778.
78. Vajro p, Mandato c, Franzese a. Vitamin e treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *j pediatr gastroenterol nutr* 2004;38:48-55.
79. Abdelmalek mf, Angulo p, Jorgensen ra, Sylvestre pb, Lindor kd. Betaine. A promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *am j gastroenterol* 2001;96:2711-2717.
80. Zelber-sagi s, Kessler a, Brazowsky e. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *clin gastroenterol hepatol* 2006;4:639-644.
81. Banasch m, Goetze o, Schmidt we, Meier jj. Rimonabant as a novel therapeutic option for nonalcoholic steatohepatitis. *liver int* 2007;27:1152-1155.
82. Woods sc. Role of the endocannabinoid system in regulating cardiovascular and metabolic risk factors. *am j med* 2007;120:s19-s25.
83. Van gaal lf, Rissanen am, Scheen aj, Ziegler o, Rossner s. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the rio-europe study. *lancet* 2005;365:1389-1397.

84. Pi-sunyer fx, Aronne lj, Heshmati hm, Devin j, Rosenstock j. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiovascular risk factors in overweight or obese patients - rio north america: a randomized controlled trial. *jama* 2006;295:761-775.
85. Despres jp, Golay a, Sjostrom l. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *n engl j med* 2005;353:2121-2134.
86. Kral jg, Thung sn, Biron s. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*. 2004;135:48-58.
87. Trimiño Galindo L, Galeano Santamaría C, Padrón Ramos MJ, Guardarramas Linares L, Zangroniz Chiong D, Carreras Echeverría D. Esteatosis hepática no alcohólica. Relación bioquímico-ecohistopatológica. *Rev Méd Electrón [Internet]*. 2011 Nov-Dic [citado: fecha de acceso];33(6). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202011/vol6%20011/tema01.htm>.
88. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*.; 2003, 37: 917-923.
89. Lizardi-Cervera J. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Revista de Gastroenterología Mexicana*, Vol. 71, Núm. 4, 2006 pp. 453-459.
90. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. 2004. Non-alcoholic steatohepatitis in patients cared in metabolic units. *Diabetes Res Clin Pract.*; 63: 143-151.
91. Harrison S, Di Bisceglie A. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs*. 2003b, 63: 2379-2394.
92. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F et al. 2000. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med*; 132: 112-117.
93. Willner I, Waters B, Patil S et al. 2001. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol*; 96: 2957-2961.

94. Arredondo Bruce Alfredo, Amores Carraté Jacqueline, Guerrero Mejías Gustavo. Terapias actuales y emergentes en el hígado graso no alcohólico. AMC [revista en la Internet]. 2010 Feb; 14(1): [aprox. 9 p]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?>.
95. Herrera González Alfredo, Nasiff Hadad Alfredo, Arus Soler Enrique, Cand Huerta Cosme, León Nancy. Hígado graso: Enfoque diagnóstico y terapéutico. Rev cubana med [revista en la Internet]. 2007 Mar [citado 2011 Feb 08]; 46(1): [aprox. 3 p]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?>.
96. Calderín Bouza Raúl Orlando, Domínguez Álvarez Carlos, Velbes Marquetti Pedro Evelio, Pérez Blanco Luis Alberto, Cabrera Rode Eduardo, Orlandi González Neraldo. Insulinorresistencia e hígado graso no alcohólico, ¿existe relación causa-efecto entre ambas condiciones? Rev Cubana Endocrinol [revista en la Internet]. 2009 Abr; 20(1): [aprox. 4 p]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?>.
97. Lira Ana R. F., Oliveira Fernanda L. C., Escrivão Maria A. M. S., Colugnati Fernando A. B., Taddei José A. A. C... Esteatose hepática em uma população escolar de adolescentes com sobrepeso e obesidade. J. Pediatr. (Rio J.) [Serial on the Internet]. 2010 Feb; 86(1): 45-52. [aprox. 8 p]. Disponible en: <http://www.scielo.br/scielo.php?>.
98. Araya Q A. Verónica, Valera M José M, Contreras B Jorge, Csendes J Attila, Díaz J Juan C, Burdiles P Patricio et al. Alteraciones de la tolerancia a la glucosa y frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico. Rev. méd. Chile [periódico na Internet]. 2011 Feb 11; 134(9): 1092-1098. [aprox. 5 p]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?>.
99. Yu A, Keffer B. Nonalcoholic fatty liver disease. Rev Gastroenterol Disord. 2002, 2: 11-19.

