

# CAPÍTULO 1

## LA CLÍNICA DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

El hígado graso es una de las enfermedades de mayor incidencia en la población dado que una de cada dos personas la padecen.

Solo recientemente se está reconociendo que el hígado graso es pieza clave en el desarrollo de enfermedad cardiovascular o diabetes y su contribución en el establecimiento de estas enfermedades no puede seguir siendo soslayada. Se tiene el falso concepto de que el hígado graso solo involucra alteraciones a nivel hepático, pero esto no es del todo verdad, pues si bien es cierto que el hígado graso puede complicarse con cirrosis, este hecho representa un porcentaje mínimo que solo ocurre en un 5% de casos, por el contrario las complicaciones cardiovasculares o metabólicas derivadas del hígado graso varían entre el 50, 80 ó 100% según diferentes autores.

El hígado graso no solo se produce por el consumo de alcohol, sino por una serie de causas como medicamentos, infecciones, problemas endócrinos, enfermedades autoinmunes, enfermedades genéticas, etc. Pero la causa más importante de hígado graso se debe al exceso de ingesta de calorías o falta de ejercicio que llevan a obesidad intraabdominal. Esta clase de hígado graso se llama enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) o NAFLD por sus siglas en inglés (Non-alcoholic Fatty Liver Disease). De hecho, de cada cinco pacientes diagnosticados con hígado graso, cuatro están relacionados con una dieta hipercalórica y obesidad intraabdominal y solo uno con ingesta de alcohol (95). En realidad se puede afirmar que, para el hígado, comer en exceso es tan peligroso como un consumo alto de alcohol.

## CONCEPTO

El hígado graso se define como el depósito de grasa (triglicéridos) en el hígado que excede el 5 % de su peso (Asociación Americana del Estudio de Enfermedades del Hígado). En la práctica se lo valora como el porcentaje de hepatocitos cargados de grasa que se observan al microscopio en una biopsia sin tomar en cuenta el tamaño de las gotas lipídicas (más del 5% de hepatocitos con depósitos de grasa es criterio diagnóstico de hígado graso) (1, 2).

Para fines prácticos el hígado graso simple se lo puede dividir en dos categorías basándose en el consumo de alcohol: 1) hígado graso alcohólico y, 2) hígado graso no alcohólico. La observación de que el hígado graso simple puede evolucionar a diferentes fases patológicas hizo que se catalogue a este estado como:

- **“Enfermedad”** de hígado graso alcohólico (AFLD –Alcoholic Fatty Liver Disease), o
- **“Enfermedad”** de hígado graso NO alcohólico (NAFLD).

El presente libro se referirá principalmente al NAFLD.

El NAFLD es un término que comprende un espectro de alteraciones hepáticas que varían en gravedad comenzando desde la simple acumulación de triglicéridos en los hepatocitos (esteatosis macrovesicular simple), continuando con la esteatohepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés-Non-Alcoholic Steato Hepatitis) que está acompañada o no de fibrosis, y terminando con la cirrosis (1, 3). La diferenciación entre estas fases de la enfermedad es posible hacerla por biopsia. Por ejemplo, la inflamación y la fibrosis son patognomónicas del NASH (4,5).

Para realizar el diagnóstico de NAFLD se debe descartar previamente el consumo de alcohol. Se considera que un consumo de alcohol inferior a 20 gramos por día en mujeres (dos copas de vino al día) o 40 gramos en hombres (tres a cuatro copas de vino al día), descarta el hígado graso alcohólico (6). La OMS considera que un consumo de alcohol menor a 30 gramos al día descarta daño biológico al hígado. En la práctica, una copa de vino (125 ml) equivale a una botella de cerveza de 300 ml o a una copa de whisky (15 ml), y tienen cada una el contenido de 10 a 12 gramos de alcohol en promedio (dependiendo del grado alcohólico) (6).

No existe un acuerdo general respecto de la cantidad de alcohol máxima diaria que se debe consumir sin que represente un peligro para el hígado. Algunos autores consideran este límite en 20 gramos, otros en 40 gramos. Un estudio hecho en 6.917 pacientes (The Dionysos Study Group) demostró que el umbral para desarrollar o no cirrosis hepática era de 30 gramos por día lo que coincide con lo recomendado por la OMS (468).

## **ETIOLOGÍA DE NAFLD**

Los términos NAFLD y NASH fueron introducidos en la década de los 80 para describir una entidad clínica en donde la biopsia hepática mostraba que los pacientes tenían características indistinguibles de la hepatitis alcohólica pero carecían de una historia de consumo de alcohol (7). El hígado graso no alcohólico a su vez se dividió en primario o secundario.

El NAFLD primario se produce por una sobrecarga de calorías para el organismo (9) y tiene una estrecha relación con la obesidad o la resistencia a la insulina (8). Al hablar de exceso calórico no solo nos referimos a un aumento de su aporte

a través de dietas hipercalóricas, sino de una reducción en su consumo (“quema calórica”) por parte del organismo. Es decir, el desequilibrio entre la ingesta y el gasto de energía es lo que produce el NAFLD y el NASH (9). Por ejemplo, una ingesta de 1.600 calorías por día puede ser un consumo normal para una persona que realiza ejercicio físico pero puede significar un exceso de calorías para aquella que, con igual peso o estatura, no se ejercita, como sucede en ancianos, personas con artrosis de miembros inferiores, parapléjicos o personas sedentarias que pasan sentados todo el día debido a su trabajo. Por lo tanto, no solo el exceso de comida sino la inactividad física son factores que llevan al hígado graso no alcohólico primario.

Por otro lado, el NAFLD secundario es el resultado o consecuencia de otra causa o enfermedad de fondo como son las infecciones virales, enfermedades autoinmunes, consumo crónico de medicamentos (anticonceptivos, antiinflamatorios, algunos antihipertensivos), trastornos genéticos, entre otros.

**LA TABLA # 1** enumera las principales causas de NAFLD y la fisiopatología por la cual cada una de estas entidades produce esteatosis (10, 11, 12, 13,14).

Las causas genéticas y el sobrecrecimiento bacteriano como causa NAFLD se describen más detalladamente a continuación de la tabla.

**Tabla # 1.** La tabla muestra las principales causas del NAFLD y sus mecanismos fisiopatológicos de producción.

| ETIOLOGÍA DEL NAFLD  | PROBABLE MECANISMO DE PRODUCCIÓN   |
|--|------------------------------------|
| A.- PRIMARIA:<br>A1.- Dieta hipercalórica<br>A2.- Obesidad.<br>A3.- Falta de ejercicio<br>A4.- Envejecimiento. | Resistencia hepática a la insulina |

**Tabla # 1.** La tabla muestra las principales causas del NAFLD y sus mecanismos fisiopatológicos de producción.

| ETIOLOGÍA DEL NAFLD  | PROBABLE MECANISMO DE PRODUCCIÓN  |
|--|---|
| B.- SECUNDARIA   |   |
| B1.- Abetalipoproteinemia  | Déficit de síntesis de las VLDL en el hígado  |
| B2.- Desnutrición: Kwashiorkor   | Baja de secreción de insulina, aumento de lipogénesis, baja de beta-oxidación (456).  |
| B3.- Fármacos: corticoides, estrógenos sintéticos, AINES, tetraciclinas, bloqueadores de los canales de calcio, haloperidol. | Varios mecanismos. Por ejemplo: las tetraciclinas y la amiodarona inhiben la enzima MTTP (microsomal triglyceride transfer protein) Como consecuencia se disminuye la salida de grasas del hígado en forma de VLDL (15).  |
| B4.- Hepatitis B, C (16)   | Los virus de estas hepatitis producen normalmente una proteína llamada HBx la cual activa los genes involucrados en la lipogénesis de novo en los hepatocitos (17).   |
| B5.- Hígado graso del embarazo   | La madre es deficiente heterocigota de una enzima que cataboliza los ácidos grasos largos (AGLs). Si el feto tiene también esta deficiencia, existe sobrecarga de AGLs que la madre no puede manejar. Se produce entonces hígado graso. Adicionalmente los AGLs impiden la liberación de insulina en el páncreas y se produce resistencia a la insulina (19). |
| B6.- Cirrosis biliar primaria y enfermedades autoinmunes   | Un proceso autoinmune desencadena una inflamación crónica con liberación de citoquinas como TNF- $\alpha$ que luego llevan a NAFLD (20).  |
| B7.- Pérdida acelerada de peso (21, 22, 456)   | Disminución del papel regulador de los adipocitos en el metabolismo graso.  |
| B8.- Hepatotóxicos solventes orgánicos, pesticidas,(12,23,389)   | Varios mecanismos que podrían incluir interacciones con receptores nucleares o producción de radicales libres (12).   |

**B13.- Polimorfismos genéticos:** se considera que algunas personas tienen variaciones genéticas (polimorfismos genéticos) que los hacen más susceptibles a acumular grasas en el hígado (24). Es suficiente que una sola base del ADN se cambie por otra para que se altere la función (hipo o hiperfunción) de una enzima, un factor de transcripción o un receptor para que se produzca hígado graso. En otras palabras se estaría heredando una susceptibilidad a padecer hígado graso con estímulos que normalmente no lo provocan (por ejemplo, una dieta normal). Esto explicaría el por qué la población de raza negra tiene menor incidencia de hígado graso (24%) con relación a los hispanos (45%) (26). Se han identificado entre 16 a 23 genes que hacen que una persona sea más propensa al hígado graso (27,28). **LA TABLA # 2** enumera una pequeña lista de genes implicados en el hígado graso.

**Tabla # 2.** Algunos ejemplos de los genes implicados y sus mecanismos de acción en el desarrollo del NAFLD.

| GENE AFECTADO POR UN POLIMORFISMO                    | MECANISMO DE PRODUCCIÓN DEL HÍGADO GRASO                             |
|--|--|
| Receptor de la IL-6 (29)                             | Aumenta su función y produce resistencia a la insulina               |
| Receptor de la angiotensina (30)                     | Aumenta su función y activa las células estelares                    |
| Apo E (31)   | Baja su función e impide que los triglicéridos salgan del hepatocito |
| MTTP (Microsomal Triglyceride Transfer protein) (32) | Baja su función y no se pueden formar las lipoproteínas              |
| Receptor del TNF- $\alpha$ (33)                      | Aumenta su función y produce resistencia a la insulina               |
| Receptor de la leptina (33)                          | Baja su función y aumenta la lipogénesis de novo                     |
| Lipasa hepática (33)                                 | Aumenta su función y el ingreso de triglicéridos al hígado aumenta   |
| Adiponectina (33)                                    | Baja su función y se produce resistencia a la insulina               |

**Tabla # 2.** Algunos ejemplos de los genes implicados y sus mecanismos de acción en el desarrollo del NAFLD.

| GENE AFECTADO POR UN POLIMORFISMO              | MECANISMO DE PRODUCCIÓN DEL HÍGADO GRASO  |
|--|---|
| Citocromo P-450                                | Aumenta su función y produce más radicales libres que lo normal.                                  |
| Fosfatidiletanolamina N-metil transferasa (33) | Baja su función y se reduce la formación de colina, la cual es importante en la formación de VLDL |

**B14.- Sobrecrecimiento bacteriano intestinal:** El 50% de personas con sobrecrecimiento bacteriano tienen hígado graso (34). Se considera que el aumento de la flora bacteriana intestinal, debida a varias causas (ver **TABLA # 3**), ocasiona un incremento de lipopolisacáridos y otros componentes provenientes de las paredes bacterianas que pasan a la circulación portal. Al llegar al hígado se unen a receptores específicos de las células Kupffer llamados TLR-2 y TLR-4 (Toll-Like Receptors) los que se activan y aumentan la secreción de TNF- $\alpha$  e IL-6 (35) que llevan al desarrollo de resistencia hepática a la insulina, hígado graso y fibrosis. Los estudios que han demostrado que el uso de probióticos reduce la flora intestinal patológica y mejora las funciones hepáticas respaldan esta etiología (36). Otros mecanismos por los cuales el sobrecrecimiento bacteriano lleva a NAFLD son un aumento de producción endógena de alcohol, inducción de deficiencia de colina (25) y aumento de la permeabilidad intestinal (37).

**TABLA # 3.** Principales causas de sobrecrecimiento bacteriano intestinal y sus mecanismos de producción (38).

| ENFERMEDAD | MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO                                     |
|------------|--|
| Diabetes   | Una baja en la motilidad intestinal disminuye el tránsito y eliminación de bacterias (39). |

**TABLA # 3.** Principales causas de sobrecrecimiento bacteriano intestinal y sus mecanismos de producción (38).

| ENFERMEDAD  | MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO   |
|---|--|
| Envejecimiento  | La baja de secreción de ácido en estómago es causa de que mayor número de bacterias lleguen al intestino |
| Abuso de antiácidos o inhibidores de la bomba de protones | La baja de secreción de ácido en estómago es causa de que mayor número de bacterias lleguen a intestino  |
| Divertículos  | Las bacterias se acumulan en los divertículos y no son eliminadas por el peristaltismo normal            |
| Intestino irritable                                       | Un trastorno en la motilidad intestinal disminuye el tránsito y eliminación de bacterias                 |
| Cirugía (asas ciegas quirúrgicas, by-pass yeyunoileal)    | Las bacterias se acumulan en las asas ciegas   |

## **CONSUMO DE FRUCTOSA Y TRASTORNOS DEL SUEÑO COMO CAUSAS DE NAFLD.**

Dos entidades nuevas se han agregado a la larga lista de causantes del NAFLD y merecen una descripción un poco más amplia:

**1) El consumo de fructosa:** Recientemente ha aumentado la ingesta de fructosa debido a un cambio global en los hábitos alimenticios. Uno de estos cambios es el consumo de gaseosas, la principal fuente de fructosa, que ha aumentado en un 300% en los últimos 20 años (433) y ha contribuido con el 20% del peso promedio ganado entre 1997 al 2007 en las personas con sobrepeso (434).

La fructosa es un carbohidrato muy parecido a la glucosa que al absorberse ingresa al hepatocito y se transforma



preferencialmente en ácidos grasos aumentando la lipogénesis de novo, al contrario de lo que sucede con la glucosa, cuyo metabolismo principal es su almacenamiento como glucógeno o su catabolismo (glicólisis) para la síntesis de ATP.

En condiciones normales la contribución de la lipogénesis de novo en el depósito de grasas en el hígado es del 5%, pero un estudio en humanos reveló que el consumo de fructosa aumentó esta contribución al 17%, es decir un 300% de aumento de la síntesis de nuevos triglicéridos (420). El consumo de fructosa no solamente es lipogénico (409, 431) sino que induce resistencia a la insulina, obesidad e hipertrigliceridemia (431). No es coincidencia que los investigadores utilicen dietas altas en fructosa para crear modelos de esteatosis, obesidad o dislipidemia en animales.

El peligro de la fructosa radica en que: a) se la encuentra comúnmente en alimentos de consumo masivo como son las gaseosas, bebidas de fruta, bebidas deportivas, caramelos, mermeladas, “snacks”, yogures, condimentos, alimentos enlatados, etc, (etiquetado como “corn syrup” o “jarabe de maíz – ver **RECUADRO # 1**) y b) su consumo ha aumentado desde un 3.9% del total del ingreso energético en 1977 por persona hasta el 9.2% en el 2001. Un aumento calórico por consumo de fructosa que representa un 16% (431).

Adicionalmente, las gaseosas denominadas “light” o “zero” tienen aspartame y colorantes de caramelo que son fuentes ricas en productos glicosilados que potencialmente incrementan la resistencia a la insulina (421) y aumentan el riesgo de NAFLD.

**RECUADRO # 1.** La relación entre fructosa y el jarabe de maíz, la obesidad, NAFLD y síndrome metabólico.

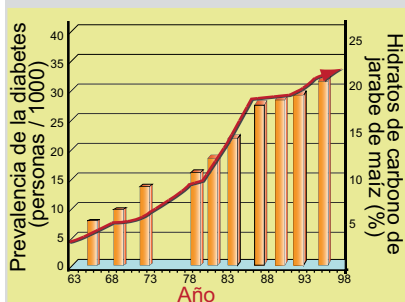
|   |  |
|---|--|
| El jarabe de maíz (corn syrup) rico en fructosa (HFCS por la sigla de su nombre en inglés, High Fructose Corn Syrup) es un endulzante líquido que se usa en la fabricación de | alimentos y bebidas. Durante las décadas del 60 y 70 los científicos perfeccionaron el proceso enzimático que transforma la glucosa de la fécula de maíz en una mezcla |
|---|--|

de fructosa y glucosa. La forma más común (presente en 70% de los alimentos) es el jarabe HFCS-55 que contiene 55% de fructosa. Por comparación la sucrosa (que viene en las frutas) contiene 50% de fructosa y 50% de glucosa. De tal forma que el jarabe de maíz se puede considerar un concentrado en fructosa. Dado que es más barato producir jarabe de maíz que glucosa las compañías procesadoras de alimentos o bebidas comenzaron a usar ampliamente este compuesto desde finales de la década de los 70 en una gran variedad de alimentos procesados. Desde esta fecha su consumo ha aumentado y ha sido paralelo al incremento de la incidencia de obesidad que ha pasado del 15%, desde la introducción en el mercado del HFCS, al 33% en la actualidad. Muchos científicos creen que el aumento de consumo de fructosa es el responsable de este hecho puesto que la fructosa es altamente lipogénica. En un experimento en donde se dio iguales cantidades calóricas de fructosa a ratas en la

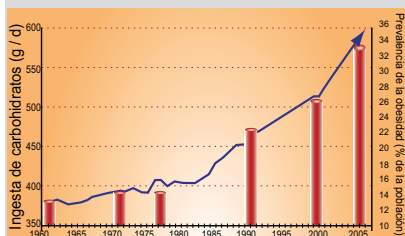
forma de jarabe de maíz o como sucrosa al 10% por 6 meses, se encontró que los animales que consumieron el jarabe de maíz desarrollaron obesidad mientras que las que consumieron sucrosa no lo hicieron, sugiriéndose así el papel nocivo del jarabe de maíz en la génesis de obesidad (459) y posiblemente de NAFLD.

Se ha propuesto que el jarabe de maíz deba ser retirado del mercado como endulzante de los productos alimenticios por sus efectos sobre la salud, pero su impacto en los precios de los alimentos (por su bajo costo de producción vs el azúcar de mesa) sería inmenso y este es un costo que ningún gobierno querría tomar. El mercado del jarabe de maíz es muy grande y su consumo ha aumentado desde 0.5 libras por persona al año, desde finales de la década de los 70, hasta más de 60 libras por persona al año en la actualidad (458, 460). Este es exactamente el período en que la incidencia de la obesidad, sobrepeso y aún diabetes mellitus 2 comenzó a aumentar sin control como

lo demuestran los gráficos siguientes (463):



Aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 (barras verticales) en Estados Unidos entre 1933 a 1997 vs el aumento de porcentaje per cápita en la ingesta de hidratos de carbono como jarabe de maíz ( - ) (463).



Aumento de la prevalencia de la obesidad, índice de masa corporal > 30, (barras verticales) en los Estados Unidos entre 1960 y 1997, vs el aumento de la ingesta de hidratos de carbono ( - ) (463). Nótese el incremento abrupto desde mediados de la década de los 80.

En resumen, las industrias procesadoras de alimentos y bebidas en la década de los 70 cambiaron el azúcar de mesa

por un endulzante o saborizante más barato (que tenía altas concentraciones de fructosa) denominado HFSC o corn syrup o jarabe de maíz. Desde esta fecha el consumo de fructosa aumentó paralelamente con el incremento de la incidencia de obesidad, NAFLD, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2.

Por ejemplo, para 1988 se reportaba una incidencia promedio del 14% de NAFLD diagnosticado por ultrasonido, pero para el 2005 se reportaba incidencias del 18 al 29% con el mismo método diagnóstico (464). En la actualidad se habla de incidencias de 30 al 50%

## ¿Y EL CONSUMO DE LA FRUCTOSA DE LAS FRUTAS?

La fructosa viene en las frutas y vegetales y se podría concluir que el consumo de estos no es beneficioso para la salud, sin embargo en este estado la fructosa está acompañada de fibra. La fibra aumenta el tránsito intestinal

y disminuye la absorción de fructosa, por lo tanto la fibra contrarresta un posible efecto dañino de un exceso de fructosa por el consumo de frutas (independientemente, de que el consumo de frutas y vegetales tiene otros beneficios nutricionales).

No sucede lo mismo con el consumo del jugo de fruta el cual representa una fuente

rica en fructosa sin el beneficio de la fibra, lo cual aumenta la lipogénesis de novo en el hígado y el depósito de grasas en el organismo en general, tal como lo sugirió un estudio en donde el consumo de jugo de frutas llevó a un aumento de la adiposidad en niños de 1 a 4 años (461) mientras que por el contrario el consumo de frutas enteras redujo la adiposidad.

Un estudio demostró que las personas que consumían hasta 5 veces más cantidad de gaseosa por día por 36 meses que las personas que sirvieron de control desarrollaron NAFLD en el 80% de casos y presentaron valores alterados del test HOMA-IR y estrés oxidativo (429). Igualmente se ha demostrado que los individuos que consumen más de una gaseosa al día tienen un 40% más riesgo de desarrollar síndrome metabólico con relación a los que consumen menos de una soda al día (430).

No existe conciencia de la cantidad de calorías que se consume con cada gaseosa, la realidad es que con cada lata de gaseosa (300 ml) que se tome, se ingiere el equivalente a 9 cucharaditas de carbohidratos en su mayoría fructosa. La cantidad de calorías que una lata de gaseosa contiene es equivalente a la cantidad de calorías de una lata de cerveza y por tanto ambas tienen el mismo impacto en la fisiopatología de la esteatosis en el hígado (420).

Los peligros que representa el consumo de fructosa se resumen a continuación (420, 458):

- i. La ingesta de fructosa no da el efecto de saciedad como la glucosa.
- ii. La fructosa se metaboliza 100% en el hígado (por comparación el alcohol lo hace en un 80% y la glucosa en un 20%), y preferentemente se transforma en ácidos grasos y triglicéridos.
- iii. La contribución al depósito de grasas en el hígado por parte de la fructosa se debe a un incremento en la lipogénesis de novo, la cual aumenta en el hígado desde el 3% al 5%, que es el valor normal, hasta un 17%.
- iv. La fructosa aumenta los TGs y ácidos grasos plasmáticos lo que puede llevar a resistencia a la insulina, resistencia a la leptina o dislipidemia
- v. La fructosa aumenta el ácido úrico que a su vez baja el óxido nítrico (ON) y por tanto sube la presión arterial.
- vi. La fructosa (a pesar de ser un azúcar) no está regulada por la insulina y por tanto se convierte fácilmente en ácidos grasos.
- vii. La fructosa activa la JNK la cual produce resistencia a la insulina.
- viii. La fructosa oxida las proteínas (fructosilación) 7 veces más rápido que la glucosa (glicosilación) y produce en este proceso radicales libres y proteínas modificadas contribuyendo a la presencia de estrés oxidativo que profundiza más el daño hepático.
- ix. La fructosa puede producir resistencia a la insulina e hiperinsulinismo lo que aumenta el apetito.
- x. La fructosa puede causar hábito y adicción (420).

**2) Apnea obstructiva del sueño (AOS):** Esta enfermedad afecta del 1 al 4% de la población en general, es más común en personas con sobrepeso en donde la incidencia alcanza del 25 al 35% pero afecta también a personas de peso normal. Se caracteriza por ronquidos frecuentes y repetitivo colapso de las

vías respiratorias superiores que se traduce en fragmentación del sueño y períodos intermitentes de hipoxia y re-oxigenación (423, 424). Los pacientes con esta enfermedad duermen mal y durante el día están somnolientos. La hipoxia que produce el AOS se ha asociado con la producción de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y NAFLD (423, 432) y se la ha asociado como un factor que promueve la evolución de NAFLD a NASH y a cirrosis de una manera silenciosa. Los mecanismos que operan en el AOS para llevar a esteatosis son los siguientes: a) la hipoxia promueve la formación TNF- $\alpha$  en los adipocitos lo que lleva a resistencia a la insulina y 2) la hipoxia aumenta la lipogénesis de novo vía incremento de la síntesis de SREBP en los hepatocitos (432).

Estudios en humanos han mostrado que el AOS está asociado con un aumento de las enzimas hepáticas y que el tratamiento del AOS reduce las mismas. Otros estudios han demostrado que la dificultad para mantener el sueño o un sueño de corta duración (< 5 horas/día) está asociado con un aumento de incidencia de resistencia a la insulina, el principal factor que genera NAFLD (432).

## OTRAS CAUSAS DE NAFLD

Existen diversas causas adicionales de NAFLD secundario que son muy raras pero que merecen mencionarse (456):

- **Nutricionales:** Nutrición parenteral
- **Quirúrgicas:** resección extensa de intestino delgado, gastroplastía, by-pass yeyuno ileal.
- **Trastornos congénitos del metabolismo:** galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, deficiencia de carnitina, enfermedad de Refsum (una enfermedad de almacenamiento del ácido fitánico que produce daños neurológicos), síndrome de Christian Weber

(una condición cutánea que se caracteriza por nódulos recurrentes subcutáneos), homocistinuria, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Wilson (un defecto en el almacenamiento del cobre), hepatoesteatosis familiar, tirosinemia, síndrome de Schwachman (una enfermedad caracterizada por insuficiencia pancreática y anomalías esqueléticas), hemocromatosis (un defecto en el almacenamiento del hierro).

- **Fármacos:** isoniacida, bleomicina, nifedipina, diltiazem, tamoxifeno, coumadin, puromicina, zidovudina, estavudina, didanosina, fialuridina, metotrexate, etc.
- **Terapia por radiación**

El número de entidades que provocan hígado graso va creciendo año tras año, por lo que la lista que se ha presentado solo se refiere a las principales causas y no pretende incluir a todas.

## **HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: SU IMPORTANCIA EN MEDICINA**

Anteriormente considerada una enfermedad benigna, sin repercusiones para la salud y que no tenía tratamiento efectivo, el NAFLD se ha convertido en una patología que ha generado mucho interés no solamente por parte de gastroenterólogos sino de internistas, cardiólogos, diabetólogos, epidemiólogos, salubristas y todos los médicos en general. Las razones para que ello ocurra son las siguientes:

- 1) Progreso en su diagnóstico y tratamiento:** la posibilidad de poder diagnosticar fácilmente y sin técnicas invasivas, así como el surgimiento de terapias apropiadas para tratar

el NAFLD han develado el hecho de que esta enfermedad puede ser prevenida o revertida y esto ha despertado el interés médico.

**2) Alta prevalencia:** su frecuencia es muy alta, a tal punto que muchos investigadores consideran que está alcanzando niveles epidémicos por lo que es ahora un problema de salud pública. La prevalencia se ha reportado del 30% al 50% en la población general (40). Si consideramos grupos especiales como los obesos o diabéticos la incidencia aumenta hasta el 90 ó 95%. Esta enfermedad afecta incluso a niños y adolescentes llegando a alcanzar una incidencia de hasta el 40% si se considera el grupo pediátrico con obesidad (40, 41). Es importante recalcar que el método diagnóstico de NAFLD tiene mucho que ver en el porcentaje de prevalencia que se reporta en algunos estudios. Por ejemplo, en una serie de pacientes se reportó 2.8% de prevalencia de NAFLD en la población, cuando se usaron los niveles del ALT como reemplazo de la biopsia; pero se reportó el 33.6% de prevalencia, cuando se usó la resonancia magnética espectroscópica como método diagnóstico (42).

**3) Relación con enfermedad cardiovascular y diabetes:** el descubrimiento de que el hígado graso interviene en el desarrollo de problemas cardiovasculares y de la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha hecho que se preste más atención a este problema. Por ejemplo, los pacientes con NAFLD tienen un 50% a 70% más probabilidades de padecer infarto cardíaco o cerebral, respectivamente, que los que no tienen NAFLD (43). Adicionalmente, el reporte de que las enfermedades cardiovasculares representan la causa número 1 de muerte a nivel mundial según la O.M.S., hace que el hígado graso sea tomado más en cuenta en programas de salud pública como factor de riesgo en el desarrollo de este tipo de enfermedades.



**4) Relación con cirrosis, carcinoma hepatocelular, síndrome metabólico y resistencia a la insulina:** se ha observado que el hígado graso no alcohólico tiene el peligro de evolucionar a cirrosis o carcinoma hepatocelular. Sin embargo, estas complicaciones son los eventos menos frecuentes (solo el 5% de pacientes con NAFLD desarrolla cirrosis) y por el contrario, el verdadero peligro radica en que sea el origen de resistencia a la insulina y de algunos de los componentes del síndrome metabólico. De hecho, entre el 80 al 100% de pacientes con NAFLD desarrollan resistencia a la insulina (44, 45) y el 90% de pacientes tienen al menos dos componentes del síndrome metabólico (46).

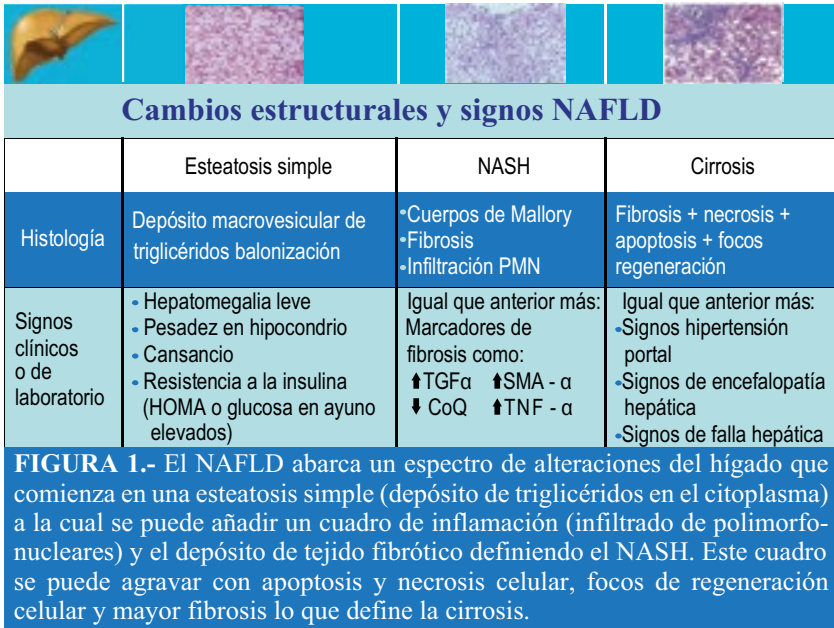
## **NAFLD: SÍNTOMAS Y DIAGNÓSTICO**

El peligro del NAFLD radica en que clínicamente no da síntomas o son muy pocos o vagos y por lo tanto la enfermedad pasa desapercibida hasta que evoluciona a esteatohepatitis, cirrosis o conduce a problemas cardiovasculares o metabólicos que llaman la atención del paciente o el médico. En ocasiones el paciente refiere fatiga o sensación de peso o llenura en hipocondrio derecho. La fatiga es el síntoma más común y a veces se acompaña de somnolencia durante el día (418). A la palpación se puede encontrar hepatomegalia leve a moderada (14) que a su vez se relaciona proporcionalmente al grado de acumulación de triglicéridos en el citoplasma de las células. La hepatomegalia puede o no ser, ligeramente dolorosa a la presión. No existe generalmente elevación de las enzimas hepáticas ALT, AST, Gamma-GT, pues hasta el 79% de personas con NAFLD tienen estos valores normales (2). Sin embargo, cuando se presenta una elevación sostenida del ALT (sobre las 30 unidades (UI) en hombres y 19 UI en mujeres), previo el descarte de otras causas,

existe un 70% de posibilidades de que exista hígado graso (2).

Los hombres se afectan más que las mujeres en proporción de 2/1 (40). El aumento de ALT o AST no solo indica posible daño hepático sino riesgo cardiovascular pues el 20% de pacientes con elevación de ALT o AST desarrollan síndrome metabólico a los 5 años (47).

Los principales síntomas y signos que el paciente con NAFLD presenta en sus diferentes fases se resumen en la **figura # 1**.

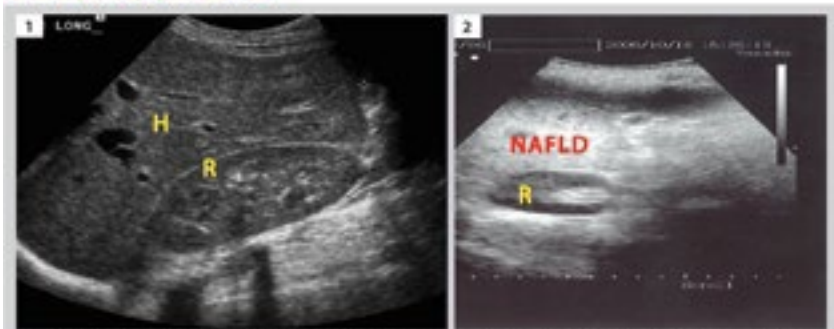


Anteriormente, la única forma de diagnosticar NAFLD era por biopsia, lo cual hacía impráctico su uso de manera rutinaria dado el costo y las complicaciones que este procedimiento representa pues se ha reportado una mortalidad entre el 1 al 17 x cada 10.000 pacientes o complicaciones como hemorragias en hasta el 0.3% de los casos (48, 49). Adicionalmente a estos inconvenientes, se conoce que las afecciones crónicas del hígado no son homogéneas y por tanto un resultado positivo de la

biopsia depende de las variaciones de la muestra. En un estudio en 52 pacientes en donde se realizaron dos biopsias a los mismos pacientes con NAFLD, ninguna de las características histológicas coincidieron cuando se compararon los hallazgos de las dos biopsias en el mismo paciente y más bien algunos pacientes no mostraron esteatosis en una muestra pero sí en la otra (7). Esto nos indica que es muy probable que existan falsos negativos a la biopsia.

Los problemas de la biopsia pueden ser superados en la actualidad con el ultrasonido que puede detectar el hígado graso hasta en un 89% (14) y con la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética nuclear que lo hacen hasta en el 100% de casos. La resonancia magnética puede incluso cuantificar la cantidad de grasa presente en el hígado (457). Finalmente la resonancia magnética espectroscópica de protones es el método más sensible en el diagnóstico de NAFLD y permite calcular el contenido hepático de triglicéridos y expresarlo en mg/gramo de tejido (42). **La figura # 2** muestra como se observa un hígado graso al ultrasonido, a la tomografía axial y a la resonancia magnética.

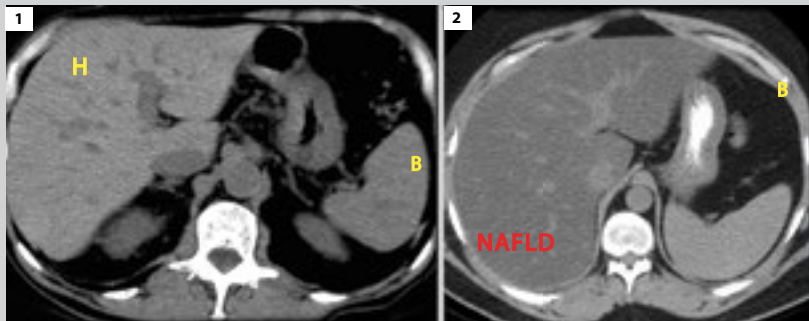
## ULTRASONIDO



Imágenes de hígado 1) normal y 2) con esteatosis según el ultrasonido. En condiciones normales el hígado (H) tiene igual ecogenicidad que el riñón (R). En caso de NAFLD el hígado aumenta su ecogenicidad (es más brillante o claro) que el riñón.

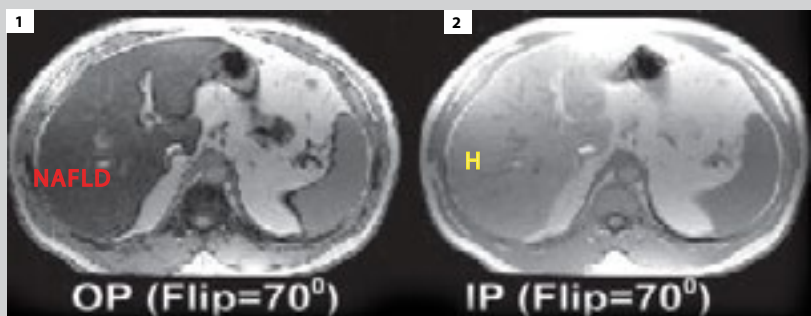
**FIGURA 2.-** Diferentes pruebas diagnósticas para hígado graso: ultrasonido.

## TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA



Imágenes de hígado 1) normal y 2) con esteatosis según la tomografía computarizada. En condiciones normales el hígado (H) tiene aproximadamente igual atenuación (similar color) que el bazo (B). En caso de NAFLD el hígado disminuye su atenuación (es más oscuro) que el bazo.

## RESONANCIA MAGNÉTICA



Los protones del agua y los lípidos contribuyen a las señales en la resonancia magnética. Estos constituyentes tienen diferentes frecuencias magnéticas. El vector magnético del agua y grasa se pueden alinear (imagen in phase-IP-) u oponerse (imagen out of phase-OP-). En NAFLD la imagen OP (1) pierde la intensidad de la señal (el hígado es más oscuro) con relación a la imagen del hígado (H) IP (2).

**FIGURA 2.-** Diferentes pruebas diagnósticas para hígado graso: tomografía computarizada y resonancia magnética.

Los datos del ultrasonido han sido validados y comparados con la biopsia en varios estudios y ambos se correlacionan muy

bien, de tal forma que los grados de esteatosis al ultrasonido tienen correspondencia con el grado de esteatosis por biopsia (50).

**LA TABLA # 4** muestra estas correspondencias.

**Tabla # 4.** Correspondencia del grado de esteatosis entre la biopsia y el ultrasonido. El ultrasonido puede diagnosticar hígado graso hasta en el 89% de casos (50).

| GRADOS DE ESTEATOSIS | ULTRASONIDO  | BIOPSIA                                |
|----------------------|--|--|
| GRADO 1              | Ecogenicidad leve, vasos y diafragmas normales               | Hepatocitos infiltrados del 5% al 33%  |
| GRADO 2              | Ecogenicidad moderada, leve alteración de vasos y diafragmas | Hepatocitos infiltrados del 33% al 66% |
| GRADO 3              | Ecogenicidad severa, vasos y diafragmas ausentes             | Hepatocitos infiltrados mayor al 66%   |

Sin embargo, un ultrasonido hepático no está al alcance de todos los pacientes, por lo que el verdadero mérito de un médico es intuir la presencia de NAFLD por la clínica. Para facilitar esta tarea se ha observado que existen grupos de riesgo que tienen altas probabilidades de padecer hígado graso y hay que sospechar su presencia en estos casos. Por ejemplo, si una persona tiene un índice de masa corporal (IMC) sobre 30 tiene el 90% de probabilidades de tener hígado graso, si tiene diabetes tiene entre el 50-70% de probabilidades de padecerlo; con dislipidemia hasta el 90% (40, 41); con un aumento del índice cintura/cadera el 78% (51); o simplemente con sobrepeso (índice de masa corporal de 25 a 29) el 53% (52).

**LA TABLA # 5.** Describe las situaciones en donde el médico debe mandar a realizar un ultrasonido hepático para descartar el hígado graso, pues estos parámetros son fuertes predictores de que el paciente tiene o tendrá esteatosis (53, 54).

**Tabla # 5.** Población en riesgo de hígado graso. Más del 50% de estos pacientes tienen hígado graso y si no lo tienen el 100% de pacientes lo tendrán si es que no se da tratamiento profiláctico para evitar el mismo.

| CONDICIONES DE ALTO RIESGO PARA DESARROLLAR HIGADO GRASO  |                             |
|---|-----------------------------|
| • Intolerancia a la glucosa en ayuno (100 - 125 mg/100 ml)  |                             |
| • Aumento de triglicéridos en sangre (sobre 150 mg/100 ml)  |                             |
| • Aumento del Índice de Masa Corporal (sobre los 25)  |                             |
| • Aumento del índice cintura/cadera: sobre 0.90 en hombres ó 0.85 en mujeres  |                             |
| • Aumento del diámetro de la cintura: sobre los 102 cm en hombres y sobre los 88 cm en mujeres                          |                             |
| • Diabéticos  |                             |
| • Edad sobre los 50 años  |                             |
| • Consumo de alcohol sobre los 20-40 gramos al día (dos a cuatro cervezas o copas de vino o vasos de whisky por día)    |                             |
| • Aumento de las enzimas hepáticas sin causa aparente y de forma crónica:   |                             |
|   | ALT sobre 30 UI en hombres  |
|   | ALT sobre 19 UI en mujeres. |
|   | Gamma-GT sobre 30 UI        |
| • Ingesta crónica de ciertos medicamentos (anticonceptivos, anti psicóticos antihipertensivos, antiinflamatorios, etc.) |                             |
| • Baja de ejercicio   |                             |
| • Familiares en primer grado de diabéticos  |                             |

Dado que en un examen médico de rutina se valoran niveles de glucosa, triglicéridos y se toman medidas antropométricas, los parámetros de la tabla # 5 son muy útiles para identificar pacientes que demandan ultrasonido para descubrir hígado graso. Se ha observado también que el hígado graso es común en personas con hiperinsulinemia por lo que este parámetro constituye un factor que hace sospechar hígado graso. Clínicamente se puede sospechar hiperinsulinemia si existe al examen físico acantosis nigricans (55,56) o si las mujeres presentan síntomas del síndrome de ovario poliquístico (57,58) como hirsutismo, acné, seborrea,

quistes ováricos, obesidad, puesto que el 50% de estas pacientes padecen hiperinsulinismo.

Si bien es cierto que el ecosonograma puede diagnosticar NAFLD, sin embargo, el ultrasonido o la resonancia magnética no pueden diagnosticar fibrosis o inflamación (NASH), lo cual sí lo hace la biopsia. Para diagnosticar fibrosis y evitar el inconveniente de la biopsia se han desarrollado paneles de diagnóstico de fibrosis (392) que identifican la presencia de la misma con una sensibilidad de hasta el 100%. Por ejemplo, el panel de diagnóstico BAAT (ver la **TABLA # 6**) identifica fibrosis en un 100% (confirmado por biopsia) si se llega a alcanzar una puntuación de 4 en una escala de 4 (59). Existen otros paneles para identificar fibrosis como el panel HAIR (8) (ver **TABLA # 7**) o el Índice de Hígado Graso (53).

**Tabla # 6.** Diagnóstico de fibrosis con el panel BAAT. Cada parámetro equivale a un punto. De 0 a 1 no hay fibrosis: Una puntuación de 4 se relaciona con fibrosis en un 100% de casos (59).

- B**ody Mass Index:  $IMC > 28$
- A**ge: mayor a 50 años
- A**LT: 2 veces sobre el valor superior normal
- T**riglicéridos:  $> 160$  mg/100 ml

**Tabla # 7.** Diagnóstico de fibrosis con la escala HAIR. Una puntuación de 2 a 3 significa que el paciente tiene 91% de probabilidades de tener fibrosis (8)

- H**ipertensión: 90/140 mm de Hg
- A**LT:  $> 40$  UI
- I**nsulin
- R**esistance:  $HOMA - IR > 5.0$

Se ha propuesto también una fórmula matemática llamada “escala de fibrosis para NAFLD” para diagnosticar fibrosis, la cual tiene en cuenta más parámetros (60). Esta fórmula define si

existe o no fibrosis y se constituye en otro método alternativo no invasivo para identificarla:

La fórmula de esta escala de fibrosis es la siguiente:  
 $-1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (índice de masa corporal en kg/m}^2) + 1.13 \times \text{(diabetes o hiperglicemia en ayuno: si=1; no = 0)} + 0.99 \times \text{cuociente entre AST(TGO)/ALT(TGP) - 0.013} \times \text{plaquetas (# plaquetas} \times \text{mm}^3/1000) - 0.66 \times \text{albúmina (g/100ml)}$ .

Valores superiores a 0.676 indican fibrosis (60).

Existen también marcadores séricos cuyos niveles elevados nos hacen sospechar fibrosis. Algunos de ellos son el TGF- $\alpha$  (transforming growth factor), el  $\alpha$ -SMA (smooth muscle actin), el PAI (plasminogen activator inhibitor) o la ferritina sérica. No todos los laboratorios están en capacidad de medir estos marcadores por lo que su uso no es generalizado.

El TGF- $\alpha$  es un factor de transcripción producido por las células estelares del hígado que activa la expresión de los genes productores de colágeno que causan la fibrosis hepática. El  $\alpha$ -SMA es una proteína que se produce cuando las células estelares se activan y se transforman en miofibroblastos que son células productoras de colágeno y sustancia intercelular. Por lo tanto un aumento de los niveles de  $\alpha$ -SMA es un marcador de fibrosis (14,61). El PAI es un factor procoagulante que está usualmente elevado en fibrosis hepática. Por otro lado, la existencia de NASH implica daño celular hepático y fibrosis (62). Producido el daño celular la ferritina citoplasmática es liberada a la sangre y esto explica sus niveles elevados en algunos casos de NASH. Es interesante mencionar que la ferritina sérica también está aumentada en los casos de resistencia a la insulina o síndrome metabólico y sus niveles son más elevados mientras más componentes de este síndrome estén presentes, por lo que se ha sugerido que la ferritina puede ser considerada un marcador de resistencia a la insulina (63). Este caso nuevamente ilustra el



vínculo estrecho que existe entre hígado graso y resistencia a la insulina.

Otros parámetros que nos hace sospechar fibrosis son: a) el ratio entre AST/ALT mayor a 1, pues se ha observado que esta relación está elevada en fibrosis y cirrosis debido a una disminución del clearance sinusoidal del AST (64); b) el ácido hialurónico puede estar elevado debido a un aumento del recambio del colágeno (65). El ácido hialurónico es un componente del material intercelular, su aumento en sangre identifica estados en donde existe aumento de su producción y recambio en casos de cuadros fibróticos, no solamente del hígado sino de cualquier otro órgano; c) un conteo bajo de plaquetas, el cual puede deberse a hipertensión portal o a una baja de la hormona trombopoyetina que es producida preferentemente en el hígado y cuya síntesis baja en enfermedades hepáticas crónicas. La baja de plaquetas es indicador de fibrosis y cirrosis severa (66); d) aumento del test HOMA-IR; e) hipoalbuminemia y f) baja en las concentraciones plasmáticas de coenzima Q10 o las enzimas catalasa o superóxido dismutasa (67,68).

Más difícil aún es diagnosticar esteatohepatitis sin fibrosis sin necesidad de recurrir a la biopsia. Sin embargo, en el marco de un hígado graso diagnosticado por ultrasonido, se han propuesto marcadores de inflamación que nos pueden ayudar en esta tarea como el aumento crónico de PCR (proteína C reactiva) sobre 3 mg/L en sangre o el aumento de marcadores que revelan estrés oxidativo, bajo el concepto de que el aumento de radicales libres inicia un proceso inflamatorio. Algunos de estos marcadores son el malondialdehído (69, 70), la gamma-GT o la baja de los niveles de antioxidantes como la coenzima Q (69) entre otros.

Cabe destacar la importancia de la relación AST/ALT como indicador de daño hepático, pues de encontrarse esta relación en valores superiores a UNO predice enfermedad hepática avanzada independientemente de la etiología. En un estudio comparativo se observó que solo el 36% de personas quienes

consumían altas cantidades de alcohol y que presentaban la relación AST/ALT menor a uno tenían complicaciones hepáticas. Pero por el contrario, el 92% de pacientes que apenas consumían alcohol pero que tenían la relación AST/ALT mayor a uno, presentaron complicaciones hepáticas (71). Por lo tanto, un índice AST/ALT sobre la unidad nos debe poner en alerta sobre una afectación grave del hígado, independientemente de otras noxas, como fue el alcohol en el estudio anteriormente mencionado.

## CONCLUSIONES

- **El NAFLD se debe a muchas causas, una de ellas es una dieta hipercalórica que a la larga es la causa más común de enfermedad hepática.**
- **El NAFLD está alcanzando ribetes epidémicos a nivel mundial con más del 30% de prevalencia.**
- **El NAFLD puede llevar a enfermedades cardiovasculares, de ahí su importancia.**
- **El diagnóstico de NAFLD se debe hacer bajo sospecha y debe confirmarse con ultrasonido.**
- **La esteatohepatitis con fibrosis se puede diagnosticar sin necesidad de biopsia con los paneles de fibrosis y los marcadores de fibrosis.**