



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
FOLIO: 348.2011**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"**

**"EXACTITUD DIAGNOSTICA DEL MARCADOR
BIOQUIMICO FIBROMAX PARA LA PREDICCIÓN DE
FIBROSIS Y ESTEATOSIS HEPATICA EN PACIENTES
CON HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO."**

**PROTOCOLO DE TESIS DE
POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA.**

P R E S E N T A:

DR. JESÚS GERARDO LÓPEZ GÓMEZ

**DIRECTOR DE TESIS
DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ**

MEXICO, D.F. 10 DE ENERO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA PRESENTE TESIS ESTA DEDICADA A ESAS PERSONAS QUE CON SU LUZ Y EJEMPLO HACEN QUE HASTA EL DIA MAS OSCURO SEA ILUMINADO CON EL MAS BRILLANTE SOL EN NUESTRA VIDA...

A mis padres, Francisco y Esther, quienes con su entereza y carácter me han ayudado a atravesar avante todos estos años tanto en lo profesional y lo personal.

A mis hermanas, Blanca y Susana, que con su apoyo y palabras de aliento me han dibujado una calida sonrisa frente a la tranquilidad y la tempestad.

A mis compañeros de residencia del servicio de gastroenterología del C.M.N. 20 de Noviembre, por su incondicional fraternidad la cual me acompañó en todo tiempo durante esta etapa que cierro felizmente.

A mis profesores, a quienes externo mi gratitud y mi aprecio por la magnifica guía que han constituido en esta experiencia profesional.

A ti, que eres y siempre serás importante para mí...

A ELLOS, A LA VIDA Y A DIOS... GRACIAS.

APROBACION DE TESIS

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
GASTROENTEROLOGIA C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE"

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ
ASESOR DE TESIS

DR. JESUS GERARDO LOPEZ GOMEZ
AUTOR DE TESIS

**“EXACTITUD DIAGNOSTICA DEL MARCADOR BIOQUIMICO
FIBROMAX PARA LA PREDICION DE FIBROSIS Y ESTEATOSIS
HEPATICA EN PACIENTES CON HIGADO GRASO NO
ALCOHOLICO.”**

INDICE.

ABSTRACT	6
RESUMEN	7
INTRODUCCION	8
MARCO TEÓRICO	10
JUSTIFICACION	35
OBJETIVO GENERAL	37
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
MATERIAL Y MÉTODOS	38
RESULTADOS	44
DISCUSIÓN	51
CONCLUSIÓN	53
BIBLIOGRAFÍA	54
ANEXOS	57

ABSTRACT

DIAGNOSTIC ACCURACY OF BIOCHEMICAL MARKER FIBROMAX FOR THE PREDICTION OF HEPATIC STEATOSIS AND FIBROSIS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.

INTRODUCTION:

Non-alcoholic fatty liver disease is an entity that has been employed to describe many clinical and histological features from simple steatosis, inflammatory activity, fibrosis and cirrhosis. Biopsy specimens describe ballooning degeneration and advanced fibrosis. However, there is a high rate of false negative results since fatty infiltrate are not homogeneous.

OBJETIVE:

Determine the sensitivity, specificity, prevalence, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of fibromax test in patients with no-alcoholic steatohepatitis

MATERIAL Y MÉTODOS:

Crossover design From January 2010 to December 2010, where 35 patients with non-alcoholic steatohepatitis were evaluated to calculate the degree of fibrosis, steatosis and necroinflammatory activity fibromax via and compared with a biopsy specimen. Sensitivity (Sn), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were determined respectively.

RESULTS:

To detect fibrosis, Sn, Sp, PPV and NPV were 59%, 25%, 93% and 3% respectively. To detect steatosis, Sn, Sp, PPV, and NPV were 96%, 25%, 96% and 25% respectively. To detect necroinflammatory activity, Sn, Sp, PPV and NPV were 59%, 25%, 93% and 3% respectively. To detect non-alcoholic activity, Sn, Sp, PPV and NPV were 96%, 25%, 96% and 25% respectively.

CONCLUSIONS:

In our study, the determination of Fibromax as marking noninvasive of hepatic steatosis and fibrosis showed a greater sensivity for steatosis than for hepatic fibrosis. Fibromax as non invasive biomarker of hepatic fibrosis and necroinflammatory disease had a limited specificity compared with biopsy specimen.

RESUMEN

EXACTITUD DIAGNOSTICA DEL MARCADOR BIOQUIMICO FIBROMAX PARA LA PREDICCIÓN DE FIBROSIS Y ESTEATOSIS HEPATICA EN PACIENTES CON HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO

INTRODUCCIÓN: El término hígado graso no alcohólico (HGNA) ha sido utilizado para describir diferentes estadios de la enfermedad, que van desde la esteatosis simple, la presencia de actividad necroinflamatoria de diversos grados que puede evolucionar a fibrosis y/o cirrosis. La biopsia hepática ha sido tradicionalmente el estándar de oro para confirmar la sospecha diagnóstica. Sin embargo, existe un alto grado de variabilidad de muestreo, ya que la infiltración grasa en el hígado no siempre es homogénea y la biopsia sólo representa una porción que equivale a 1/50,000 de todo el órgano. Otros problemas adicionales incluyen el riesgo de complicaciones, el malestar para el paciente y su costo. En los últimos años se han desarrollado dos sistemas de marcadores bioquímicos denominados Fibrotest (FT) que determina grado de fibrosis y Actitest que determina actividad necroinflamatoria; el FibroMax (FM) los agrupa a ambos combinando edad, género, más el peso, talla, AST, glucosa sérica, triglicéridos y colesterol.

OBJETIVO: Determinar la sensibilidad (SE), especificidad (Sp), prevalencia (Pr) valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de fibromax en sujetos portadores de esteatohepatitis no alcohólica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio transversal descriptivo que incluyó a pacientes referidos al Servicio de Gastroenterología por diagnóstico de hígado graso no alcohólico del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2010 y que habiendo cumplido con los criterios de inclusión les fue realizado estudio de fibromax como marcador no invasivo para la determinación de fibrosis hepática y biopsia hepática confirmatoria. Criterios de inclusión: Hombres y mujeres con diagnóstico de síndrome metabólico según los lineamientos establecidos por el ATP III, con o sin historia de transaminasemia y la presencia de esteatosis hepática documentada por ultrasonografía convencional. Criterios de exclusión: pacientes con antecedente de ingesta de fármacos hepatotóxicos como glucocorticoides, estrógenos, amiodarona, tamoxifeno, metotrexate, ácido valproico y calcio antagonistas, enfermedades hepáticas autoinmunes y enfermedades por depósito, portadores de hepatitis viral tipo B o tipo C y el antecedente de ingesta de alcohol > de 20 gr. al día para mujeres y de > 30 gr. al día para los hombres. Se determinaron la sensibilidad (SE), especificidad (Sp), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para fibrosis, esteatosis, Actitest y Nashtest .

RESULTADOS: Para la determinación de fibrosis en el grupo de pacientes estudiado se obtuvo una SE del 63%, Sp del 50%, Pr de 54%, VPP de 60% y VPN de 53%. Para la determinación de esteatosis se obtuvo una SE de 96%, Sp de 25%, Pr de 95%, VPP de 96% y VPN de 25%. Para la determinación de actividad necroinflamatoria (actitest) se obtuvo una SE de 59%, Sp de 25%, Pr de 95%, VPP de 93% y VPN de 3%. Finalmente, para la determinación de actividad necroinflamatoria no asociada al alcohol (Nashtest) se obtuvo una SE de 96%, Sp de 25%, Pr de 95%, VPP de 96% y VPN de 25%.

CONCLUSIONES: En nuestra muestra de estudio, la determinación de fibromax, como marcador sérico de fibrosis es sensible, pero tiene una especificidad limitada.

Es deseable incrementar el tamaño de la muestra e incluir grupos de individuos sin la enfermedad para no afectar la tasa de verdaderos negativos y mejorar el rendimiento de la prueba diagnóstica

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) se utiliza para describir diferentes cambios grasos hepáticos, que van desde esteatosis hasta esteatohepatitis no alcohólica, que puede evolucionar a fibrosis y cirrosis¹.

El reconocimiento del hígado graso no alcohólico (HGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica como enfermedades ha evolucionado enormemente. Los patólogos de los últimos años del siglo XIX describieron la asociación entre hígado graso y cirrosis, aunque para esa época el alcohol era la causa más probable².

Las descripciones originales de hígado graso no alcohólico datan de 1958, cuando la enfermedad fue descrita por Westwater y Fainer en un grupo de pacientes obesos.

La relevancia del diagnóstico de la HGNA es que su presencia traduce una enfermedad hepática crónica que tiene el potencial de progresar a una cirrosis hepática e incluso participa en el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Los pacientes con EHGNA frecuentemente están asintomáticos y buscan atención por el hallazgo de una elevación en las cifras de aminotransferasas en un rango leve a moderado, observando un predominio de la alanino aminotransferasa (ALT), rara vez más de tres veces el límite superior normal, alteraciones de la GGT y la fosfatasa alcalina que ocasionalmente se eleva en un nivel leve y rara vez es la única alteración enzimática identificada³.

La biopsia hepática ha sido tradicionalmente el estándar de oro para hacer el diagnóstico de EHGNA. Histológicamente, la presencia o ausencia de necrosis e inflamación con degeneración balonoide y fibrosis avanzada tiene un significado pronóstico importante en los pacientes con HGNA.

Sin embargo, existe un alto grado de variabilidad de muestreo, ya que la infiltración grasa en el hígado no siempre es homogénea y la biopsia sólo representa una porción que equivale a 1/50,000 de todo el órgano. Otros problemas adicionales incluyen el pequeño pero inherente riesgo de complicaciones, el malestar para el paciente y su costo⁴.

En los últimos años se han desarrollado dos sistemas de marcadores bioquímicos denominados *Fibrotest* (FT) que determina grado de fibrosis y *Actitest* que determina actividad necroinflamatoria; el *FibroMax* (FM) los agrupa a ambos combinando edad, género, más el peso, talla, glucosa sérica, triglicéridos y colesterol, el cual provee un estimado cuantitativo numérico en el rango de 0 a 4 correspondiente al grado de esteatosis y fibrosis hepática⁵.

Hasta la fecha, los marcadores bioquímicos han presentado ciertas desventajas ya que aún cuando los índices pueden diferenciar la fibrosis mínima (etapa 0-1) de la significativa (etapa 2-4), no son capaces de distinguir entre etapas histológicas específicas (por ejemplo, la etapa 2 de la etapa 3). Sin embargo, puede evitar la necesidad de biopsias en cerca de una tercera parte de los pacientes con enfermedad hepática moderada o que tengan alguna contraindicación para su realización⁶.

MARCO TEÓRICO

La expresión “enfermedad de hígado graso no alcohólico” se utiliza para describir diferentes cambios grasos hepáticos, que van desde esteatosis (una enfermedad benigna y no progresiva) hasta esteatohepatitis no alcohólica, que puede evolucionar a fibrosis y cirrosis; sin embargo, no se han identificado características histológicas que pronostiquen la progresión de esteatosis pura a enfermedad fibrótica del hígado⁷. La enfermedad de hígado graso no alcohólico se define, actualmente, como la acumulación de grasa hepática, que excede 5 a 10% del peso del órgano, pero se estima como el porcentaje de hepatocitos afectados en el estudio de microscopia de luz⁸.

HISTORIA

El reconocimiento de hígado graso y esteatohepatitis no alcohólicos como enfermedades ha evolucionado enormemente. Los patólogos de los últimos años del siglo XIX describieron la asociación entre hígado graso y cirrosis, aunque para esa época el alcohol era la causa más probable¹⁰. Más tarde, la exclusión del alcohol dejó un grupo de pacientes que manifestaban esteatohepatitis y fibrosis hepática inexplicables, pero parecían vinculadas con el género femenino, obesidad y diabetes; se aplicaron diferentes términos descriptivos, como hepatitis de hígado graso^{10,15}, esteatonecrosis^{10,16}, enfermedad de Laënnec no alcohólica¹⁵, hepatitis diabética^{10,15,16}, hepatitis similar a la alcohólica^{15,16}, enfermedad hepática pseudoalcohólica¹⁶ y esteatohepatitis idiopática en niños¹⁰.

Las descripciones originales de hígado graso no alcohólico datan de 1958, cuando la enfermedad fue descrita por Westwater y Fainer¹⁷ en un grupo de pacientes obesos. En 1975 Peters y cols.¹⁸ consiguieron mayores entendimientos y, subsecuentemente, en 1979, Adler y Schaffner hicieron lo propio¹⁹.

En 1980 Ludwig y su grupo²⁰ reportaron sus hallazgos en 20 pacientes diabéticos obesos no alcohólicos, cuyas biopsias mostraron sorprendentes cambios grasos, como hepatitis lobular, necrosis focal con infiltrados inflamatorios mixtos y cuerpos de Mallory, estos últimos en todos los casos; también se observó fibrosis en la mayor parte de los especímenes y se diagnosticó cirrosis en tres pacientes. La alteración fue más frecuente en mujeres moderadamente obesas y con enfermedades concomitantes con la obesidad. El estudio histopatológico reportó hallazgos similares a los de enfermedad por alcohol en pacientes sin antecedente de ingestión del mismo, con lo que introdujo el término de "esteatohepatitis no alcohólica".

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con las estimaciones del National Health and Nutrition Examination Survey III de Estados Unidos, la prevalencia de hígado graso no alcohólico en poblaciones no seleccionadas es de 3 a 23% y la de esteatohepatitis no alcohólica de 1.2 a 6.3%.¹³

La prevalencia de hígado graso no alcohólico es más alta en ciertos grupos de riesgo: en los pacientes con diabetes llega hasta 63%,¹² mientras que quienes tienen alteración de las enzimas hepáticas, en ausencia de marcadores serológicos o bioquímicos de enfermedad hepática, varía de 66 a 90%, con prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica de 34 a 40%.¹³ Es importante resaltar su asociación con la obesidad en todo el mundo, pues la prevalencia se incrementa conforme aumenta el IMC: dos tercios de los pacientes con IMC igual o mayor de 30 kg/m² y más de 90% de los casos con IMC mayor de 39 kg/m² padece esteatosis²⁶; por tanto, el hígado graso no alcohólico aparece en 72 a 93% de los sujetos obesos y cuya prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica es de 12 a 25%, encontrando un hallazgo incidental de cirrosis hasta en 2%.²⁴

El factor de riesgo más importante para padecer hígado graso no alcohólico es la resistencia a la insulina. Un estudio en pacientes no diabéticos, con elevada resistencia a la insulina, demostró que 90% tuvo esteatosis moderada a grave.²⁷ Cuando se valoró la enfermedad de hígado graso no alcohólico frente a los componentes del síndrome metabólico, definidos por los criterios ATP III ²⁷, se observó esteatosis grave en 19% de la población sin componentes, 34.8% en aquellos con uno o dos componentes y 41% en los que tuvieron 3 a 5 componentes, paralelos con incremento de la resistencia a la insulina.²⁷

Características demográficas

Edad

La enfermedad de hígado graso no alcohólico aparece en sujetos de todas las edades.²⁶ La prevalencia en adultos se incrementa con la edad, específicamente entre los 40 y 50 años.⁸

El estudio NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey III*) señala ser menor en los ancianos, aunque es más temprana en pacientes del género masculino (promedio de 40 años) que en el femenino (promedio de 60 años).²³⁻²⁵

Género

La distribución es igual en pacientes de uno y otro sexo, pero las mujeres tienen riesgo más alto de evolucionar a estadios avanzados de la enfermedad⁸; Nair y cols.¹⁴ encontraron concentraciones más altas de etanol en el aliento de mujeres obesas, sin que hubiera consumo previo del mismo. El estudio NHANES III ²³ señala que la enfermedad es discretamente más común en hombres, con prevalencia más alta y adjudicada a mayor índice de circunferencia cintura-cadera.²⁴

Raza

Las preferencias étnicas son variables, con mayor prevalencia en sujetos caucásicos e hispánicos^{8, 11,23} en comparación con individuos de raza negra, lo que puede representar una variación en los patrones de referencia o diferencias genéticas, sobre todo en la distribución corporal de grasa o termogénesis metabólica.⁸

ETIOLOGÍA

El origen del hígado graso no alcohólico se clasifica en enfermedad primaria y secundaria; la primaria se relaciona con alteraciones en la resistencia a la insulina (obesidad, diabetes mellitus, hiperlipidemia y síndrome metabólico). En diversas series se observó: obesidad, diabetes mellitus e hiperlipidemia en 93, 95 y 92% de los casos, respectivamente y la secundaria con medicamentos, puente yeyuno-ileal y nutrición parenteral.^{13,21}

Enfermedad primaria

En 1988 Reaven²⁵ describió el “síndrome X”, como la asociación de hiperinsulinemia, hiperglucemia, hiperlipidemia e hipertensión. Pasaron 10 años hasta que se relacionara definitivamente con resistencia a la insulina y el síndrome de resistencia a la insulina²⁵. El nombre de “síndrome de resistencia a la insulina” se cambió a “síndrome metabólico” en 1998 por Alberti y Zimmet²⁵, en representación del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud.

Ninguna de las propuestas logró cumplir con todos los criterios para diagnosticar síndrome metabólico, con especificidad y sensibilidad de 100%. Por ejemplo, Marchesini y cols.²⁷ encontraron que los pacientes con hígado graso no alcohólico, concentraciones normales de glucemia e incremento de peso moderado o normal tienen datos clínicos y de laboratorio similares a los encontrados en sujetos con diabetes y obesidad.

Concluyeron que el hígado graso no alcohólico debe considerarse una característica adicional del síndrome metabólico con resistencia a la insulina, específicamente hepática, sin importar la obesidad o diabetes.

Los criterios del ATP III ²⁶ son los más aceptados para diagnosticar síndrome metabólico; establecen la necesidad concomitante de al menos tres de las cinco características siguientes:

- 1) Circunferencia de la cintura mayor de 102 cm. en hombres y de 88 cm. en mujeres.
- 2) Glucosa en ayuno igual o mayor de 110 mg/dL
- 3) Triglicéridos igual o mayor de 150 mg/dL
- 4) HDL menor de 40 mg/dL en hombres y 50 mg/dL en mujeres
- 5) Tensión arterial igual o mayor de 130/85 mmHg

El síndrome metabólico y sus componentes son la causa principal de hígado graso no alcohólico, en parte debido a la resistencia a la insulina, apoptosis y alteración de la vía de las adipocinas y citocinas, porque se considera la manifestación hepática de dicho síndrome.²⁵ Entre los componentes de esta enfermedad, la obesidad y la diabetes son los factores de riesgo más importantes para padecer hígado graso no alcohólico.¹⁰ Sundaram y su grupo²⁷ reportaron que la prevalencia del síndrome metabólico en 2,200 pacientes con diabetes tipo 2 e hígado graso no alcohólico fue de 74%, en comparación con 41% de pacientes sin hígado graso no alcohólico. El estudio de Marceau y cols.²⁸ en pacientes gravemente obesos, encontró que el índice cintura-cadera elevado, la intolerancia a la glucosa, la hipertensión y la dislipidemia incrementan el riesgo de esteatosis.

Obesidad

En la actualidad se piensa que el riesgo de hígado graso no alcohólico en pacientes con IMC mayor de 30 kg/m² es de 70 a 80%, mientras que el de esteatohepatitis no alcohólica es de 15 a 20%.²⁵

Se observa que los factores más importantes son el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura, pues con frecuencia se vinculan con síndrome metabólico, resistencia a la insulina y hallazgos histopatológicos característicos (esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis) en pacientes con hígado graso no alcohólico.³⁰

Los pacientes obesos tienen mayor grado de resistencia a la insulina, estrés oxidativo y toxicidad por citocinas, además de situaciones únicas como estrés oxidativo microsomal (CYP 2E1 y CYP 4A11), efectos hepáticos de hipoxemia sistémica y toxicidad nutricional. Se piensa que el CYP 2 tiene una función importante en la patogénesis del hígado graso y esteatohepatitis no alcohólicos, y que los pacientes con obesidad grave tienen incremento significativo de la actividad hepática de CYP 2E1. Algunos datos preliminares sugieren que el CYP 4A11 está significativamente inducido en estos pacientes, quizá por las elevadas concentraciones de ácidos grasos de cadena larga en el hígado.²⁸

Diabetes

Sin importar el IMC, la diabetes tipo 2 incrementa significativamente la prevalencia y gravedad de hígado graso no alcohólico.²⁹ Se ha visto la enfermedad de hígado graso no alcohólico en 62% de los pacientes con diabetes²⁵, y cualquier categoría de regulación alterada de la glucosa, se asocia con riesgo elevado de la misma. La diabetes en sujetos con hígado graso no alcohólico es un factor de riesgo para fibrosis avanzada y cirrosis.

Hiperlipidemia

La hiperlipidemia es un factor de riesgo conocido para infiltración grasa hepática; la hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta se asocian frecuentemente con infiltración grasa, y la alteración en los lípidos con el grado de esteatosis.³⁴

Hipertensión

Existen pocos datos que vinculen a la enfermedad hepática con la hipertensión, pero sí que confirman que esta última incrementa la prevalencia de hígado graso no alcohólico en sujetos sin obesidad ni diabetes.²⁶

Enfermedad secundaria

Fármacos

La esteatohepatitis inducida por medicamentos constituye una pequeña fracción de los casos, menos de 2%. Algunos medicamentos ocasionan la tétrada clásica de hallazgos histológicos de esteatohepatitis no alcohólica: esteatosis, necrosis en forma de degeneración balonoide, inflamación lobular y fibrosis; sin embargo, otros medicamentos provocan lesiones similares, además de fosfolipidosis.²²

Las lesiones suelen asociarse con esteatohepatitis inducida por medicamentos y estar implicadas en las etapas de evolución de la enfermedad, según la cronicidad de la exposición. Los fármacos específicos ocasionan patrones especiales de daño hepático microscópico, depende del organelo y las reacciones bioquímicas que se afectan dentro de éste.²²

Algunos medicamentos producen fosfolipidosis, un trastorno lisosomal adquirido que puede no tener consecuencias patológicas.

Otros fármacos causan esteatosis pura, que en individuos crónicamente expuestos con susceptibilidad (obesidad, diabetes, hiperlipidemia) los predispone a esteatohepatitis no alcohólica. Por último, otros compuestos causan fosfolipidosis y esteatohepatitis.²²

Quirúrgicas

- 1) Gastroplastía.
- 2) Puente yeyuno-ileal
- 3) Puente yeyuno-cólico.
- 4) Derivación biliopancreática.
- 5) Resección extensa del intestino delgado.

Nutricionales

- 1) Nutrición parenteral total.
- 2) Pérdida ponderal rápida.
- 3) Desnutrición tipo Kwashiorkor.
- 4) Desnutrición tipo marasmo.
- 5) Ayuno prolongado

FISIOPATOLOGIA

Para comprender la fisiopatología del espectro de hígado graso no alcohólico, primero es necesario conocer el tejido adiposo, así como su interacción con el metabolismo de los lípidos en el hígado.

La evidencia sugiere que el tejido adiposo sirve como neutralizador dinámico que controla el flujo de ácidos grasos libres al mantener el equilibrio entre la supresión de la liberación de ácidos grasos no esterificados y la liberación de triglicéridos circulantes.²⁴

En ayuno, el tejido adiposo libera ácidos grasos libres, mientras que en la alimentación, el adipocito cambia para captar el flujo de ácidos grasos libres desde la circulación. Esta capacidad de absorber flujo de ácidos grasos libres de la circulación le da al tejido adiposo un papel especial para proteger otros tejidos del flujo excesivo de ácidos grasos libres.²⁴

Dentro del hígado el flujo de ácidos grasos libres se sintetiza o transporta al mismo unido a albúmina después de la absorción en el tubo digestivo, en el caso de los de cadena corta, o a través de lipólisis del tejido adiposo, por vía portal y arterial. El nivel de flujo de ácidos grasos libres en el sistema porta refleja el grado de actividad lipolítica en los adipocitos viscerales y la extensión de la captación dietaria. El destino de este flujo de ácidos grasos libres se decide en los hepatocitos que vacían el sistema porta. Estas células están debidamente dotadas de mecanismos para unir, transformar, catabolizar y exportar el exceso de flujo de ácidos grasos libres a través de las acciones concretas de proteínas de unión de ácidos grasos, síntesis de TAG y secreción como VLDL, β -oxidación mitocondrial, β -oxidación por el sistema citocromo P450, ω -oxidación microsomal. Adquiere un papel importante en situaciones de sobrecarga de flujo de ácidos grasos libres, donde contribuye a la creación de especies reactivas de oxígeno y un sistema predominante de estrés oxidativo en el hígado graso no alcohólico, y remoción enzimática de productos de la peroxidación de lípidos.⁸

Una ruta mayor para disponer del flujo de ácidos grasos libres en el hígado es la secreción de triglicéridos por los hepatocitos al espacio de Disse como VLDL; el ensamblaje hepático de estas lipoproteínas es un proceso complejo y, por tanto, sujeto a alteración en múltiples sitios.

La síntesis requiere, principalmente, apo B100, 8, pero también apo E2, apo C-I, C-II y C-III; el metabolismo y los polimorfismos de apo E y apo E- leiden están asociados con esteatosis hepática en ratones.

Procesos que incrementan la producción-acumulación de triglicéridos hepatocelulares

1. Aumento en la captación de flujo de ácidos grasos libres
2. Aumento en la síntesis hepática de flujo de ácidos grasos libres
3. Aumento en la síntesis hepática de triglicéridos
4. Incremento en la captura hepatocelular de triglicéridos preformados.
5. β - oxidación insuficiente de flujo de ácidos grasos libres.

El principal factor que da inicio a la acumulación de lípidos intrahepáticos es la resistencia a la insulina que incrementa la lipólisis y la carga de ácidos grasos que llegan al hígado.

Resistencia a la insulina

En la EHGNA se encuentra de forma central la resistencia a la insulina que se asocia con la enfermedad, independientemente del índice de masa corporal o tolerancia a la glucosa.²⁹ Se cree que el evento inicial es la resistencia a la insulina periférica, específicamente en el tejido adiposo. En los adipocitos, la insulina inhibe la lipasa sensible a la hormona, previniendo la lipólisis de triglicéridos y la liberación de flujo de ácidos grasos libres.¹¹ Tanto en los adipocitos como en el músculo, el principal transportador de insulina almacenada en vesículas intracelulares es el GLUT-4s; la insulina se une a su receptor en la membrana plasmática, resultando en fosforilación del mismo y activación de los sustratos del receptor de insulina (IRS); éstos forman complejos con proteínas de acoplamiento como la fosfoinositide-3 cinasa (PI3) en su subunidad p85, por lo que se adhiere a la unidad catalítica.

La activación de PI3 es una vía mayor en la mediación del transporte de glucosa y metabolismo mediado por insulina, pues activa las cinasas fosfoinosítide dependientes que participan en la activación de proteínkinasa B y formas atípicas de proteínkinasa C; este proceso da como resultado la translocación GLUT-4 a la membrana.¹¹

El defecto más frecuente de resistencia a la insulina es una sustitución de serina por tirosina en IRS-1 causada por el exceso de ácidos grasos libres; la lesión de fosforilación de tirosina, la desfosforilación acelerada y la fosforilación de residuos de serina tienen el efecto de desactivar los sustratos del receptor de insulina como IRS-1, llevando a resistencia a la insulina.⁸

La producción constante de flujo de ácidos grasos libres empeora la sensibilidad a la insulina periférica al inhibir la captura de glucosa mediada por la hormona y provee un sustrato para estrés oxidativo,^{11,22} al aumentar la β - oxidación de flujo de ácidos grasos libres. Las concentraciones excesivas intracelulares de ácidos grasos pueden ser *per se* tóxicas o llevar a estrés oxidativo, por lo tanto contribuyen al desarrollo de EHGNA.

Estrés oxidativo

La peroxidación lipídica directa de las membranas mitocondriales lleva a pérdida progresiva del citocromo C del organelo, lo que conduce a apoptosis y necrosis de los hepatocitos con la liberación de productos como malondialdehído (MDA) y 4-hidroxi-nonenal (HNE), iniciando los mecanismos inflamatorios e inmunológicos de lesión del hepatocito, así como la activación directa de células estelares hepáticas.²²

Los pacientes con EHGNA tienen sobrerregulación de proteínas microsomales, de las cuales CYP2E1 y CYP4A pueden ser las más importantes en la oxidación de flujo de ácidos grasos libres.

La CYP2E1 está elevada por pérdida de la inhibición por insulina²¹; ésta es una enzima que puede producir grandes cantidades de radicales libres, especialmente superóxido, por su ciclo inútil en la ausencia de sustratos.

La liberación excesiva de radicales libres, si no es controlada por los sistemas endógenos antioxidantes, puede llevar a peroxidación de lípidos. Los efectos proinflamatorios, profibrogénicos de los productos aldehído finales de la peroxidación lipídica (malondialdehído y 4- hidroxinonenal) potencialmente pueden ser responsables por todas las características histológicas típicas vistas en NASH.

El estrés oxidativo, ya sea como resultado de una generación excesiva de radicales libres de oxígeno (ROS) dentro del hepatocito o reducción de las defensas antioxidantes, resulta en activación de las células estelares hepáticas,²² que son las responsables primarias de fibrogenesis; éstas normalmente se encuentran en el hígado como células inactivas para almacén de vitamina A, y producen factores de crecimiento, citocinas, prostaglandinas y otras sustancias bioactivas, localizándose a los lados del espacio de Disse.¹¹ Sin embargo, una vez que se activan, sufren una transformación fenotípica a células similares a miofibroblastos con aumento en la capacidad de proliferación, movilidad, contractibilidad, así como síntesis de colágena y otros componentes de la matriz extracelular.

El proceso de estimulación es iniciado y perpetuado por una interacción compleja de factores que puede incluir ROS, citocinas y productos liberados de los hepatocitos dañados.^{11, 21}

Las células estelares hepáticas poseen procesos citoplásmicos adheridos a los sinusoides y pueden afectar el flujo sanguíneo sinusoidal. Ante el incremento de estrés oxidativo característico de esta enfermedad, la resultante peroxidación lipídica de membranas celulares deriva en disfunción de organelos y muerte celular apoptósica/necrótica del hepatocito.¹¹

MANIFESTACIONES CLINICAS

La mayor parte de los pacientes con EHGNA no avanzada son asintomáticos.¹³

Como en otras enfermedades hepáticas crónicas, la fatiga es el síntoma más frecuente, pero el grado no correlaciona con la gravedad o el estadio histológico de la enfermedad¹¹; se ha sugerido que muchos pacientes obesos tienen síndrome de apnea del sueño y que éste puede empeorar la resistencia a la insulina.¹¹ Algunos casos pueden experimentar dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen secundario a la distensión de la cápsula de Glisson.

Los estudios actuales sugieren que cualquier paciente con hepatomegalia, especialmente ante diabetes, es muy probable que tenga hepatopatía. Los síntomas son más comunes en niños, que también pueden presentar acantosis nigricans.¹³

Frecuentemente, los pacientes son diagnosticados cuando inician el tratamiento con medicamentos para disminuir niveles de lípidos y los estudios subsecuentes de ALT se encuentran anormales. Otro grupo de enfermos se detecta por hallazgo en estudios de imagen, ordenados por otra condición y se encuentra hígado graso. En un gran conjunto de casos se encuentra una ALT anormal cuando se están realizando estudios por síntomas inespecíficos.

Durante la exploración física la obesidad es el hallazgo dominante; en otros, las características de síndrome metabólico.²² Se estima que 30-100% de los pacientes con EHGNA tienen obesidad y hasta 50% tiene cierto grado de hepatomegalia.²¹

El eritema palmar y arañas vasculares asociadas con enfermedad hepática crónica se presentan en una proporción pequeña; la atrofia muscular puede presentarse durante la progresión, pero es difícil de valorar por la obesidad. Prurito, anorexia, náusea e incluso ictericia se ven ocasionalmente con la evolución del trastorno del hígado graso, pero representan síntomas de enfermedad hepática avanzada. La presencia de hemorragia variceal o encefalopatía señalan la hipertensión porta y el avance hacia cirrosis.

DIAGNOSTICO

La relevancia del diagnóstico de la EHGNA es que su presencia traduce una enfermedad hepática crónica que tiene el potencial de progresar a una cirrosis hepática e incluso participa en el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Estudios de laboratorio.

El hígado graso no alcohólico debe considerarse en cualquier paciente con concentraciones de enzimas hepáticas anormales, con la exclusión de alcoholismo como causa de las mismas, y que se acompaña de características del síndrome metabólico.

En este aumento de transaminasas predomina la ALT y rara vez exceden tres veces su valor normal; sin embargo, existen casos que cursan con enzimas hepáticas normales o con aumentos intermitentes en diferentes momentos.

Mofrad y cols.³¹ demostraron que las concentraciones normales de ALT no excluyen la esteatohepatitis no alcohólica e incluso estadios avanzados de fibrosis; otros autores están de acuerdo que el espectro completo de hígado graso no alcohólico puede observarse en individuos con transaminasas normales.

La gamma glutamil transpeptidasa (GGT) suele estar aumentada en menos de 50% de los casos; la elevación de GGT en pacientes con enfermedad hepática crónica se asocia con daño de los conductos hepáticos y fibrosis. Las anomalías en albúmina sérica o bilirrubinas son infrecuentes, a menos que exista enfermedad avanzada.

Se han encontrado elevadas concentraciones de ferritina hasta en 50% de los casos con hígado graso no alcohólico, las cuales se consideran parte de un patrón de respuesta de fase aguda. Las concentraciones de ferritina sérica parecen estar relacionadas con resistencia a la insulina y daño hepático, más que representar depósitos hepáticos de hierro.³²

En la enfermedad por hígado graso no alcohólico se encuentran autoanticuerpos no específicos en 33% de los casos, con anticuerpos antinucleares asociados con resistencia a la insulina más grave y enfermedad más avanzada; es preciso determinar anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso y anticuerpos antimitocondriales.

El estudio de Loria y cols.³³ en 84 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, encontró una prevalencia global de 35.7%, con 21.4% de individuos positivos para anticuerpos antinucleares, 4.7% para antimúsculo liso, 6% para anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso, y 2.3% para anticuerpos antimitocondriales; los pacientes positivos para anticuerpos fueron de mayor edad y de predominio femenino (63.3%).

Los casos con anticuerpos antinucleares positivos tuvieron resistencia a la insulina significativamente mayor que los negativos, mientras que los que resultaron positivos para anticuerpos antimúsculo liso tuvieron mayor concentración de gammaglobulina y menor resistencia a la insulina.

Bookman y cols.³⁴ realizaron un estudio en 45 pacientes (15 con esteatohepatitis no alcohólica, 15 con hígado graso y 15 controles sanos), en quienes determinaron la glucosa e insulina, ácidos grasos libres, HDL, LDL y colesterol. La resistencia a la insulina, LDL e índice colesterol- LDL fueron significativamente más altos en los pacientes con esteatohepatitis, mientras que las HDL resultaron significativamente menores, comparada con los tenían hígado graso y los pacientes control. Concluyeron que, junto con la resistencia a la insulina, los valores de LDL y el índice colesterol/HDL incrementan cuando empeora la gravedad de la histología hepática, y los valores de HDL declinan.

Koruk y cols.³⁵ estudiaron las concentraciones séricas de proteínas de fase aguda en 18 casos de esteatohepatitis no alcohólica y valoraron su relación con los hallazgos histopatológicos hepáticos, para compararlos con 16 controles sanos. Determinaron la concentración de proteína C reactiva, ceruloplasmina C reactiva, ferritina, transferrina, α -1 glucoproteína ácida, α -2macroglobulina, α -1-antitripsina, albúmina, haptoglobina y lipoproteína. Los valores de proteína C reactiva, ferritina, ceruloplasmina C reactiva y α -macroglobulina fueron significativamente más altos que los del grupo control, concluyendo que pueden ser útiles para valorar pacientes en riesgo de esteatohepatitis no alcohólica.

El TNF- α se relaciona con resistencia a la insulina e induce la formación de citocinas inflamatorias.²⁹

El trabajo de Bahcecioglu y cols.³⁶ mostró que los valores séricos de TNF- α estuvieron significativamente más elevados en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis, que en los casos control, resultados similares a los de Chu y cols.,³⁷ y Kugelmas y su grupo.³⁸ Sin embargo, sus concentraciones séricas se asociaron de forma inconsistente con fibrosis hepática.

Ya que ninguno de los marcadores mencionados son totalmente específicos y sensibles para determinar esteatosis o fibrosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico, se han ideado paneles de marcadores, algunos disponibles en el comercio.

Dentro de los marcadores bioquímicos que se han propuesto como indicadores de progresión de la enfermedad hepática son la macroglobulina alfa 2, la apolipoproteína A1, la haptoglobina, la bilirrubina, la gamma-glutamyl-transferasa (GGT), el nivel de colesterol, la concentración de plaquetas, y el tiempo de la protrombina.

Varios equipos de investigación han estudiado distintos índices, o combinaciones de marcadores bioquímicos, comparando los resultados de dichos índices con los de las biopsias, con objeto de determinar su grado de concordancia en cuanto al alcance de la fibrosis. Thierry Poinard y cols.²⁶ han elaborado un índice conocido como FibroTest, que incluye factores como la concentración de macroglobulina alfa 2, de apolipoproteína A1, de haptoglobina, la bilirrubina total y la GGT, además de la edad y el sexo.

El uso de las cinco variables del FibroTest junto con la concentración de ALT es un índice combinado al que se ha denominado ActiTest el cual permite predecir la existencia de actividad necroinflamatoria junto con fibrosis.

El *FibroMax* los agrupa a ambos combinando edad, género, más el peso, talla, AST, glucosa sérica, triglicéridos y colesterol. Los creadores de este método han publicado la utilidad de este sistema en el estudio del paciente con HGNA en el supuesto de que la hepatopatía por depósito de grasa y daño por alcohol son muy semejantes en relación al desarrollo de fibrosis. Actualmente los valores de diagnóstico mostraron una especificidad para EHGNA de 94% (VPP = 66%), y una sensibilidad de 33% (VPN = 81%).

Estudios de imagen.

Las tres modalidades principales son: el ultrasonido, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM), pero ninguna distingue entre esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica. Otra limitación es que la sensibilidad disminuye cuando la cantidad de infiltrado graso afecta menos de un tercio de los hepatocitos.²¹

Ultrasonido

Es la modalidad de elección para la determinación cualitativa de esteatosis, pero de cierta forma es subjetiva y dependiente del operador: sólo detecta infiltración grasa de moderada a grave.³⁹ Las características ultrasonográficas del hígado graso son: incremento de la ecogenicidad en ecos muy finos y condensados, con apariencia de “hígado brillante”, aumento en la atenuación y disminución en la visualización de las venas porta y hepáticas, dando lugar a una apariencia blanda o sin características del hígado, por la compresión del parénquima lleno de grasa.

La sensibilidad del ultrasonido es de 64% y la especificidad de 97%, lo que aumenta a una sensibilidad de 89.7% y especificidad de 100% cuando hay más de un 30% de esteatosis en la biopsia hepática, aunque puede presentar variaciones por diversos factores.

Primero, hay diferencias importante en los criterios para definir esteatosis y fibrosis, particularmente la importancia de la atenuación posterior del rayo, pues tanto la esteatosis como la fibrosis producen un patrón de ecos brillantes, pero la fibrosis se caracteriza por un patrón áspero de ecos que se distingue de los ecos gruesos y finos de la esteatosis. Segundo, hay diferencia importante entre los transductores ultrasonográficos utilizados, la atenuación dependiente de la frecuencia de un rayo que pasa por el hígado se correlaciona con su contenido de grasa. Finalmente, la sensibilidad incrementa con la gravedad de la esteatosis.⁴⁰

En el Ultrasonido Doppler la infiltración grasa del hígado puede cambiar la forma de la onda Doppler de las venas hepáticas; los pacientes con hígado graso tienen alto grado de anormalidades en la misma, que puede ser bifásica o monofásica; este hallazgo se explica por el efecto compresor del depósito de grasa en los hepatocitos que circundan las venas hepáticas. Sin embargo, no hay correlación entre el grado de infiltración grasa y el patrón de ondas provenientes de las venas hepáticas.³⁹

FibroScan

Determina la dureza del hígado con cambios fibróticos por elastografía transitoria; ésta se basa en una estimulación mecánica intermitente que permite la separación sensible, a tiempo, de la onda reflejada desde la transmitida.⁴¹

Respecto a su uso en pacientes con hígado graso no alcohólico, Fukuzawa y cols.⁴² confirmaron que la elastometría puede determinar la progresión de fibrosis hepática en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y es efectiva para su vigilancia a largo plazo. Los pacientes que tuvieron confirmación de esteatohepatitis no alcohólica por histopatología, el análisis multivariado de Kelleher y cols.⁴³ demostró que la dureza del hígado, evaluado por FibroScan, y la edad son factores pronósticos de fibrosis.

TAC

La densidad hepática estimada por TAC es más confiable que el ultrasonido para detectar y graduar la infiltración grasa del hígado. Al aumentar la esteatosis, la atenuación del hígado disminuye alrededor de 1.6 Unidades Hounsfield (UH) por cada miligramo de triglicéridos depositado por gramo de tejido hepático.

En la TAC sin contraste, el valor de atenuación hepática normal (45 a 65 UH) es en promedio, 10 UH mayor que la del bazo. En los pacientes con cambios grasos, sin embargo, la densidad suele ser 10 UH menos que la del bazo en la TAC sin contraste y mayor de 25 UH con contraste. Aún más, se ha reportado que la densidad hepática determinada por el índice de atenuación hígado-bazo (Índice H-B), en TAC sin contraste, se correlaciona con el grado de esteatosis macrovesicular.

El índice de atenuación de hígado (IAH) y el de hígado-bazo son útiles para evaluar la historia natural del hígado graso y los cambios inducidos por el tratamiento.⁴⁴

La TAC sin contrastes es la técnica óptima para diagnosticar infiltración grasa del hígado mayor de 30%, pues las imágenes no se afectan por la dinámica del medio de contraste, con una sensibilidad de 43 a 95% y especificidad de 90%.

Resonancia magnética

La técnica más certera de la RM es la de desplazamiento químico de gradientes de ecos en secuencias de pulso. Al variar el tiempo del eco, para plasmar el agua y la grasa en fase y fuera de fase, puede observarse el cambio químico entre los protones de estos elementos.

Mediante imágenes dentro de fase, la densidad de las señales intravoxel de los protones de agua o grasa son adicionales, mientras que en imágenes fuera de fase, la densidad de las señales se cancela. En imágenes de peso de gradiente T1 de áreas con cantidad significativa de grasa intracelular, el hígado aparece más brillante que el bazo y los músculos paraespinales; las imágenes fuera de fase muestran menor intensidad de la señal, que en las correspondientes dentro de fase; esta diferencia en intensidad de señal establece el diagnóstico de hígado graso. ⁴⁵

Biopsia hepática

La biopsia hepática ha sido tradicionalmente el estándar de oro para hacer el diagnóstico de EHNA. Histológicamente, la presencia o ausencia de necrosis e inflamación con degeneración balonoide y fibrosis avanzada tiene un significado pronóstico importante en los pacientes con HGNA. Sin embargo, existe un alto grado de variabilidad de muestreo, ya que la infiltración grasa en el hígado no siempre es homogénea y la biopsia sólo representa una porción que equivale a 1/50,000 de todo el órgano. Otros problemas adicionales incluyen el pequeño pero inherente riesgo de complicaciones, el malestar para el paciente y su costo. ^{2,3}

Si bien la biopsia hepática no tiene implicaciones inmediatas en relación con el tratamiento del HGNA, es importante definir la presencia de cirrosis en el grupo de pacientes con factores de riesgo para EHNA en relación con el pronóstico y la conducta de manejo como son la búsqueda de varices esofágicas o hepatocarcinoma, o bien, en pacientes con EHNA que serán tratados en protocolos de investigación.

Hablando en forma práctica, sin embargo, no es posible realizar una biopsia a cada paciente con HGNA para asegurar la presencia de EHNA. ^{2,3,4}

TRATAMIENTO

Considerando los diversos procesos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo y progreso de la NAFLD, las modalidades terapéuticas comparten esta misma diversidad, con distintos resultados.

Las estrategias de tratamiento comparten puntos primordiales, principalmente el contrarrestar los efectos del síndrome de resistencia a la insulina. Otro elemento a considerar en el tratamiento de la NAFLD es la divergencia de respuesta a tratamiento entre los modelos experimentales, animales y humanos, los cuales no siempre guardan una adecuada concordancia. El tratamiento de los pacientes con NAFLD típicamente se ha enfocado al manejo de las condiciones asociadas tales como obesidad, diabetes mellitus y dislipidemia.

El uso de agentes sensibilizadores a la acción de la insulina es una de las estrategias que fisiopatológicamente parece ser más eficaz. El uso de tiazolodinedionas en estudios pilotos de un año de duración muestra resultados positivos con una adecuada tolerancia al tratamiento. Sin embargo, estos resultados deben ser reproducidos en grandes estudios poblacionales, controlados con placebo, con un adecuado seguimiento, para poder determinar su seguridad en pacientes con NAFLD.⁴⁶

El uso de rosiglitazona ha mostrado disminución de los niveles de enzimas hepáticas, que van de forma paralela a la disminución de la resistencia a la insulina.⁴⁷ Otro de los sensibilizadores de la insulina es el metformina, el cual en modelos animales ha ocasionado disminución de la hepatomegalia y el grado de esteatosis, así como normalización de los niveles de aminotransferasas⁴⁸, resultados similares se han observado en humanos.⁴⁹

El uso de diversos antioxidantes ha mostrado cierta utilidad en el manejo de la EHGNA, dentro de este grupo de fármacos se incluyen: vitamina E, vitamina C, betaína, N-acetilcisteína y depleción de hierro.⁴⁶ La vitamina E es un potente antioxidante particularmente efectivo en contra de la peroxidación de lípidos de membrana, y previene la activación de células estelares, el uso de dosis entre 400-1,200 UI/día mejora los valores bioquímicos de la función hepática y de marcadores de inflamación como el factor transformador de crecimiento β 1.⁵⁰

El ácido ursodesoxicólico es un epímero del ácido quenodesoxicólico, debido al reemplazo realizado por los ácidos biliares endógenos, posee propiedades hepatoprotectoras, por la disminución de ácidos biliares hidrofóbicos que origina, disminuye la lesión del hepatocito ocasionada por el stress oxidativo en pacientes con NAFLD, también se ha demostrado que disminuye la producción de TNF- α .

El uso de ácido ursodesoxicólico muestra mejoría significativa en los niveles de aminotransferasas cuando se utiliza por periodos de al menos 12 meses, incluso esta mejoría bioquímica sigue siendo importante cuando se compara con pacientes tratados únicamente con dieta. Estudios recientes han observado una mejoría bioquímica y del grado de esteatosis medido por ultrasonido, incluso cuando se compara con pacientes que recibieron manejo dietético a mediano plazo con el uso de ácido ursodesoxicólico.⁵¹

La reducción de peso ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina⁵², por lo que la EHGNA puede mostrar mejoría con un programa de reducción de peso.

Hasta este momento, se ha demostrado que el control dietético ha mejorado las variables bioquímicas de los pacientes con EHGNA, aunque no en todos los casos se pudo corroborar si esta mejora bioquímica se acompañaba de cambios morfológicos demostrados por biopsia.

Los cambios histológicos son más evidentes después de una disminución de 11 a 20 Kg. de peso durante un año, es notable que en casos de disminución de peso de forma abrupta puede existir disminución del daño morfológico documentado por histología sin que muestre una mejoría en marcadores bioquímico. Estos cambios tanto bioquímicos como histológicos se consiguen en condiciones controladas en los que el manejo dietético se basa en dietas muy bajas en calorías. Sin embargo, se requiere al menos una disminución de 10% del peso corporal para conseguir modificaciones en las variables bioquímicas.

Actualmente se considera que una pérdida gradual de peso es el primer paso en el manejo de los pacientes con esteatosis no complicada⁵², se debe tener especial consideración en torno a la disminución gradual de peso, ya que hasta una quinta parte de los pacientes, particularmente aquellos con una reducción de peso pronunciada y acelerada, desarrollan fibrosis o inflamación portal.

Esta respuesta paradójica puede ser causada por un incremento en los niveles circulantes de ácidos grasos libres derivados de la movilización del tejido adiposo, incrementando sus niveles intrahepáticos favoreciendo el stress oxidativo, peroxidación de lípidos e inducción de citocinas; que en conjunto empeoran el daño hepático. Por lo anterior, se recomienda que el objetivo inicial del control del peso sea una pérdida de 10% en un periodo de seis meses, es decir, una pérdida aproximada de 450-900 g por semana.

En aquellos pacientes con NAFLD pero sin obesidad, se debe hacer mayor énfasis en el cambio de los componentes de la dieta y no así en la disminución de la ingesta calórica, además de favorecer la actividad física, al parecer estos pacientes son candidatos a la terapia farmacológica.⁴⁶

PRONOSTICO

La supervivencia a cinco años en pacientes con hígado graso y esteatohepatitis no alcohólicos se estima en 67 y 59%, respectivamente, aunque la muerte puede acontecer por enfermedades comórbidas. Diferentes estudios revelan que el riesgo de hígado graso no alcohólico clase III y IV para evolucionar a fibrosis en cinco años es de 25% y para cirrosis de 15%.⁸

JUSTIFICACIÓN

La toma de decisiones clínicas es un proceso extremadamente complejo en el que deberá finalmente ser valorada la utilidad para el manejo del paciente de cualquier prueba diagnóstica. En este contexto, es imprescindible conocer detalladamente la exactitud de las distintas pruebas diagnósticas, es decir, su capacidad para clasificar correctamente a los pacientes en categorías o estados en relación con la enfermedad.

La elevada prevalencia de obesidad, resistencia a la insulina y el síndrome metabólico tienen implicaciones importantes en el futuro de las enfermedades crónicas del hígado.

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es un padecimiento poco reconocido, pero con elevada frecuencia por su asociación con el síndrome metabólico.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de EHNA se reconoce el síndrome metabólico o síndrome X del cual tanto la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son componentes importantes, ambas entidades clínicas son frecuentes en nuestro país, se sabe que la prevalencia en México para DM2 es de 8% en población general y puede llegar hasta 12.4% entre los 35 y los 64 años de edad; y para la obesidad es de 21.5%. Existen pocos reportes acerca de la prevalencia de EHNA, mencionando entre un 9-11% de los ingresos a las unidades de hepatología.

El aumento en el número de pacientes con enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se espera que se traduzca en un mayor número de pacientes con enfermedad hepática terminal (cirrosis), falla hepática y carcinoma hepatocelular. Es particularmente importante identificar a los pacientes que están en mayor riesgo de desarrollar las complicaciones antes mencionadas.

En últimas fechas se considera que, por sus limitaciones y los riesgos que implica, tal parece ser que la biopsia hepática, ya no está siendo considerado como el estándar de oro para la evaluación precisa de la severidad de las hepatopatías crónicas más frecuentes tales como la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (HVC), hepatitis crónica por virus de la hepatitis B (HVB) la Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), Esteatohepatitis alcohólica (EHA) e hígado graso no alcohólico (HGNA).

Por otra parte, cerca de un 20% de los casos las biopsias no ofrecen un diagnóstico preciso de la etapa en que se encuentra la fibrosis hepática. Por ello, se han investigado otras alternativas diagnosticas que puedan señalar el daño hepático sin necesidad de realizar una biopsia.

En los últimos años se han desarrollado dos sistemas de marcadores bioquímicos denominados *Fibrotest* (FT) que determina grado de fibrosis y *Actitest* que determina actividad necroinflamatoria; el *FibroMax* los agrupa a ambos combinando edad, género, más el peso, talla, AST, glucosa sérica, triglicéridos y colesterol.

Los creadores de este método han publicado la utilidad de este sistema en el estudio del paciente con HGNA en el supuesto de que la hepatopatía por depósito de grasa y daño por alcohol son muy semejantes en relación al desarrollo de fibrosis. Actualmente los valores de diagnóstico mostraron una especificidad para EHGNA de 94% (VPP = 66%), y una sensibilidad de 33% (VPN = 81%).

Por lo anterior el presente trabajo pretende determinar la exactitud diagnostica del marcador bioquímico FIBROMAX para la predicción de fibrosis y esteatosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico en el C.M.N 20 de Noviembre.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la exactitud diagnóstica del marcador bioquímico FIBROMAX para la predicción de fibrosis y esteatosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- I. Comparar el grado de fibrosis y esteatosis hepática obtenidos por el marcador bioquímico FIBROMAX con el grado de fibrosis y esteatosis obtenidos por biopsia hepática.
- II. Determinar la prevalencia de fibrosis hepática en los pacientes con HGNA.
- III. Determinar la prevalencia de esteatosis hepática en los pacientes con HGNA.
- IV. Determinar la sensibilidad y especificidad del marcador bioquímico FIBROMAX para la predicción de fibrosis hepática
- V. Determinar la sensibilidad y especificidad del marcador bioquímico FIBROMAX para la predicción de esteatosis hepática
- VI. Determinar el valor predictivo positivo y negativo del marcador bioquímico FIBROMAX para la predicción de fibrosis hepática.
- VII. Determinar el valor predictivo positivo y negativo del marcador bioquímico FIBROMAX para la predicción de esteatosis hepática
- VIII. Establecer la exactitud diagnóstica del marcador bioquímico FIBROMAX como prueba diagnóstica para la predicción de fibrosis y esteatosis hepática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

Estudio transversal descriptivo, observacional, retrospectivo.

Universo de estudio

Pacientes derechohabientes del ISSSTE adscritos al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre atendidos en la consulta externa de Gastroenterología con diagnóstico de HGNA a los cuales se realizó el marcador bioquímico FIBROMAX como marcador no invasivo para la determinación de fibrosis y esteatosis hepática, y fueron sometidos a biopsia hepática confirmatoria del 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2010.

Unidad de observación

La información de cada paciente se obtuvo del Expediente Clínico el cual constituye el conjunto de documentos escritos, gráficos e imagenológicos o de cualquier otra índole, en los cuales el personal de salud, realiza los registros, anotaciones y certificaciones correspondientes a su intervención, con arreglo a las disposiciones sanitarias.

En dicho expediente se realizó la revisión del reporte histopatológico, así como del resultado del marcador bioquímico FIBROMAX.

Las variables a evaluar son: peso, talla, índice de masa corporal, fosfatasa alcalina (FA); alanin-aminotransferasa (ALT); aspartato-aminotransferasa (AST); bilirrubina total (BT); colesterol total (COL); triglicéridos (TGC); colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) ; colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), grado de fibrosis y esteatosis por FIBROMAX, así como estadio histológico de fibrosis y esteatosis hepática.

Criterios de inclusión:

Hombres y mujeres derechohabientes del ISSSTE adscritos al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre atendidos en la consulta externa de Gastroenterología con diagnóstico de síndrome metabólico según los lineamientos establecidos por el ATP III, con o sin historia de transaminasemia y la presencia de esteatosis hepática documentada por ultrasonografía convencional, a los cuales se realizó el marcador bioquímico FIBROMAX y fueron sometidos a biopsia hepática confirmatoria.

Criterios de exclusión:

Pacientes con antecedente de ingesta de fármacos hepatotóxicos como glucocorticoides, estrógenos, amiodarona, tamoxifeno, metotrexate, ácido valproico y calcio antagonistas, enfermedades hepáticas autoinmunes y enfermedades por depósito, portadores de hepatitis viral tipo B o tipo C y el antecedente de ingesta de alcohol \geq de 20 gr. al día para mujeres y de \geq 30 gr. al día para los hombres.

Variables y Unidades de Medida:

Fibrosis hepática.

Es el aumento del tejido fibroso hepático por aumento de los fibroblastos o colapso y condensación del tejido fibroso existente, constituye la respuesta del parénquima hepático a la agresión causada por múltiples agentes entre los que se distinguen el virus de la hepatitis C o B, a la presencia anormal de grasa o alcohol.

Esteatosis hepática.

Se caracteriza por la acumulación de vacuolas de grasa en el citoplasma de los hepatocitos, causada por anormalidades metabólicas como niveles altos de colesterol, triglicéridos, diabetes y sobrepeso.

Estadio histológico de fibrosis y esteatosis hepática (Brunt, 1999)

Fibrosis

Estadio 1: Focal o extensa peri sinusoidal

Estadio 2: Con extensión periportal

Estadio 3: Portal con extensión en puente

Estadio 4: Cirrosis hepática

Esteatosis

Grado	Esteatosis	Balonización de hepatocitos	Grado de inflamación
1	Menos 33%	Mínimo	Ligera
2	34 a 66 %	Presente	Moderada
3	Más 66 %	Marcado	Portal - lobulillar moderada

FibroTest.

Es la prueba que determina el grado de fibrosis hepática. Combina 5 marcadores bioquímicos indirectos de fibrosis ajustados a la edad y el sexo. Estos marcadores se asocian con activación de las células estelares:

1. Alfa 2 macroglobulina: inhibe la actividad de colagenasa, aumentando así la fibrosis.
2. Haptoglobina: su regulación es opuesta a la A2M, por lo tanto disminuye con la progresión de fibrosis
3. Apolipoproteína A1: transporta el colesterol en el hígado. Disminuye su producción a medida que avanza la fibrosis.
4. Bilirrubina: pigmento de la degradación de hemoglobina. Aumenta proporcional a la progresión de fibrosis.
5. Gamma-glutamyltransferasa (GGT): Enzima hepática que aumenta con fibrosis.

El resultado se reporta de acuerdo a una escala grafica, bajo la siguiente clasificacion:

F0: sin Fibrosis

F1: Fibrosis mínima

F2: Fibrosis moderada

F3: Fibrosis avanzada

F4: Fibrosis severa (cirrosis)

FibroMax.

Es la prueba que determina el grado de esteatosis hepática, usa los mismos marcadores del fibrotest y asocia ALT, Glucosa, Triglicéridos y Colesterol.

El resultado se reporta de acuerdo a una escala grafica, bajo la siguiente clasificacion:

S0: sin esteatosis (<1%)

S1: esteatosis mínima (1-5%)

S2: esteatosis significativa (6-32%)

S3: esteatosis severa (>32%)

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Se hace revisión de los expedientes encontrando 58 pacientes con diagnóstico de HGNA que acudieron a la consulta externa del servicio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del 01 Enero 2010 a 31 de diciembre de 2010, de los cuales solo 35 pacientes contaban con el marcador bioquímico FIBROMAX y biopsia hepática confirmatoria.

Los 35 pacientes fueron incluidos en el estudio y cumplieron con los criterios de inclusión siendo registrados mediante el formato de captura de información. (Anexo 1).

Se procedió al registro de las variables antes mencionadas, así como los resultados del marcador bioquímico FIBROMAX y del reporte histopatológico de la biopsia hepática.

Se realizó el análisis de cada una de las variables para establecer la prevalencia (Pr), sensibilidad (SE), especificidad (Sp), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del marcador bioquímico FIBROMAX para esteatosis y fibrosis hepática en correlación con el reporte histopatológico de la biopsia hepática.

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

Las variables numéricas determinadas son peso, talla, índice de masa corporal, fosfatasa alcalina; alanin-aminotransferasa; aspartato-aminotransferasa; bilirrubina total; colesterol total; triglicéridos; colesterol de lipoproteínas de baja densidad ; colesterol de lipoproteínas de alta densidad, así como el grado de fibrosis y/o esteatosis. Las variables nominales comprende la presencia histológica de de fibrosis y/o esteatosis. (Anexo 1)

Análisis de datos

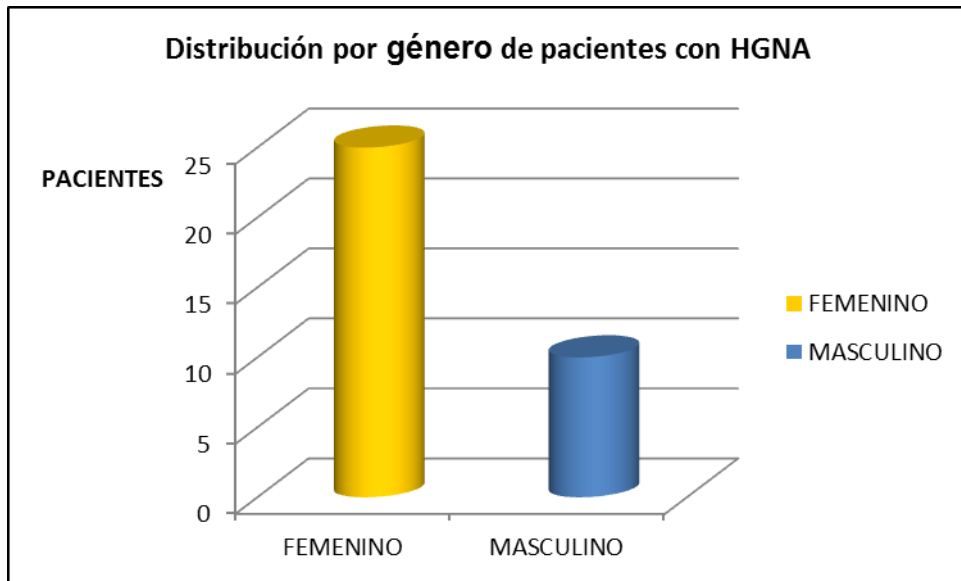
Para el análisis descriptivo los resultados se expresaron en términos de frecuencias absolutas (porcentajes), frecuencias relativas, media, desviación estándar y medianas (valor mínimo y máximo).

Métodos matemáticos para el análisis estadístico de los datos

Se determinaron la prevalencia (Pr), sensibilidad (SE), especificidad (Sp), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para determinar la exactitud diagnóstica de la prueba para fibrosis y esteatosis, así como para actitest y nashtest.

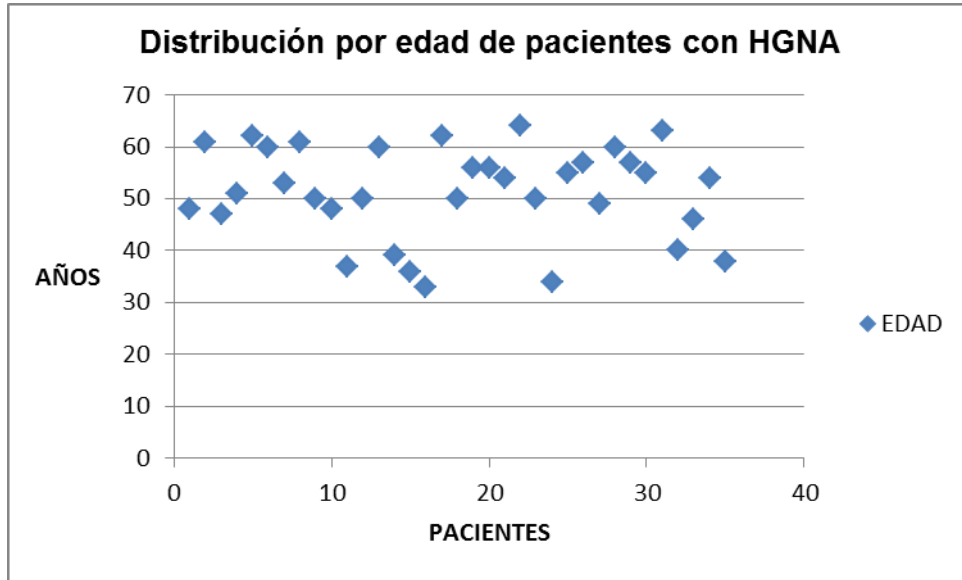
RESULTADOS

El presente estudio se basó en 35 pacientes con diagnóstico de HGNA, los cuales contaban con el marcador bioquímico FIBROMAX y biopsia hepática confirmatoria. La composición por género fue de 25 (71.42%) mujeres y 10 (28.58%) hombres. (Gráfica 1)



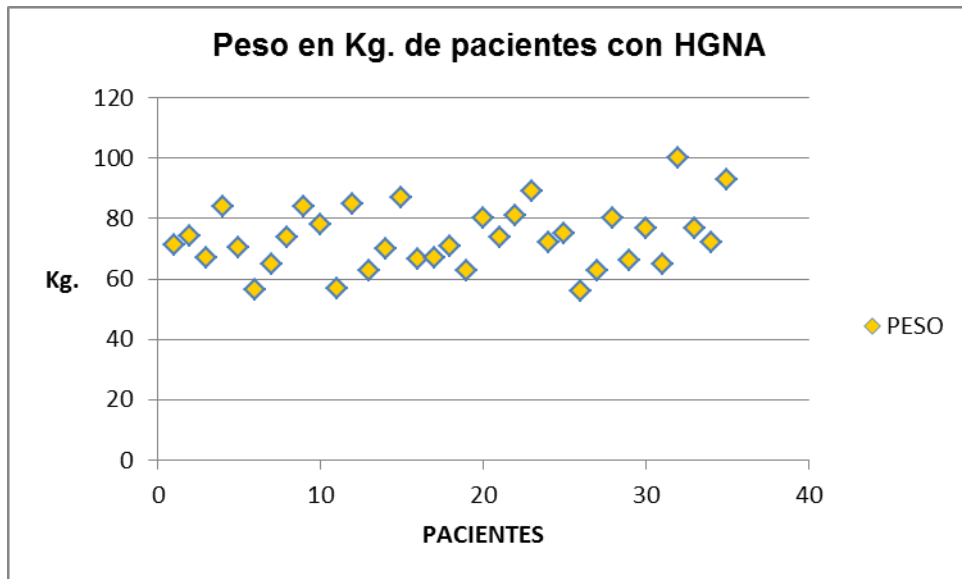
Gráfica 1. Distribución por género de pacientes portadores de HGNA (hígado graso no alcohólico)

La edad de los mismos varió entre 33 y 64 años; con media y desviación estándar de 51.1 \pm 12.9 años. (Gráfica 2.) Dichos resultados fueron similares a los reportados en otros estudios de pacientes con HGNA.^{8, 23}



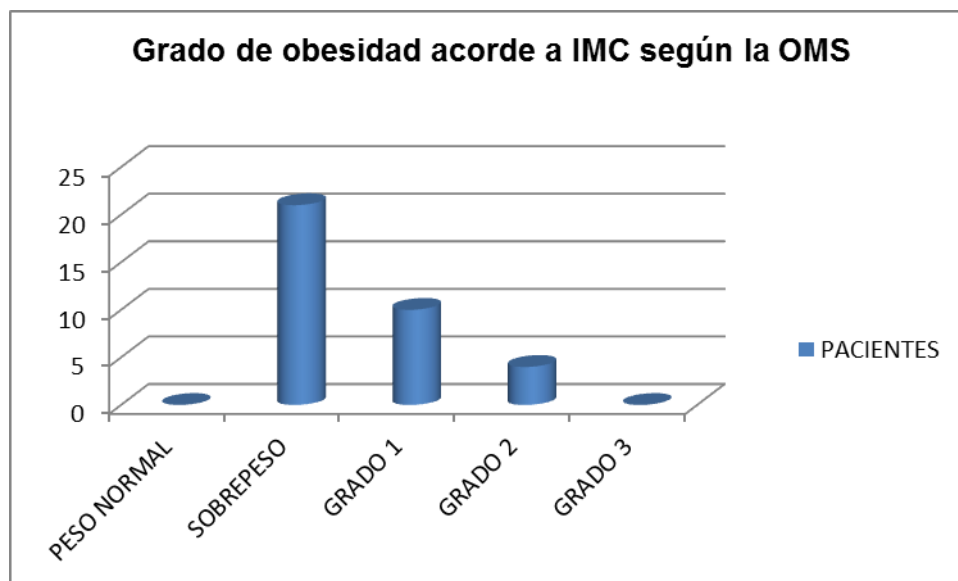
Grafica 2. Distribución por edad de pacientes portadores de HGNA (hígado graso no alcohólico)

El peso promedio fue de 73.5 Kg., con una desviación estándar de 10.31, mínima de 56 y máxima de 100 Kg. (Gráfico 3)



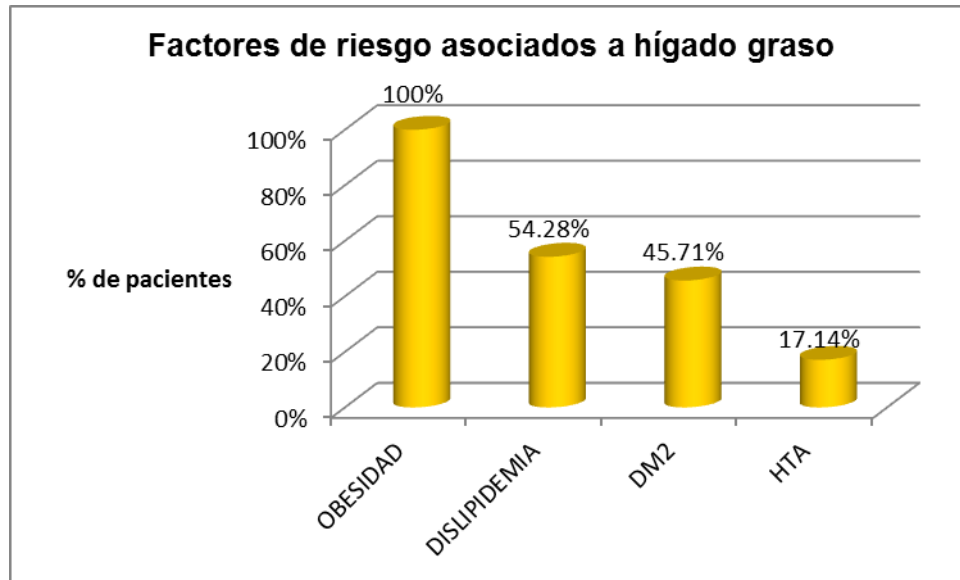
Grafica 3. Distribución por peso en kilogramos (Kg.) de pacientes portadores de HGNA (hígado graso no alcohólico)

El grado de obesidad de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los pacientes con hígado graso no alcohólico fue la siguiente: sobrepeso en 21 pacientes (60%), obesidad grado 1 en 10 pacientes (28.57%) y obesidad grado 2 en 4 pacientes (11.43%), ningún paciente presentó peso normal u obesidad grado 3. (Gráfica 4).



Grafica 4. Grado de obesidad de pacientes portadores de HGNA (hígado graso no alcohólico)

Los factores de riesgo asociados al hígado graso no alcohólico fueron los siguientes: 35 (100%) de los pacientes presentaron algún grado de obesidad, 19 (54.28%) pacientes presentaron dislipidemia, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) estuvo presente en 16 (45.71%) pacientes, así como hipertensión arterial (HTA) fue identificada en 6 (17.14%) pacientes. (Gráfica 5)



Grafica 5. Factores de riesgo asociados a hígado graso no alcohólico (HGNA)

Las características bioquímicas de los pacientes portadores de hígado graso no alcohólico en este estudio mostraron una discreta elevación de los niveles de alanin-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) con una mediana de 52 mg/dl para ambas enzimas, pero con un promedio de elevación mayor para ALT de 77.63 mg/dl; 8 (22.85%) pacientes cursaron con aminotransferasas normales. (Tabla 1)

Se obtuvieron niveles de fosfatasa alcalina (FA) con una mediana de 107 mg/dl, promedio de 122.51 mg/dl y desviación estándar de 62.35; en 7 (20%) pacientes se presentó elevación de esta enzima, con máxima de 380 mg/dl. (Tabla 1)

Los niveles de bilirrubinas totales (BT) presentaron una mediana de 0.70 mg/dl, con promedio de 0.78 mg/dl y desviación estándar de 0.35; la elevación de esta enzima se presentó en 5 (14.28%) pacientes, con máxima de 2.0 mg/dl. (Tabla 1)

La determinación de colesterol total (COL) obtuvo una mediana de 193 mg/dl, con promedio de 208.74 mg/dl y desviación estándar de 54.92; 19 (54.28%) pacientes cursaron con elevación de colesterol total; los niveles de triglicéridos (TGC) presentaron una mediana de 137 mg/dl, promedio de 187.83 mg/dl y desviación estándar de 115.99, 14 (40%) pacientes presentaron elevación de triglicéridos, con una máxima de 571 mg/dl. 12 (34.28%) pacientes presentaron niveles bajo de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (col HDL) menor a 40 mg/dL en hombres y 50 mg/dL en mujeres, con un mínimo de 10 mg/dl. (Tabla 1)

Variable (n=35)	Promedio	SE	Mínimo	Mediana	Máximo
FA (mg/dl)	122.51	62.35	55.00	107.00	380.00
ALT(mg/dl)	77.63	71.55	19.00	52.00	343.00
AST(mg/dl)	66.77	48.06	19.00	52.00	188.00
BT(mg/dl)	0.78	0.35	0.30	0.70	2.00
COL(mg/dl)	208.74	54.92	97.00	193.00	373.00
TGC(mg/dl)	187.83	115.99	73.00	137.00	571.00
col LDL(mg/dl)	129.39	37.54	55.00	135.00	199.00
col HDL(mg/dl)	44.81	14.51	10.00	43.00	79.00
Glucosa (mg/dl)	112.11	42.23	78.00	104.00	290.00

Tabla 1. Características bioquímicas de pacientes portadores de hígado graso no alcohólico. FA fosfatasa alcalina; ALT alanin- aminotransferasa; AST aspartato-aminotransferasa; BT bilirrubina total; COL colesterol total; TGC triglicéridos; col LDL colesterol de lipoproteínas de baja densidad; col HDL colesterol de lipoproteínas de alta densidad; SE desviación estándar.

La exactitud diagnóstica se determinó al comparar el estadio de fibrosis y grado de esteatosis en el reporte histopatológico de la biopsia hepática con los niveles de fibrosis y esteatosis reportados en el FibroMax, de los cuales se obtuvieron sensibilidad (SE), especificidad (Sp), prevalencia (Pr) valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

Para la determinación de fibrosis en el grupo de pacientes estudiado se obtuvo una SE del 63% (IC 95% 0.47-0.79), Sp del 50% (IC 95% 0.33-0.67) Pr de 54% VPP de 60% (IC 95% 0.43 -0.77), VPN de 53% (IC 95% 0.36-0.70). (Tabla 2)

Para la determinación de esteatosis se obtuvo una SE de 96% (IC95% 0.89-1.03) Sp de 25% (IC95% 0.10-0.40) Pr de 95% VPP de 96% (IC 95% 0.89-1.03) y VPN de 25% (IC 95% 0.10-0.40). (Tabla 2)

Para la determinación de actividad necroinflamatoria (actitest) se obtuvo una SE de 59% (IC95% 0.42-0.75) Sp de 25% (IC95% 0.10-0.40) Pr de 95% VPP de 93% (IC 95% 0.85-1.02) y VPN de 3% (IC 95% 0.03-0.09). (Tabla 2)

Finalmente, para la determinación de actividad necroinflamatoria no asociada al alcohol (Nashtest) se obtuvo una SE de 96% (IC 95% 0.89-1.03) Sp de 25% (IC95% 0.10-0.40) Pr de 95% VPP de 96% (IC 95% 0.89 – 1.03) y VPN de 25% (IC 95% 0.10-0.40). (Tabla 2)

Variable	SE (%)	SP (%)	VPP	VPN	Pr
Fibrosis	0.63 (0.47- 0.69)	0.50 (0.33 -0.67)	0.60 (0.43-0.77)	0.53 (0.36-0.70)	0.54 (0.37-0.71)
Esteatosis	0.96 (0.89-1.03)	0.25 (0.10-0.40)	0.96 (0.89-1.03)	0.25 (0.10-0.40)	0.95 (0-87-1.02)
Actitest	0.59 (0-42-0.75)	0.25 (0.10-0.40)	0.93 (0.85-1.02)	0.03 (-0.03-0.09)	0.95 (0.87- 1.02)
Nashtest	0.96 (0.89-1.03)	0.25 (0.10-0.40)	0.96 (0.89-1.03)	0.25 (0.10-0.40)	0.95 (0.87-1.02)

Tabla 2. Exactitud diagnóstica de FibroMax como prueba diagnóstica en el estudio de hígado graso no alcohólico. SE: Sensibilidad. SP: Especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. Pr: prevalencia. (IC 95%)

DISCUSIÓN

La biopsia hepática es el único método que puede diferenciar la esteatohepatitis de la esteatosis, además, permite excluir otras causas de enfermedad hepática, estima la presencia y el grado de fibrosis y establece un pronóstico. Por otro lado, establecer el diagnóstico de EGHNA es útil sólo si se puede instituir un plan de atención apropiado y éste incluye el proveer un tratamiento efectivo para la enfermedad. Estas modalidades terapéuticas deben tener algunas cualidades como es el estar disponibles, ser seguras, efectivas y relativamente baratas.

En el momento actual, desafortunadamente la biopsia hepática en la gran mayoría de los casos no establece criterios para modificar el manejo del paciente. Conocer la causa puede no agregar nada, toda vez que no hay un tratamiento efectivo que dependa de los hallazgos de la biopsia, y como ya fue comentado, este método tiene limitaciones como son su naturaleza invasiva, el riesgo de hemorragia, los costos y problemas de interpretación, ya que las lesiones de la EHGNA tienen un patrón de distribución irregular, lo que agrega un problema de variabilidad ínter observador.

Por estas razones hay considerable interés en realizar el diagnóstico por métodos no invasivos, por lo que equipos de investigación han estudiado distintos índices, o combinaciones de marcadores bioquímicos, comparando los resultados de dichos índices con los de las biopsias, con objeto de determinar su grado de concordancia en cuanto al alcance para determinar el grado de fibrosis y esteatosis hepática.

En los últimos años se han desarrollado dos sistemas de marcadores bioquímicos denominados *Fibrotest* (FT) que determina grado de fibrosis y *Actitest* que determina actividad necroinflamatoria; el *FibroMax* los agrupa a ambos combinando edad, género, más el peso, talla, AST, glucosa sérica, triglicéridos y colesterol. Los creadores de este método han publicado la utilidad de este sistema en el estudio del paciente con HGNA en el supuesto de que la hepatopatía por depósito de grasa y daño por alcohol son muy semejantes en relación al desarrollo de fibrosis.

Aunque en el HGNA no hay un tratamiento específico aprobado para tratar la lesión hepática, el diagnóstico de fibrosis avanzada puede ser muy importante para motivar al paciente para la modificación de la dieta y del estilo de vida, para el tratamiento intensivo de las complicaciones del síndrome metabólico o para la pérdida de peso en aquellos con algún grado de obesidad. La detección temprana de fibrosis avanzada es el primer paso para reducir las futuras complicaciones relacionadas con la cirrosis. El diagnóstico oportuno de cirrosis hepática tiene importantes alcances en términos de detección de hipertensión portal y carcinoma hepatocelular, prevención de complicaciones y de indicación oportuna de trasplante hepático.

CONCLUSIÓN

La detección de daño hepático significativo en pacientes con HGNA será un reto médico importante en los próximos años a causa de las epidemias de obesidad y diabetes. Las limitaciones de la biopsia hepática, como el riesgo de complicaciones y su costo, hace que el desarrollo de marcadores séricos no invasivos, de fácil acceso y fáciles de realizar, sean una realidad. Este estudio muestra la utilidad potencial del marcador bioquímico FibroMax para la predicción de fibrosis y esteatosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico.

En nuestra muestra de estudio, la determinación de FibroMax como marcador sérico no invasivo de fibrosis y esteatosis hepática presentó una mayor sensibilidad para esteatosis que para fibrosis hepática, pero en ambos tuvo una especificidad limitada, teniendo una especificidad mucho menor en los casos de esteatosis hepática. Valores similares fueron obtenidos en la determinación del valor predictivo positivo, donde fue mayor para la predicción de esteatosis hepática en un 96% de los casos, mientras que para la predicción de fibrosis hepática solo fue del 60%.

Las características demográficas de nuestros pacientes, incluyendo la edad y distribución de género, prevalencia de fibrosis y esteatosis hepática, fueron similares a los reportados en otros estudios de pacientes con HGNA.

Consideramos deseable incrementar el tamaño de la muestra e incluir grupos de individuos sin la enfermedad para no afectar la tasa de verdaderos negativos y mejorar el rendimiento de la prueba diagnóstica.

BIBLIOGRAFIA

1. Lall CG, Aisen AM, Bansal N, Sandrasegaran K. Nonalcoholic fatty liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(4):993-1002
2. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;134(6):1682-98
3. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129(1):113-21.
4. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44(4):865-73.
5. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, Tahiri M, Munteanu M, Thabut D; LIDO Study Group; CYTOL study group. Diagnostic value of bio-chemical markers for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6:6.
6. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Messous D, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Massard J, Bonyhay L; LIDO Study Group; CYTOL study group. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6:34.
7. Salama RH, Nassar AY, Nafady AA, Mohamed HH. A novel therapeutic drug (copper nicotinic acid complex) for non-alcoholic fatty liver. *Liver Int* 2007;27(4):454-64.
8. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37(5):1202-19.
9. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;122 (3):91-100.
10. Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Med Clin North Am* 1996;80(5):1147-66.
11. Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2004;8(4):861-79.
12. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8(3):521-33.
13. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21(1):17-26.
14. Nair S, Cope K, Risby TH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration and potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1200-4.
15. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Hígado graso no alcohólico. Nuevos conceptos. *Rev Invest Clín* 2004;56(1):72-82.
16. Brunt EM. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6(2):399-420.
17. Ong JP, Younossi ZM. Approach to the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9(4):617-34.

18. McAvoy NC, Ferguson JW, Campbell IW, Hayes PC. Nonalcoholic fatty liver disease: natural history, pathogenesis and treatment. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006;6:251-60.
19. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):1-16.
20. Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver *Clin Liver Dis* 2004;8(3):501-19.
21. Nugent C, Younossi ZM. Evaluation and management of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4(8):432-41.
22. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician* 2006;73(11):1961-8.
23. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005;90(3):1578-82.
24. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50(8):1844-50
25. Marchesini G, Marzocchi R. Metabolic syndrome and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):105-17.
26. Feldman M, Friedman LS, Sleisinger MH. Sleisinger and Fordtran: enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 8a ed. Editorial Médica Panamericana, 2008.
27. Sundaram V, Northup G, Nadkarmi M. Metabolic syndrome is a major risk factor for NAFLD among patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2006;130:824.
28. Haynes P, Liangpunsakul S, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease in individuals with severe obesity. *Clin Liver Dis* 2004;8(3):535-47.
29. Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8(3):575-94.
30. Villa AR, Escobedo MH, Méndez- Sánchez N. Estimación y proyección de la prevalencia de obesidad en México a través de la mortalidad por enfermedades asociadas. *Gac Med Mex* 2004;140(Supl. 2):S21-25.
31. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37(6):1286-92.
32. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39(1):179-87.
33. Loria P, Lonardo A, Leonardi F, Fontana C, et al. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver: prevalence and correlates. *Dis Sci* 2003;48(11):2173-81.
34. Bookman ID, Pham J, Guindi M, Heathcote EJ. Distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from fatty liver: serum-free fatty acids, insulin resistance, and serum lipoproteins. *Liver Int* 2006;26(5):566
35. Koruk M, Tayşi S, Savaş MC, Yılmaz O, et al. Serum levels of acute phase proteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2003;14(1):12-17.
36. Bahcecioglu IH, Yalniz M, Ataseven H, Ilhan N, et al. Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology* 2005;52(65):1549-53.

37. Chu CJ, Lu RH, Wang SS, Chang FY, et al. Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese patients and the role of tumor necrosis factor- α . *Hepatogastroenterology* 2007;54(79):2099-102.
38. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003;38(2):413-9.
39. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007;11(1):37-54.
40. Moriyasu F, Iijima H, Tsuchiya K, Miyata Y, et al. Diagnosis of NASH using delayed parenchymal imaging of contrast ultrasound. *Hepatol Res* 2005;33(2):97-99.
41. Hoefs JC, Chen PT, Lizotte P. Noninvasive evaluation of liver disease severity. *Clin Liver Dis* 2006;10(3):535-62.
42. Fukuzawa Y, Ohashi T, Matsumati E. Efficacy of non-invasive hepatic fibrosis quantification by liver elasticity measurement in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) - comparison of ultrasonic transient elastography and histopathological diagnosis. *Gastroenterology* 2006;130:A-79.
43. Kelleher TB, MacFarlane C, de Ledinghen V. Risk factors and hepatic elastography (Fibroscan) in the prediction of hepatic fibrosis in NASH. *Gastroenterology* 2006;130:A768.
44. Limanond P, Raman SS, Lassman C, Sayre J, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings. *Radiology* 2004;230(1):276-80.
45. Fishbein MH, Gardner KG, Potter CJ, Schmalbrock P, Smith MA. Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis. *Magn Reson Imaging* 1997;15(3):287-93
46. Angulo P. Current best treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 611-23.
47. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Bacon BR. Histological improvement in NASH following reduction of insulin resistance with 48-week treatment with the PPAR agonist rosiglitazone. *Hepatology* 2002; 36: 379A
48. Lin HZ, Yang SQ, Chuckwaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000; 6: 998-1003.
49. Nairs S, Diehl AM, Perrillo R. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): efficacy and safety: a preliminary report. *Gastroenterology* 2002; 122: 4.
50. Harrison SA, Kadakia S, Torgerso, et al. Vitamin E and vitamin C in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. A prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. A preliminary report (Abstract). *Gastroenterology* 2002; 122: M1332.
51. Mendez-Sanchez N, Gonzalez V, Pichardo-Bahena R, Uribe M. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, doubled-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2002; 36: 412^a
52. Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2002;1:12-19.

ANEXOS

Anexo 1.

FORMATO DE CAPTURA DE DATOS

PACIENTE: _____

EDAD: _____ GÉNERO: _____

PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____

FACTORES DE RIESGO:

OBESIDAD	SI ____	NO ____
DIABETES MELLITUS	SI ____	NO ____
HIPERTENSION ARTERIAL	SI ____	NO ____
DISLIPIDEMIA	SI ____	NO ____

RESULTADOS DE LABORATORIO:

FA (mg/dl)	
ALT(mg/dl)	
AST(mg/dl)	
BT(mg/dl)	
COL(mg/dl)	
TGC(mg/dl)	
col LDL(mg/dl)	
col HDL(mg/dl)	
Glucosa (mg/dl)	

REPORTE HISTOPATOLOGICO (BIOPSIA HEPATICA):

FIBROSIS

Estadio 1: _____
 Estadio 2: _____
 Estadio 3: _____
 Estadio 4: _____

ESTEATOSIS

Grado 1: _____
 Grado 2: _____
 Grado 3: _____

F I B R O M A X:

FIBROTEST

F0: _____
 F1: _____
 F2: _____
 F3: _____
 F4: _____

STEATOTEST

S0: _____
 S1: _____
 S2: _____
 S3: _____

ACTITEST

A0: _____
 A1: _____
 A2: _____
 A3: _____

NASHTEST

N0: _____
 N1: _____
 N2: _____