

# BENEFICIOS DE LOS ANTIOXIDANTES EN EL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Gloria Isabel Zablah de Salem

José Alfonso Acevedo Santos

Facultad de Medicina

CONTENIDO	
Introducción	
Capítulo I. Planteamiento del problema	
A. Objetivos de la investigación	
B. Contexto de estudio	
C. Justificación de la investigación	
Capítulo II. Fundamentación teórica	
A. Estado actual de hígado graso no alcohólico (HGNA) diagnóstico y tratamiento	
B. Supuesto teórico ¿pueden los antioxidantes ser considerados como parte de la terapia HGNA?	
Capítulo III. Metodología de la investigación	
A. Enfoque y tipo de investigación	
B. Sujetos y objetos de estudio	
1. Unidades de análisis, población y muestra	
2. Variables: (a ) Antioxidantes (b) HGNA	
3. Indicadores	
	C. Técnica y materiales instrumentos
	1. Técnicas y procedimientos para la recopilación de información
	2. Instrumentos de registro y medición
	Capítulo IV. Análisis de la información
	A. Resultados
	B. Discusión de resultados
	Capítulo V. Conclusiones
	Capítulo VI.
	Fuentes de información consultadas

## Introducción

La esteatosis hepática simple no alcohólica (HGNA) o hígado graso es considerada actualmente un problema de salud debido a los estilos de vida de la población de alimentarse en forma inadecuada y llevar una subsistencia sedentaria. En el Salvador no se tienen cifras de la prevalencia e incidencia de hígado graso. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) revela que en el mundo existen al menos 400 millones de adultos obesos de los cuales el 80 % padecen de HGNA<sup>1</sup>.

La esteatosis simple o acumulación intracelular de triglicéridos que puede progresar a inflamación, fibrosis y cirrosis (Esteato Hepatitis No-Alcohólica, EHNA). La esteatosis simple es manifestación del síndrome metabólico cuya incidencia alcanza entre el 15 % al 20 % de la población con obesidad; 3 % de ellos presentan EHNA. En los diabéticos tipo II la incidencia es de 50 % de la población, donde el 35 % presentan EHNA; en pacientes con obesidad mórbida casi el 100 % presentan EHNA<sup>6</sup>.

La obesidad, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y dislipidemias constituyen patologías de alto riesgo, relacionadas a HGNA y EHNA<sup>2</sup>.

## El metabolismo hepático

El metabolismo hepático es aeróbico, esto implica la existencia de una producción basal de especies reactivas de oxígeno (EROs) que son consumidas normalmente por mecanismo antioxidantes. El estrés oxidativo constituye un desequilibrio que favorece la oxidación, dañando moléculas esenciales alterando la función biológica y sobrevivencia de la célula. Lo anterior se asocia a la activación de factores de transcripción redox –sensibles como el *factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas (NF-Kb)* que es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN y el *AP-1*, o *proteína activadora* que controla la diferenciación, proliferación y apoptosis por las células de Kupffer y otras células no parenquimatosas<sup>3, 45</sup>.

La enfermedad de hígado graso no alcohólica o Esteatosis hepática no alcohólica, se ha asociado a estrés oxidativo y estados muy avanzados de EHNA que incluyen necrosis focal y fibrosis, observándose menor actividad antioxidante en estos últimos, lo que indica que el estrés oxidativo es el evento precoz y primordial en EHNA<sup>4</sup>.

Consideramos en este estudio que el organismo humano necesita un flujo constante abundante y variado de antioxidantes diarios para combatir los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno y equilibrar así el estrés oxidativo. Estudios actuales refieren que el organismo utiliza antioxidantes exógenos de la dieta como endógenos sintetizados en el organismos.

Cada uno de los antioxidantes actúa en forma sinérgica e interdependiente. Además, la función de un antioxidante puede depender de la función apropiada de otro antioxidante. Por lo anterior, se deduce que no es posible una terapia apropiada a través de un número reducido de antioxidantes.

Sin embargo, actualmente no se ha podido demostrar que los suplementos de antioxidantes sean beneficiosos y en caso que lo sean: ¿qué cantidades necesita el paciente y cuáles serían los más aceptables?<sup>8, 9,10</sup>

Una de las limitaciones de estudio de esta entidad patológica es la falta o dificultad de adquirir muestras hepáticas, debido a que requería procedimientos invasivos en sujetos sin enfermedad hepática.

En este estudio, se realiza el diagnóstico de HGNA a través de métodos convencionales y alternativos no invasivos que permiten realizar el estudio clínico en forma eficiente. Posteriormente a los pacientes se les brinda terapia antioxidantes durante un periodo de 6 meses.

## CAPÍTULO I. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde el siglo pasado estudios realizados por muchos investigadores; en particular el químico Linus Pauling, quien consideró los grandes beneficios del antioxidante conocido como la vitamina C, describiendo su importancia y que debería de utilizarse en grandes dosis como terapéutico de múltiples enfermedades.

Pauling, premio Nobel de Química y de la Paz, publicó en 1970 *Vitamin C and the common cold* (La vitamina C y el resfriado común) donde escribió que el total de síntomas asociados a la falta de vitamina C abarcan desde alergias, cáncer hasta más de 60 enfermedades<sub>3</sub>. Desde esa época se iniciaron una serie de estudios que investigaron qué es el estrés oxidativo y su acción al combatir los radicales libres.

El organismo utiliza dos sistemas para liberarse de los radicales libres: el sistema enzimático o endógeno y el no enzimático o exógeno. Al existir una disminución de los sistemas antioxidantes se desencadena el estrés oxidativo, originando

daño a nivel bioquímico celular<sup>3</sup>. El estrés oxidativo (OS) está regulado por factores de un individuo único hereditarios, así como su entorno y estilo de vida característico. Desafortunadamente, en las condiciones actuales de estilo de vida, muchas personas tienden a incrementar su peso e IMC (índice de masa corporal) que ocasiona Diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico e hígado graso simple no alcohólica y aun esteatohepatitis no alcohólica<sup>4</sup>. Estas últimas patologías son difíciles de determinar al inicio, pero en forma no invasiva (Biopsia) es posible detectarlas con alteraciones de las transaminasas hepáticas, midiendo el grado de obesidad central y ultrasonografía hepática. El tratamiento actual se basa en dieta y ejercicios; sin embargo, en varios estudios se ha realizado tratamientos con antioxidantes siendo estos muy positivos<sup>5, 6,32, 37</sup> actualmente los médicos en general no utilizan antioxidantes como tratamiento debido a que se desconoce el tiempo el cual debe el paciente ser tratado, ¿cuáles serían los antioxidantes a prescribir o/y desconocen los efectos beneficiosos de los antioxidantes como protectores hepáticos?

## ENUNCIADO DEL PROBLEMA

Los autores de este trabajo consideraron los siguientes cuestionamientos al realizar la investigación. ¿Son los antioxidantes exógenos capaces de realizar mejoras o un más normalizar la esteatosis hepática simple no alcohólica y/o revertir las lesiones por esteatohepatitis no alcohólica? Siendo un problema asociado a la cronicidad ¿Cuánto tiempo necesita las terapias antioxidantes? ¿Si el organismo necesita al menos 15 antioxidantes no enzimáticos o exógenos para contrarrestar los efectos nocivos de los radicales libres<sup>5</sup>, podrían 13 compuestos exógenos mejorar sus mecanismos de defensa antioxidante?

## OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

### Objetivos generales

Describir los efectos de los antioxidantes en pacientes con diagnóstico de HGNA por un periodo de 6 meses.

## Objetivos específicos

- a. Seleccionar pacientes con obesidad cuyos parámetros demuestren características propias de alto riesgo de hígado graso no alcohólico.
- b. Describir los efectos del tratamiento con suplementos antioxidantes aprobados por la Dirección Nacional de Medicamentos y observar sus efectos mensuales.

## CONTEXTO DEL ESTUDIO

El trabajo de investigación se preparó en la Universidad Evangélica de El Salvador, el grupo de pacientes seleccionados fueron personas voluntarias provenientes de clínicas privadas que presentaban las características morfológicas y ultrasonográficas de hígado graso no alcohólico. Una de ellas con tratamiento de metformina que había suspendido por un tiempo. Los pacientes provenían del municipio de San Salvador y Mejicanos; tres de ellas, trabajaban en las áreas de salud; los otros dos, de estatus social medio alto y profesionales.

## JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La importancia de presentar casos clínicos sobre el tema es estimular a la comunidad científica a realizar estudios de mayor envergadura que permitan dar soluciones prácticas a la comunidad médica, realizar controles de índole no invasivo de HGNA y comprobar los efectos beneficiosos de los antioxidantes como tratamiento. Durante el desarrollo del estudio se contó con la colaboración de la Dirección de Investigación, Consejo de Investigación e Innovación (COIN-UEES) y la Vicerrectoría de Investigación y Proyección Social en la evaluación de los resultados observados y métodos diagnósticos exploratorios.

## CAPÍTULO II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

### Estado actual del hígado graso no alcohólico (HGNA) factores de alto riesgo

Desde hace aproximadamente tres décadas se ha informado que la obesidad es el trastorno nutricional más frecuente en la infancia, adolescencia y adultez en las sociedades desarrolladas e industrializadas. Se acompañan de síndrome metabólico (resistencia a la insulina), hipertensión arterial y dislipidemias que se asocian, posteriormente, a Diabetes Mellitus tipo II y Arteriopatía coronaria y enfermedades vasculares cerebrales<sub>56</sub>.

El hígado graso considerado, en la década de los años setenta, como una lesión benigna reversible; sin embargo, la esteatohepatitis por abuso crónico de alcohol originaba necrosis y reacción inflamatoria crónica, evolucionaba hasta convertirse en cirrosis a diferencia de la esteatosis benigna. En 1980 Ludwig y col. describieron una serie de pacientes que no tomaban alcohol y presentaban esteatosis hepática y un número significativo de ellos infiltrado inflamatorio de neutrofilos y linfocitos a nivel lobulillar, por lo que estos autores acuñaron el término NASH por sus siglas en inglés (Non-Alcoholic Steato-Hepatitis) para los casos de esteatosis hepática con signos inflamatorios en pacientes no alcohólicos<sup>47</sup>.

Por mucho tiempo la cirrosis criptogénica, considerada como una enfermedad hepática crónica de etiología desconocida, incrementó la estadística de casos en los hospitales con alta incidencia en el sexo femenino obesas y pacientes con Diabetes Mellitus y sin antecedentes de consumo de y/o abuso de alcohol. Sin duda alguna en la actualidad la esteatosis hepática ha sido implicada en varios estudios como una causa frecuente en el desarrollo de cirrosis criptogénica, esta entidad puede definirse actualmente como la acumulación de grasa en el hígado cuando existe un exceso de peso de 5 a 10 % .Pero que en la biopsia hepática presenta cambios histopatológicos de esteatohepatitis no alcohólica<sup>47,48,55,56</sup>.

La prevalencia de cirrosis criptogénica es mucho mayor en grupos de alto riesgo, alcanzado valores de entre 70%-86 %, en pacientes obesos y/o diabéticos<sup>48</sup>. Los pacientes con esteatosis hepática parecen tener un curso benigno, en contraste, 27 % de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tienen progresión a fibrosis en el seguimiento histopatológico y 19 % adicional progresa a cirrosis cuando se les da seguimiento por 19 años<sup>49,50</sup>. En algunos estudios recientes refieren que el HGNA puede ser la causa de la cirrosis criptogénica. Se han identificado un gran número de factores de riesgo como predictores del desarrollo de fibrosis progresiva y cirrosis<sup>50,51</sup>. La presencia de obesidad y/o diabetes tipo 2 son los principales predictores de fibrosis; la edad es también un factor de riesgo para cirrosis, finalmente, como una  $AST/ALT \leq 1$  indica un estadio fibrótico del hígado graso no alcohólico<sup>50</sup>.

Si la obesidad es la causa importante de esta patología las medidas dietéticas y ejercicios son fundamentales. Sin embargo, la disminución de peso debe ser progresiva y lenta debido a que cuando la baja de peso es rápida sobrecarga el hígado originando mayor esteatosis por lipólisis subcutánea y de los tejidos.

## Puntuación del escore de fibrosis EHNA

La puntuación de la fibrosis hígado graso no alcohólico es una herramienta no invasiva para la identificación de pacientes cuyo hígado graso no alcohólico ha progresado a la fibrosis hepática<sup>42</sup>. Se basa en la información clínica disponible y los datos de laboratorio medidos de forma rutinaria. La puntuación de la fibrosis EHNA es recomendado por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) y la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA).

Los pacientes con una puntuación de fibrosis alta EHNA pueden tener la necesidad de estudios adicionales como la elastografía o biopsia hepática. La puntuación también identifica a los pacientes con bajo riesgo que deben ser tranquilizados y / o seguidos a intervalos periódicos<sup>40</sup>.

Se encuentra en línea una calculadora de la puntuación de fibrosis EHNA que incluye: edad, IMC, glucemia/diabetes; AST, ALT; plaquetas (10<sup>9</sup>/L) y albumina (g/l) sérica.

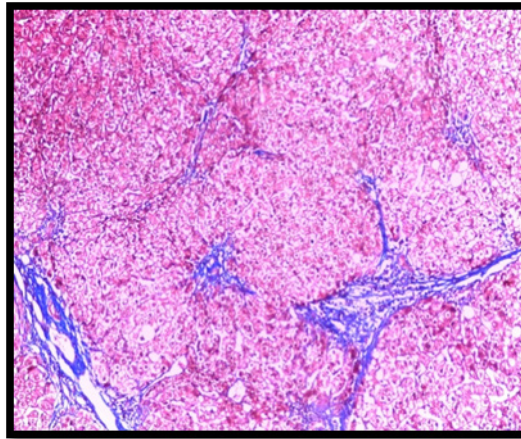


Figura 1. Estadios de fibrosis hepática Brunt – Kleiner. La imagen muestra fibrosis perisinusoidal, portal y peri portal de una paciente de 62 años femenina con cirrosis (estadio 4) Archivo Universidad Evangélica de El Salvador.

**Tabla 1. Estadio de fibrosis hepática Brunt – Kleiner**

Estadios de fibrosis	
Ausencia de fibrosis	0
Portal/Peri portal	1
Perisinusoidal y portal /peri portal	2
Septal o puentes de fibrosis	3
Cirrosis	4

### **Supuesto teórico: ¿pueden los antioxidantes ser considerados parte de la terapia de HGNA?**

Actualmente se han realizado estudios con sustancias antioxidantes con la finalidad de evitar el estrés oxidativo hepático. Se ha experimentado con la vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) con la *S- adenosil metionina* que puede tener acción antioxidante al igual que el precursor del glutatión (la *N-acetil-cisteína*) que podría influir en el curso de estas lesiones.<sup>52</sup> Asimismo con *probucof*<sub>6</sub> y *Curcumina*<sub>20</sub>. Sin embargo, no se le ha dado importancia a los antioxidantes, pese que el mecanismo patogenéticos del Hígado graso no Alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis son el aspecto amplio de un trastorno metabólico por estrés oxidativo.

### **Antioxidantes actualmente utilizados en investigaciones científicas**

**La vitamina C junto con el Glutatión (GSH)** juega un rol de importancia en la destrucción de los intermediarios EROs. El glutatión tiene la característica que debe de administrarse vía parenteral, ya que los ácidos gástrico impiden su normal absorción. Por lo que se administra uno de sus compontes para su síntesis en *Riboceína D-Ribosa –L-Cisteína*. El *GSH* que es un tripeptido formado por los siguientes aminoácidos: ácido glutámico, glicina, cisteína.

Este último es un aminoácido limitante para su síntesis que, a diferencia de los otros dos, no se recupera y su concentración intracelular es muy baja. Entre las principales funciones del *GSH* es mantener el balance redox en la célula y la protege del stress oxidativo, nitrosativo y de los reactivos electrofílicos, actúa como coenzima y participa en los procesos de destoxificación y otros.<sup>18</sup>

**El Cordyceps.Sinensis (Ophiocorycep sinensis)** es un hongo que se encuentra en los altiplanos del Tíbet, China y en el Himalaya. Uno de los componentes bioactivos más importantes del Cordyceps es la *cordicepina* posee un efecto modulador inmunológico y antiinflamatorio que mejora el estado energético de la célula y elimina los radicales libres de oxígeno<sup>19</sup>.

**Curcumina** la Cúrcuma longa L. es una planta de origen asiático, y la *Curcumina* es su ingrediente activo, compuesto fenólico que tiene un potente antioxidante sobre los ácidos grasos poli insaturados y en homogenados de órgano animales in vitro<sup>21, 22, 23,24</sup>. Estas sustancias unidas a micelas de fosfatidilcolina inhibe la dioxigenación de ácidos grasos inducida por la lipooxigenasa.

Se ha demostrado también que el metabolito más frecuente de *Curcumina* (la *tetrahidriocurcumina*) también inhibe la peroxidación lipídica en micro somas hepáticos y en la membrana de los eritrocitos<sup>25</sup>.

El hígado es el órgano con mayor índice de estrés oxidativo por su papel fundamental en el metabolismo de las grasas y en la biotransformación de xenobioticos y toxinas. Por lo que existe un incremento en la peroxidación lipídica. La *Curcumina* es capaz de retirar los EROs responsables de la peroxidación lipídica<sup>26</sup>. Es capaz de eliminar, principalmente, el radical hidroxilo<sup>27</sup>, el radical superóxido<sup>28</sup>, el oxígeno singlete<sup>29</sup>, el dióxido de nitrógeno y el óxido nítrico<sup>30</sup>.

**Resveratrol y quercetina**, entre los mejores Flavonoides investigados son el resveratrol y la quercetina con propiedades antioxidantes más potentes que el alfa tocoferol<sup>31</sup>.

**Estracto de semilla de uva** extracto seco de semilla de uva contiene compuestos polifenólicos (catequinas, proantocianidinas) con actividad antioxidante, captadores de radicales libres mejores que la vitamina C y E aisladas o en conjunto<sup>32</sup>.

**Selenio.** Los primeros estudios con selenio en seres vivos fueron en la década de los 50 por Schawarz y Foltz<sup>33</sup>. Los estudios consistían en la administración de selenio en ratas con necrosis hepática por déficit de vitamina E. Demostrando que el selenio tiene una función antioxidante, debido a la reducción de la necrosis hepática en las ratas. Los efectos beneficiosos del selenio están relacionados con el contenido de selenoproteínas o enzimas dependientes de selenio en el organismo.

En la estructura de la selenoproteínas, tiene uno o varios átomos de selenio que reemplaza el azufre de los aminoácidos cistina, cisteína y metionina dando

lugar a especies orgánicas de selenio como selenocistina (*SECys2*), *selenocisteína (SeCys)* *selenometionina (SeMet)*, *metilselenocisteína (CH3 SeCys)* y *seleno-metil-selenocisteína (SCM)*. Todas ellas presentan propiedades antioxidantes y anticancerígenas<sub>34</sub>.

El déficit de selenio provoca que las selenoproteínas y enzimas dependientes de selenio afecten a órganos como hígado, músculo esquelético y el corazón presentando lesiones ante niveles carenciales. Además, niveles adecuados de selenio aumentan la absorción de vitaminas A, C, E y disminuyen la absorción de arsénico, cadmio y mercurio<sub>35</sub>.

Ácido Alfa Lipoico, también conocido como ácido *tiocético* o *ácido lipoico* se sintetiza a partir del ácido octanoico y se encuentra en todas las células, considerado un antioxidante universal y un potente antioxidante que actúa en medios acuosos como lípidos. Posee 3 formas o niveles de acción:

1. Acción directa (secuestra radicales libres).
2. Efecto indirecto (es capaz de reciclar otros antioxidantes como la vitamina E, glutatión, coenzima Q y Vitamina C).
3. Mediante el incremento de síntesis celular de glutatión al incrementar la captación de cisteína y la expresión de la enzima limitante de su síntesis (gamma-glutamilcisteína ligasa). Entre sus múltiples beneficios está el de mejorar la capacidad de detoxificación del hígado eliminando toxinas a través de glutatión durante la 2 fase de detoxificación hepática<sub>3</sub>.

Extracto de Cardo Mariano (*Silybum Marianum*), los extractos del cardo mariano, *Silybum marianum (L) Gaertneri* han sido utilizados como remedios médicos desde el tiempo de la antigua Grecia y ahora se usan ampliamente como un tratamiento alternativo. Silimarina es el nombre colectivo de los flavonolignans (silybin o silibinina, silydianin, silycristin) extraído del cardo mariano. Se ha mostrado que estos extractos protegen a los animales contra diversas hepatotoxinas, incluido el acetaminofén, la radiación, la sobrecarga de hierro. Las acciones hepatoprotector del cardo mariano pueden incluir la inhibición de la formación de peróxidos lipídicos, la eliminación de los radicales libres, y el cambio de las propiedades físicas de las membranas celulares. El cardo mariano también puede reducir la fibrogénesis hepática<sub>37</sub>.

El extracto de semilla de Brócoli (sulforafano glucosinolato) actúa como un catalizador para impulsar la actividad antioxidante por hasta tres días. Protege contra los electrófilos los que dañan el ADN y ayuda a neutralizar las toxinas y células cancerígenas que son eliminadas de las células. También ayuda a elevar

y reponer los niveles de glutatión. Induce a las enzimas usadas en la vía de desintoxicación de Fase II.<sup>38</sup>

Aloe vera también conocida como sábila, aloe de Barbados o aloe de Curazao. Contiene vitaminas del tipo A,C,B1,B2,B3,B6,B12 y ácido fólico; además, contiene calcio, zinc, cromo, selenio, hierro, cobre, magnesio.<sup>43</sup>

Pimienta negra es un fitoquímico la piperina que aumenta el ritmo del metabolismo y, por lo tanto, quema calorías y pérdida de peso. Aumenta la capacidad para absorber otros nutrientes como vitamina B y el Beta-caroteno.<sup>43</sup>

## CAPÍTULO III. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

### Enfoque y tipo de investigación

El trabajo de investigación corresponde a presentación de 5 casos clínicos de pacientes con HGNA con un enfoque cuantitativo prospectivo que incluyó los siguientes parámetros clínicos como instrumentos de análisis: exámenes de laboratorio, Ecografía Hepática y el sistema cuántico bioeléctrico QRS.

Diseño: el procedimiento se realizó en interconsultas en clínica privada, donde se obtuvieron los datos e información necesaria para la realización de la investigación. Se obtuvieron muestras previas al inicio de la terapia y se dio seguimiento mensual con el sistema cuántico bioeléctrico QRS, durante un periodo de 6 meses. Al final del periodo se realizaron nuevos controles clínicos y de laboratorio, incluyendo ecografía hepática.

### Sujetos y objetos de estudio

#### 1. Unidad de análisis población y muestra

El estudio se realizó con una muestra no probabilística de sujetos voluntarios que accedieron a realizar el estudio con monitoreo de los efectos del tratamiento. Se consideró el hecho de que la muestra fuera homogénea en variables tales como edad, sexo y características propias de obesidad de manera que los resultados o efectos no obedecieran a diferencias individuales, sino a las condiciones a las que fueron sometidos.

Entre las características del grupo de estudio incluía pacientes con obesidad central grado I; índice de masa corporal promedio de 30.4Kg/mts<sup>2</sup>, hipertransaminasemia crónica, con edad promedio de 41 años; de los cuales 3 eran mujeres y 2 hombres.

### Criterios de inclusión

1. Pacientes con hipertransaminasemia crónica.
2. Pacientes IMC mayor de 29.
3. Pacientes con perímetro abdominal mayor de 80 cm en las mujeres y 102 cm en los hombres.
4. Paciente que presentaba por el sistema cuántico bioeléctrico hígado graso. (quantum QRS, método diseñado para cuantificar las frecuencias y desbalances biomagnéticos en el organismo).
5. Con/sin Ultrasonografía hepática positiva a esteatosis moderada.

### Criterios de exclusión

1. Se descartó los pacientes que consumían alcohol dos o más veces por semana, debido a que se ha considerado que la ingesta menor de 40 gm a la semana, sería el límite para definir la esteatohepatitis no alcohólica<sup>11</sup>.
2. También se excluyó a los pacientes que padecían enfermedad hepática u otra enfermedad específica.
3. Pacientes con anticuerpos positivos a hepatitis B y C.

## VARIABLES

(a) ANTIOXIDANTES

(b) HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

(c) ANTIOXIDANTES

### Definición y clasificación

Un antioxidante es una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de un sustrato oxidable, actuando como donador de electrones (agente reductor). Todos los seres vivos que utilizan el oxígeno para obtener energía, liberan radicales libres, lo cual es incompatible con la vida a menos que existan mecanismos celulares de defensa que los neutralice. A estas defensas se las denomina Antioxidantes. Los niveles bajos de los mismos o la inhibición de las enzimas antioxidantes causan estrés oxidativo y pueden dañar o matar las células<sub>57</sub>.

## Clasificación

1. Endógenos (son normalmente bio-sintetizados por el organismo) enzimas: catalasa, superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa, glutatión S-transferasas, tioredoxina-reductasas y sulfoci-metionina-reductasas.
2. Exógenos(a través de la dieta) no enzimáticos, las vitaminas: vit.E y C, los beta carotenos, los flavonoides y los licopenos, Fito estrógenos polifenoles, glutatión, ácido úrico, ubiquinol (Co-enzima Q), melatonina.

Además de las vitaminas, los oligoelementos como el cobre, el zinc, el manganeso, el selenio y el hierro son necesarios incorporarlos al organismo a través de la dieta, porque conforman la parte activa del núcleo de las enzimas antioxidantes<sup>57</sup>.

## HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO HGNA

El HGNA es la acumulación de los triglicéridos a nivel hepático, característica histológica distintiva del HGNA. La resistencia a la insulina incrementa la lipólisis periférica, síntesis de triglicéridos, y captación hepática de ácidos grasos<sup>58</sup>.

En el hepatocito, los ácidos grasos libres (AGL) son oxidados en la mitocondria, esterificados a triglicéridos y convertidos en fosfolípidos y ésteres de colesterol, para ser secretados como lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD).

En su fase inicial, se caracteriza por malestar abdominal, fatiga, hipertransaminasemia, hepatomegalia, e hiperecogenicidad hepática en el ultrasonido. No es una enfermedad benigna, ya que el 32 % de los enfermos progresan a fibrosis, el 20 % a cirrosis y el riesgo de muerte relacionada a Hepatocarcinoma<sup>58</sup>. Se relaciona a obesidad, preferentemente abdominal, diabetes mellitus tipo II y síndrome metabólico (SM). En su fisiopatología están involucrados la sobre nutrición, vida sedentaria, factores genéticos y resistencia a la insulina<sup>58</sup>.

## Indicadores operacionales de hígado graso no alcohólico

- a) IMC
- b) Obesidad central
- c) Hipertransaminasemia crónica
- d) Ultrasonografía hepática. Positiva a esteatosis moderada.
- e) Sistema cuántico bioeléctrico QRS. positivo a hígado graso mayor de 419 unidades.

## IMC

Atendiendo al Consenso SEEDO (2000) se clasificó a los sujetos en función del porcentaje de grasa corporal, cuando está por encima del 25 % en los varones y del 33% en las mujeres, se pueden catalogar como personas obesas. Los valores comprendidos entre el 21 y el 25 % en los varones y entre el 31 y el 33% en las mujeres se consideran límites<sup>53,54</sup>.

La OMS ha propuesto una clasificación del grado de obesidad utilizando el índice ponderal como criterio.

1. Normo peso: IMC 18,5 - 24,9 Kg/m<sup>2</sup>
2. Sobrepeso: IMC 25 -29 Kg/m<sup>2</sup>
3. Obesidad grado I con IMC 30-34 Kg/m<sup>2</sup>
4. Obesidad grado II con IMC 35-39,9 Obesidad grado I con IMC 30-34 Kg/m<sup>2</sup>
5. Obesidad grado III con IMC >= 40 Obesidad grado I con IMC 30-34 Kg/m<sup>2</sup>

En fechas posteriores la SEEDO (2007) además de la clasificación anterior añade:

- Obesidad de tipo IV (extrema) con IMC >50

## Obesidad central

**Obesidad androide o central o abdominal (en forma de manzana):** el exceso de grasa se localiza preferentemente en la cara, el tórax y el abdomen. Pacientes con perímetro abdominal mayor de 80 cm en las mujeres y 102 cm en los hombres Se asocia a un mayor riesgo de dislipemia, diabetes, enfermedad cardiovascular y de mortalidad en general. Consenso SEEDO (2000)<sup>53 54</sup>.

## Hipertransaminasemia crónica

Clasificación de la hipertransaminasemia, los pacientes se pueden dividir en 2 grupos en función de su concentración de transaminasas: hipertransaminasemia leve-moderada e hipertransaminasemia grave, según que su incremento sea, respectivamente, inferior o superior a 10 veces el límite superior del intervalo de normalidad, generalmente 40 U/l<sub>46</sub>.

Hipertransaminasemia leve-moderada, se relaciona con enfermedades hepáticas crónicas en las que el paciente suele estar asintomático o paucisintomático. También es posible observar elevaciones transitorias de las transaminasas en determinadas circunstancias fisiológicas; por ejemplo, luego de realizar ejercicio físico intenso, o simplemente ser fruto de un error de laboratorio. Por lo cual es recomendable repetir el análisis a los 3 meses para confirmar la cronicidad de la hipertransaminasemia antes de iniciar el protocolo de estudio de su causa<sup>46</sup>.

### Factores de riesgo

- Hepatitis crónica viral
- Drogadicción parenteral
- Transfusión de hemoderivados
- Antecedentes quirúrgicos, tatuajes
- Consumo de alcohol
- Tratamiento con fármacos potencialmente hepatotóxicos
- Antecedentes familiares de hepatopatía
- Enfermedades asociadas (diabetes, obesidad, hiperlipemias, enfermedades autoinmunes, etc.)

Enfermedad hepática grasa no alcohólica (esteatosis hepática y esteatohepatitis grasa no alcohólica) Afecta al 10-24 % de la población y, actualmente, es la causa más frecuente de hipertransaminasemia asintomática en adultos. La obesidad es el principal factor de riesgo de esta enfermedad, seguido de la diabetes mellitus y de las hiperlipemias. La elevación de transaminasas es generalmente inferior a 4 veces el límite superior de normalidad y el cociente AST/ALT suele ser  $< 1$ , salvo en casos evolucionados con progresión a cirrosis. Para establecer el diagnóstico de esta entidad es preciso descartar previamente otras causas de lesión hepática y es necesario obtener mediante una prueba de imagen de una ecografía, datos compatibles con infiltración grasa del parénquima hepático (hiperecogenicidad, pérdida de definición de los límites de estructuras vasculares, etc.). La biopsia hepática está indicada cuando existan dudas diagnósticas, especialmente, en ausencia de síndrome metabólico asociado y en caso de sospecha de progresión a cirrosis<sup>46</sup>.

## ULTRASONOGRAFÍA

Los criterios ecográficos evaluados fueron:

- a. Aumento de la Ecogenicidad respecto al riñón
- b. Áreas no comprometidas; definidas como zonas específicas del hígado sin infiltración grasa
- c. Visualización de la pared de vasos portales y diafragma
- d. Atenuación del sonido
- e. Hepatomegalia

Se consideraron diferentes grados de infiltración grasa que se resumen en la tabla (2).

**Tabla 2. Evaluación ultrasonográfica de la severidad de esteatosis<sup>44</sup>.**

	<b>Ecogenicidad</b>	<b>Sonido</b>	<b>Vasos y diafragmas</b>
<b>Grados</b>	(aumento)	(atenuación)	(visualización)
<b>Leve</b>	Leve	No	Normal
<b>Moderada</b>	Moderada	Si	Leve alteración
<b>Severa</b>		Si	Mala o ausente

1. Leve cuando se observa un aumento de la Ecogenicidad y hepatomegalia (Figura 3).
2. Moderada cuando se agrega atenuación del sonido (Figura 4).
3. Severa cuando no se visualizan la pared de los vasos portales y diafragma (Figura 5).

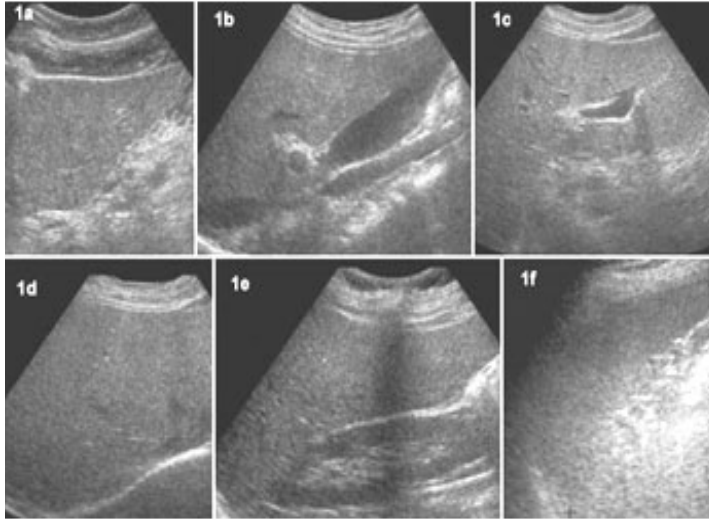


Figura 2 a-f. Cortes usados para la evaluación de infiltración grasa. a: Lóbulo hepático izquierdo. b: Lecho vesicular. c: Bifurcación portal. d: Venas hepáticas. e: Lóbulo derecho incluyendo riñón. f :Bazo <sup>44</sup>.



Figura 3. Patrón leve cuando se observa el aumento de la ecogenicidad y hepatomegalia. Patrones considerados como infiltración grasa leve <sup>44</sup>.



Figura 4. Infiltración grasa moderada cuando se agrega atenuación del sonido <sup>44</sup>.

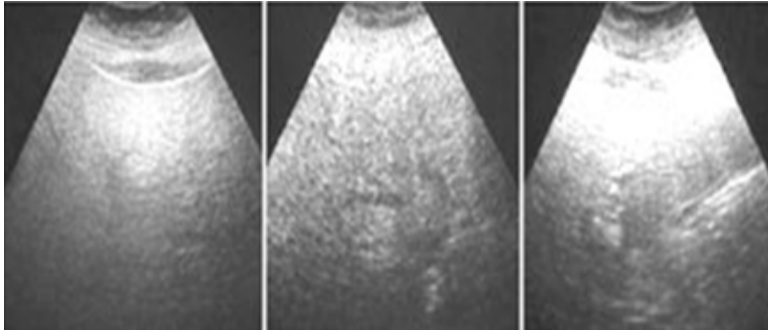


Figura 5. Infiltración grasa severa, cuando no se visualiza la pared de los vasos portales y el diafragma<sup>44</sup>.

### Sistema cuántico bioeléctrico (Quantum QRS)

En este estudio, se utiliza un método alternativo consistente en el sistema cuántico bioeléctrico (QRS) método diseñado para cuantificar las frecuencias y desbalances biomagnéticos en los organismos.

Los flujos magnéticos son recogidos por el magnetómetro conocido como SQUID para recoger los datos en el software que comparará el espectro del flujo del magnético corporal incluyendo funciones hepáticas.

El contenido de grasa hepática son mostrados en forma negativa menor de 0-419; leve una cruz hasta 582; moderada +++ entre 0.582-0.692: severa mayor de +++ y 0.692.

<b>Contenido de grasa en el hígado:</b>	0,097-0,419(-)	0,419-0,582(+)
	0,582-0,692(++)	>0,692(+++)

Tabla 3. Conceptualización de variables

Nombre del indicador	Definición conceptual	Definición operacional
IMC	Porcentaje de pacientes adultos con IMC indicador de obesidad grado I	<p>Número de pacientes adultos con obesidad grado I</p> $\frac{\text{Número de pacientes adultos con obesidad grado I}}{\text{Número total de pacientes}} \times 100$ <p>R= 80 %</p>
Obesidad central	Porcentaje de pacientes adultos con obesidad central	<p>Número de pacientes adultos con obesidad central</p> $\frac{\text{Número de pacientes adultos con obesidad central}}{\text{Número total de pacientes}} \times 100$ <p>R =100 %</p>
Hipertransaminasemia	Porcentaje de pacientes adultos. Hipertransaminasemia crónica	<p>Número de pacientes con Hipertransaminasemia crónica</p> $\frac{\text{Número de pacientes con Hipertransaminasemia crónica}}{\text{Número total de pacientes}} \times 100$ <p>R= 100 %</p>
Ultrasonografía hepática positiva a esteatosis moderada	Porcentaje de pacientes adultos con Ultrasonografía hepática positiva a esteatosis moderada	<p>Número de pacientes adultos con Ultrasonografía hepática positiva a esteatosis moderada</p> $\frac{\text{Número de pacientes adultos con Ultrasonografía hepática positiva a esteatosis moderada}}{\text{Número total de pacientes}} \times 100$ <p>R= 60 %</p>
Sistema cuántico bioeléctrico QRS. Positivo a hígado graso mayor de 419 unidades.	Porcentaje de pacientes adultos con Sistema cuántico bioeléctrico QRS. positivo a hígado graso mayor de 419 unidades	<p>Número de pacientes adultos con Sistema cuántico bioeléctrico QRS. positivo a hígado graso mayor de 419 unidades</p> $\frac{\text{Número de pacientes adultos con Sistema cuántico bioeléctrico QRS. positivo a hígado graso mayor de 419 unidades}}{\text{Número total de pacientes}} \times 100$ <p>R= 100 %</p>

## TÉCNICAS Y MATERIALES E INSTRUMENTOS

### 1. Técnicas y procedimientos para la recopilación de la información

#### Recopilación de datos

Los 5 pacientes provenían de clínicas privadas que aceptaron voluntariamente el tratamiento con antioxidantes por un periodo de 6 meses, por lo que se realizaron las pruebas en los consultorios médicos. A excepción de un paciente que se realizó las pruebas en el Hospital Nacional Zacamil.

#### Materiales. Pruebas estándar de laboratorios

##### Glucosa en sangre

Es un examen que mide la cantidad de un azúcar en una muestra de sangre.

- AYUNAS (sin consumir alimento): De 70 a 100 mg/dL.
- Dos horas después de comer: Menos de 140 mg/dL.

##### Enzimas Transaminasas

Las **aminotransferasas** o **transaminasas** son un conjunto de enzimas del grupo de las transferasas, pues transfieren grupos amino desde un metabolito a otro, generalmente aminoácidos.

- La GOT cataliza la reacción hacia la formación de oxaloacetato:Aspartato +  $\alpha$ -cetoglutaratato  $\Leftrightarrow$  oxalacetato + glutamato
- La GPT cataliza otra reacción, hacia la formación de piruvato:Alanina +  $\alpha$ -cetoglutaratato  $\Leftrightarrow$  piruvato + glutamato

Los niveles de transaminasas en sangre se utilizan como indicador para detectar posibles patologías en las funciones del hígado.

Tanto la AST y ALT están presentes en el suero en concentraciones inferiores a 30-40 UI/l, pero si el hígado está dañado, la permeabilidad de la membrana celular aumenta y estas enzimas son liberadas a la sangre en grandes cantidades, hecho que no siempre requiere la necrosis de los hepatocitos. De hecho, hay escasa correlación entre el daño celular hepático y el grado de elevación de las

transaminasas. Prácticamente cualquier enfermedad hepática que comporte un daño necro inflamatorio puede ser la causa<sub>3</sub>.

Las enfermedades hepáticas -hepatitis viral, cirrosis-, el hígado graso, el consumo excesivo de alcohol, quistes o tumores en el hígado u obstrucción graves de la vía biliar pueden provocar un aumento notable de la transaminasa en sangre.

## Albumina

Es una de las proteínas que se encuentran en mayores cantidades en la sangre de una persona. La concentración normal en la sangre humana oscila entre 3,5 y 5,0 gramos por decilitro,1 y supone un 54,31 % de la proteína plasmática. El resto de proteínas presentes en el plasma se llaman en conjunto globulinas. La albúmina es fundamental para el mantenimiento de la presión oncótica, necesaria para la distribución correcta de los líquidos corporales entre el compartimento intravascular y el extravascular, localizado entre los tejidos.

## Plaquetas

Las **plaquetas** o **trombocitos** son fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3  $\mu\text{m}$  de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos; la vida media de una plaqueta oscila entre 8 y 12 días. Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la hemostasia y son una fuente natural de factores de crecimiento. El recuento de plaquetas de un individuo sano se encuentra entre 150,000 y 450,000 por  $\mu\text{l}$  (micro litro) de sangre ( $150\text{-}450 \times 10^9/\text{L}$ ).

## Instrumentos de registro y medición

### Sistema cuántico bioeléctrico

En este estudio, se utiliza un método alternativo consistente en el sistema cuántico bioeléctrico (Quantum QRS) método diseñado para cuantificar las frecuencias y desbalances biomagnéticos en los organismos. El espectro de energías es cuantificable en el cuerpo humano, y tiene su propia anatomía energética y por ello su propia escala energética de ondas electromagnéticas. El sensor que utiliza cuantifica los flujos magnéticos diminutos e imperceptibles fisiopatológicos propios de cada célula, que en esos momentos puede que presente o no cambios morfológicos reversibles o irreversibles a nivel de los tejidos hepáticos.

Los flujos magnéticos son recogidos por el magnetómetro conocido como SQUID para recoger los datos en el software que comparará el espectro del flujo del magnético corporal incluyendo funciones hepáticas. La base de datos ha sido añadida con los espectros electromagnéticos de diversos procesos patológicos, fisiológicos normales que se conocen y que pueden ocurrir en los organismo tanto sanos como en enfermo. En esta forma se lleva un control mensual de la mejoría de los cambios hepáticos, en una forma satisfactoria y no invasiva de los beneficios de los antioxidantes durante el periodo de un semestre.

### **El equipo puede medir más de 100 indicadores de frecuencia magnética para determinar**

- a. Calidad física
- b. Repercusiones de azúcar en sangre
- c. Respuesta ósea y densidad mineral ósea
- d. Sistema nervioso
- e. Cardiovascular y cerebrovascular
- f. Respuesta biliar y hepática
- g. Ginecología
- h. Toxinas
- i. Respuesta gastrointestinal
- j. Respuesta renal
- k. Función sexual masculina y femenina
- l. Función pancreática
- m. Respuesta reumatoide
- n. Valores de vitamina
- ñ. Valores de oligoelementos
- o. Metales pesados
- p. Aminoácidos

## Ultrasonografía

La **ecografía** (del griego «ἠχώ» ēkhō="eco", y «γραφία» grafía= «escribir»), también llamada **ultrasonografía** o **ecosonografía**, es un procedimiento de diagnóstico que emplea el ultrasonido para crear imágenes bidimensionales o tridimensionales. Un pequeño instrumento muy similar a un «micrófono» llamado transductor emite ondas de ultrasonidos. Estas ondas sonoras de alta frecuencia se transmiten hacia el área del cuerpo bajo estudio, y se recibe su eco. El transductor recoge el eco de las ondas sonoras y una computadora convierte este eco en una imagen que aparece en la pantalla.

## Tratamiento del grupo de estudio

Los controles se realizaron mensualmente, con el sistema quantum bioeléctrico, durante los cuales se les proporciona suplementos antioxidantes por un periodo exacto de 30 días durante 6 meses.

Tamaño de la dosis 2 cápsulas

Cantidad por dosis 2 cápsulas

Vitamina C 42.5 mg 71 % (Como ascorbato de calcio USP) Selenio (Como Selenometionina) 12.5 mcg 18 % Riboceína D-Ribosa-L-Cisteína 125 mg \* Fórmula exclusiva 580 mg \* Cordyceps, Curcumina, Resveratrol, Acido Alpha Lipoico, Extracto de Semilla de Uva, Quercetina, Extracto de Cardo Mariano (Silybum Marianum), Extracto de Brócoli, Extracto de Aloe, BioPerene. *Suplemento antioxidante patente N° US 20140348811A1*

## CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

### Resultados

Al finalizar el periodo de 6 meses de tratamiento se tomaron de nuevo análisis de laboratorio y ultrasonografía hepática con la finalidad de comprobar la ausencia de hígado graso. (Ver tabla N°1). Correlacionándolos con el sistema cuántico Bio-Eléctrico. Los 5 pacientes presentaron: IMC mayor de 29 clasificados como obesidad grado uno.

## 1. Paciente: PM005

- Paciente femenina 39 años manejada con terapia de metformina al inicio del tratamiento presenta los siguientes valores: IMC 30.2, obesidad central, perímetro abdominal de 95 cms, antecedentes de hipertransaminasemia crónica, confirmado en un periodo aproximado de 2 años; el primer año mostro Alanina amino transferasa (ALT) de 49 UI/L y el Aspartato amino transferasa (AST) de 33 UI/L.; un año después las enzimas presentan un incremento en ambas de 20 Unidades por lo cual la AST incrementó a 53 UI/L y la ALT a 79 UI/L. Relación AST/ALT :  $0.67 \leq 1$ .<sup>46</sup> Puntuación de fibrosis de EHNA mostrando una fibrosis indeterminada de -1.087. Para esta puntuación se utiliza los valores de AST, ALT, IMC, albumina de 40 g/L; glucosa de 79 mg/dl; plaquetas 280000. El sistema QRS: presentó al inicio 0.669 considerada como esteatosis 2+.
- RESULTADO POSTRATAMIENTO: La paciente se mantuvo con el IMC de 30.2 y perímetro abdominal de 96 cm; sin embargo, presentó incremento de ambas transaminasas ALT 99 UI/L y AST 56 UI/L. El monitoreo con el sistema cuántico bioeléctrico mostró disminución paulatina mensual; sin embargo, no normalizó. Sistema QRS: 0.55 considerada como esteatosis 1+.Adicionalmente también se realizó la Puntuación de fibrosis de EHNA mostrando una fibrosis indeterminada de -.2.095; albumina de 42 g/L; glucosa de 99 mg/dl; plaquetas 280000.IMC:30.2 (Tabla 4 ver anexo 1,2y3).
- La puntuación de fibrosis o Score de fibrosis de EHNA es una herramienta clínica útil para identificar pacientes con esteato hepatitis (ENHA) con una alta probabilidad de presentar fibrosis o Cirrosis. Un score menor de -1.455 excluye la probabilidad de fibrosis una puntuación entre -1.455 y 0.675 se considera indeterminada. Sin embargo una puntuación mayor de 0.675 se considera con alta probabilidad de fibrosis.<sup>40</sup>

## 2. Paciente: CA001

- Paciente femenina 33 años de IMC 29, y obesidad central, con perímetro abdominal de: 91cms. Los análisis de laboratorio muestra: hipertransaminasemia en forma persistente de: ALT: 65 UI/L, AST= 52 UI/L. Relacion AST/ALT:  $0.80 \leq 1$ .<sup>46</sup> Puntuación de fibrosis de EHNA: ausencia de fibrosis: F0= - 1.641. cuyos parámetros clínicos de laboratorio fueron: AST de 52 UI/L; ALT 65 UI/L; albumina de 41 g/L; glucosa de 87 mg/dl; plaquetas 153000.IMC:29. Ecografía hepática: esteatosis moderada. (Tabla N° 3) Sistema QRS evidenció hígado graso de 0.69.considerada esteatosis 2+.

- RESULTADO POS TRATAMIENTO: IMC: 28; Perímetro abdominal 80 cm; normalización de las transaminasas: ALT 33 UI/L; AST 23 UI/L. Ecografía Hepática: normal. (Ver Anexo 4). Sistema Quantum bio eléctrico: normalización de sus niveles de frecuencia diamagnética de HGNA. 0.35 (Tabla N° 4 Y ver anexo 3).

### 3. Paciente: JA003

- Paciente masculino de 35 años, IMC 31, obesidad central. Perímetro abdominal de 105 cms; hipertransaminasemia persistente de: ALT: 72 UI/L, AST= 65 UI/L. Relación AST/ALT  $0.80 \leq 1.46$  Puntuación de fibrosis de EHNA: ausencia de fibrosis: F0=- 2.649. albumina de 43 g/L; glucosa de 82 mg/dl; plaquetas 201000. IMC:31 Sistema QRS: 0.73 de frecuencias biomagnéticas, considerada como esteatosis 2+.
- RESULTADO POS TRATAMIENTO: normalización de las transaminasas en 5 meses: ALT: 33 UI/L; AST: 30 UI/L. IMC: 30 Perímetro abdominal: 89 cm. IMC 30.3. Sistema QRS: 0.33. Sin embargo normalizo en el 5° mes con 0.42 (Tabla N°4).

### 4. Paciente: PP002

- Paciente masculino de 45 años con IMC32 y obesidad central Perímetro abdominal 110 cms: Análisis de laboratorio mostró: hipertransaminasemia persistente con: ALT: 76 UI/L, AST= 66 UI/. Relación AST/ALT:  $0.86 \leq 1.46$  Puntuación de fibrosis de EHNA puntuación indeterminada: F0:-1.012, albumina de 40 g/L; glucosa de 96 mg/dl; plaquetas 197000. Ecografía hepática: esteatosis moderada. Sistema QRS: 0.72 considerada esteatosis 3+
- RESULTADO POS TRATAMIENTO: IMC 31, perímetro abdominal de 97 cm, normalización de las transaminasas: ALT: 33 UI/L; AST: 28 UI/L. Ecografía Hepática: esteatosis leve difusa. Sistema QRS.0.33 normalización al 5° mes de tratamiento.
- ULTRASONOGRAFÍA HEPÁTICA

## 5. Paciente VH004

- Paciente femenina 54 años IMC 30, obesidad central, perímetro abdominal: 95 cm; hipertransaminasemia de: ALT: 65 UI/L, AST= 57 UI/; relación AST/ALT:  $0.87 \leq 1$ . 46 Puntuación de fibrosis de EHNA: F1=-1.927. ausencia de fibrosis; albumina 41 mg/dl, glucosa 106 mg/dl, plaquetas 167000. Ecografía: hepática: esteatosis moderada (Tabla N° 4) sistema QRS: 0.71 considerada esteatosis 3+.
- RESULTADO POS TRATAMIENTO: IMC 30; perímetro abdominal 85 cm. normalización de las transaminasas: ALT: 31 UI/L; AST: 29 UI/L. Ecografía Hepática: normal. (Tabla N° 4) Sistema QRS: 0.34 normalización en el 6° mes.
- ULTRASONOGRAFÍA HEPÁTICA

**Tabla 4. Esteatosis hepática. Sistema Cuántico Bioeléctrico (QRS) medición mensual durante 6 meses.**

Código/paciente	Rango normal	1° (inicial)	2°	3°	4°	5°	6° (final)
CA001	0.10 - 0.42	0.69	0.67	0.61	0.53	0.44	0.35
PP002	0.10 - 0.42	0.72	0.69	0.61	0.53	0.41	0.39
JA003	0.10 - 0.42	0.73	0.71	0.65	0.51	0.42	0.33
VH004	0.10 - 0.42	0.71	0.71	0.63	0.57	0.43	0.34
PM005	0.10 - 0.42	0.669	0.652	0.6	0.589	0.557	0.555

### Análisis y discusión

Nuestro organismo está en permanente equilibrio de su estado redox, necesitando la mayor cantidad de antioxidantes posibles, obtenidos generalmente con la dieta contrarrestando las moléculas pro oxidante. El organismo humano posee sistema antioxidantes no enzimático y enzimáticos entre los primeros se tienen: el glutatión, ácido lipoico, las ubiquinonas, bioflavonoides, vitamina E, C, B, coenzima Q, N-acetil cisteína, resveratrol, selenio ect.<sup>33,34</sup> La dieta hipercalórica es un factor importante en la producción de EROS que promueve la enfermedad hepática grasa no alcohólica, una de las causas más comunes de enfermedad hepática crónica en todo el mundo.<sup>13, 14,15</sup>

Normalmente los ácidos grasos (AGs) son esenciales para el metabolismo hepático; sin embargo, en patologías como la obesidad, se altera el metabolismo intermediario hepático debido a la gran afluencia de hidratos de carbono y lípidos.

Los elevados niveles de insulina (hiperinsulinemia) no son capaces de suprimir el flujo de AGs el cual implica resistencia periférica de la insulina. El incremento del flujo de AGs circulantes es un factor importante en la patogénesis de HGNA. Tanto la hiperglucemia como la hiperinsulinemia favorecen la síntesis de la formación de triacilgliceridos TAGS inhibiendo al  $\beta$ - oxidación de AG lo cual finaliza con la formación de TAGs los cuales son depositados en el hepatocito<sup>15, 16</sup>. Sin embargo, el hígado tiene una capacidad limitada para la acumulación de TAGs el cual favorece a la muerte celular debido a los depósitos de lípidos.

Estudios experimentales indican que el exceso de AGs condiciona altas tasas de  $\beta$ -oxidación con producción de EROS especies reactivas de oxígeno ( $O_2$ - radical superóxido y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) a nivel de la cadena respiratoria de la mitocondria asociada a la inducción de necrosis celular. A nivel hepático los pacientes obesos presentan:

1. Disminución de antioxidantes (menor actividad de superóxido dismutasa y contenido de glutatión).
2. Aumento en la actividad pro-oxidante (mayor lipo peroxidacion, contenido de hidroperóxido y oxidación de proteínas).
3. Activación de células de Kupffer (mayor producción del radical superóxido y tasa lipo peroxidativa) que implica fibrogénesis.
4. Disminución de la capacidad antioxidante del plasma<sup>16, 17</sup>.

Actualmente el tratamiento de HGNA se reduce a pérdida paulatina de peso, control de la glicemia y abstinencia alcohólica. No obstante, estudios actuales han demostrado beneficios de ciertas sustancias antioxidantes como el probucol, que disminuye a dosis bajas los niveles de transaminasas en pacientes con EHNA.<sup>6</sup> Además, estudios recientes han demostrado que en el EHNA existe activación e hiperplasia de células de Kupffer y células estrelladas las cuales permiten la expresión de genes fibrogénicos, proceso que puede ser inhibido por la  $\alpha$ -tocoferol.

En nuestro estudio se observó que en pacientes con obesidad grado I con índice de masa corporal mayor de 29, presentaban esteatosis hepática evidenciada,

por exámenes de laboratorio, ultrasonográfica y el sistema QRS sistema cuántico bioeléctrico, los cuales normalizaron en un periodo de 6 meses a excepción de una de los pacientes (PM005), la cual presentaba el score de fibrosis EHNA: fibrosis indeterminada -1.068. Los cuatro pacientes restantes presentaron un score de fibrosis EHNA negativo. Los cuales implicaban presencia de esteatosis simple, con menor estrés oxidativo, ausencia de necrosis y de hepatitis crónica<sup>17</sup>.

La esteatosis simple es la etapa más precoz y prevalente y se considera que sensibiliza al hígado de agentes injuriantes nocivas, promoviendo la progresión de la enfermedad hacia esteatohepatitis y fibrosis<sup>17</sup>.

En la paciente (PM005) la terapia de antioxidantes disminuyó, el grado de esteatosis sin normalización debido posiblemente a un mayor grado de severidad, presencia esteatohepatitis, y a las características dietarias. Sin embargo, es evidente la mejoría alcanzada durante los 6 meses de terapia. El estrés oxidativo pudo ser la causa y progresión de la enfermedad dado que los EROs pueden dañar en forma directa alterando biomoléculas esenciales, con la siguiente pérdida de su función o bien indirectamente al activar las células de Kupffer y factores de transcripción redox-sensibles (NF- $\kappa$ B, AP-1) que su vez incrementan la síntesis de mediadores citotóxicos y fibrogénicos<sup>18</sup>.

En nuestro estudio los pacientes obesos con esteatosis simple y tratados con antioxidantes por 6 meses, normalizaron su metabolismo aeróbico hepático, es decir, lograron una producción basal de especies reactivas de oxígeno (EROs) que fueron utilizados en proporción por los mecanismos antioxidantes.

Existe evidencia que sugiere la participación del estrés oxidativo crónico en la progresión del HGNA hacia esteatohepatitis y fibrosis hepática. En estos pacientes se ha demostrado un aumento de contenido de citocromo P450 y marcadores de peroxidación de lípidos<sup>19,20</sup>. El aumento intracelular de ácidos grasos es por sí mismo un factor que induce la actividad del citocromo P450, 2E-1 y P450 4 A 12, que genera EROs con potencial cito tóxico. Los productos de esta oxidación son *4-hidroxinonenal (4HNE)* y el *malondialdehído (MDA)* son muy tóxicos produciendo daño asociado con la interleucina 8 (IL-8) estimulando la quimiotaxis de neutrofilos que favorece la producción del factor de crecimiento beta (TFG- $\beta$ ), el cual transforma e induce las células estrelladas (almacenadoras de vitamina A) a un estado mio-fibroblástico produciendo fibrosis. El stress oxidativo inducen; además, una depleción de factores protectores intracelulares como el glutatión, empeorando el daño a nivel del hepatocito<sup>19,20</sup>.

Finalmente en este estudio se observó que 2 de los 5 pacientes normalizaron sus enzimas ALT como el monitoreo con el sistema cuantun QRS (PP002 y JA003), durante en quinto mes de tratamiento (Ver tabla N°1) dos de ellos normalizaron en el sexto mes. (CA001 VH004) a excepción de 1 caso (PM005) el cual no normalizo durante el tratamiento, aunque disminuyó su esteatosis presentaba una puntuación de fibrosis ENHA (Fibrosis indeterminada-1.068) que indicaba mayor severidad del estadio.

## Conclusiones

1. Al finalizar la terapia de antioxidantes se observa en los pacientes una disminución de los parámetros clínicos, ultrasonograficos y del sistema quantum QRS de esteatosis hepática; pudiéndose relacionar que al inicio existió desbalance entre la generación de EROs y los sistemas de defensa antioxidantes a nivel hepatico, normalizando su estado redox en 4 pacientes de los 5, durante el periodo de este estudio.
2. En pacientes con esteatosis de mayor severidad, asociada a fibrosis y necrosis, (esteatohepatitis) requiere posiblemente de mayor tiempo de tratamiento con antioxidantes con riesgo elevado, de no llegar a su estado normal debido a focos de necrosis irreversibles. Sin embargo, impedirá que pase a una etapa de mayor grado (ver tabla 2) .
3. El sistema cuántico bioeléctrico es un método comparativo que presentó correlación satisfactoria con el score o puntaje de EHNA que incluye análisis de laboratorio y evidencia clínica de obesidad (IMC) y cambios en la ultrasonografía hepática.
4. Probablemente el tratamiento de pacientes que presenta hígado graso no alcohólica (HGNA) con antioxidantes es efectivo, siempre y cuando se prolongue por un periodo mínimo de 6 meses.
5. Posiblemente la terapia antioxidante debe de incluir un número importante de compuestos que permitan elevar los niveles deficientes de antioxidantes en cada paciente; en especial, aquellos que favorezcan la síntesis endógena de glutatión, debido a que existe suficiente evidencia científica que avala su función como hepatoprotector y esta descrita su sinergia con el ácido alfa lipoico<sup>36,42</sup> .

## FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS

1. Organización mundial de la salud (OMS) Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N° 311 enero 2015. [www.who.int/obesidad](http://www.who.int/obesidad) sobrepeso.
2. Alberto Videla L, Obregón AM, Pettinelli P. Patología de Hígado Graso no-alcohólico (HGNA) asociada a obesidad: mecanismos patogénicos. *Medwave* 2011 Jul;11(07):e5068 doi: 10.5867/medwave.2011.07.5068
3. Tilh H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *New Engl J Med* 2000; 343: 1467-76.
4. Rodrigo A. Carrasco Loza. Rodrigo. L. Castillo P. Patricio. A. Huerta B. Lilian Thieleman, MD. La enfermedad de hígado graso no alcohólica y su asociación con obesidad y estrés oxidativo hepático. *MEDUNAB* 2013; 6(16):15-20]
5. López A L. Fernando C, Zelmira Lazarova, Bañuelos RV Sánchez SH. Antioxidantes, un paradigma en el tratamiento de Enfermedades. *Revista ANACEM* .Vol.6 N 1 (2012) [revista en internet] 15 de marzo 2012 [acceso 13 de marzo 2014]. [Revista.anacem.cl/web/wp-content/uploads/2012](http://Revista.anacem.cl/web/wp-content/uploads/2012)
6. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Hormazdi M, Naserimoghadam S, Mikeli J, Farahvash MJ, Ansari R, Sotoudehmanesh, Khatibian M. Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: an open-labeled study. *J Clin Gastroenterol* 2003 Mar; 36 (3):266-8.
7. Phung N, Farrell GC, Robertson, G, George L. Vitamin E but not Glutathione precursors inhibits hepatic fibrosis in experimental, NASH exhibiting oxidative stress and mitochondrial abnormalities. *Hepatology* 2001; 34:36
8. Stanner SA, Hughes J, Kelly CN, Buttriss J (2004) A review of the epidemiological evidence for the antioxidant hypothesis. *Public Health Nutr* 7 (3):407-22.
9. Shenkin A (2006) The key of micronutrients. *Clin Nutr* 25 (1):1-13
10. G Woodside J, McCall D, McGartland C, Young I (2005) use. *Proc Nut Soc* 64(4):543-53
11. Poniachik J. Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica. *Gastrolatinoam* 2002; 13:-12,55-8.
12. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalencia y factores de riesgo de enfermedad del hígado graso no

- alcohólico: la nutrición Dionysos y el estudio del hígado. *Hepatología*. 2005; 42: 44-52
13. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Núremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. La prevalencia de la esteatosis hepática en una población urbana en los Estados Unidos: el impacto de la etnicidad. *Hepatología*. 2004; 40: 1387-95
  14. Ventilador J, Zhu J, Li X, Chen L, Li L, Dai M, Li F, Chen S. Prevalencia y factores de riesgo de hígado graso en una población general de Shanghái, China. *J Hepatol*. 2005; 43: 508-14.
  15. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalencia de hígado graso en una población general de Okinawa, Japón. *Japónés J Med*. 1988; 27: 142-9.
  16. Videla LA, Obregón A, Pettinelli P. Patología de hígado graso no-alcohólico (HGNA) asociada a obesidad : mecanismos patogénicos. *Medwave* 2011 Jul;11 (07):e5068 doi: 10.5867/ medwave 2011 07.5068
  17. Carrasco Loza R A, Castillo Peñaloza L, Huerta Bastamente PA, Thielemann MD. La enfermedad de hígado graso no alcohólica y su asociación con obesidad y estrés oxidativo hepático. *MEDUNAB* .Facultad de medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile.
  18. Sarrasague M, Barrado D, Zubillaga M, Hager A, De Paoli T, Boccio J. Conceptos actuales del metabolismo del glutatión .*Acta Bioquim Clin Latinoam* 2006; 40 (1):45-51.
  19. Chang Y, KC, Huang KF, Hou CW, Cheng FY, Liao JW, Chen YS, Effect of cordiceps *Militaris* supplementation on sperm production , sperm motility and hormones in Sprague-Dawley rats. *Am J Chin Med*, 2008.
  20. Sharma OP, (1976) Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochem Pharmacol* ,25: 1811-1812.
  21. Todas S. (1985) Natural antioxidants IR Antioxidative components isolated from rhizome of *Curcuma Longa* L. *Chem Pharm Bull*, 33:1725-1728.
  22. Kaul S, Krishnakantha TP (1997) Influence of retinol deficiency an curcumin/turmeric feeding on tissue microsomal membrane lipid per oxidation and fatty acids in rats. *Mol Cell Bioquim*;175(1-2): 4348
  23. Began G, Sudharshan E, Appu –Rao AG (1998) Inhibition of lipoxygenase 1 by phosphatidylcoline micelles-bound curcumin .*Lipids* 33 ( 12) : 1223-1228.

24. Venkatesan N. (1998). Curcumin attenuation of acute adriamycin myocardial toxicity in rats. *Br J Pharmacol*, 124:425-427.
25. Osawa T, Sugiyama Y, Inayoshi M, Kawakishi S (1995) Antioxidative activity of tetrahydrocurcuminoids. *Biosci Biotechnol Biochem*, 59(9):1609-1612.
26. Zhao BL, Li XJ, He RG, Cheng SJ, Xin WJ, (1989) Scavenging effects of extracts of green tea and natural antioxidants on active oxygen radicals. *Cell Biophys*, 14: 175-185.
27. Priyadarsini KI. (1997) .Free radical reactions of curcumin in membrane models. *Free Radic Biol Med*, 23(6):838-843.
28. Reddy AC, Lockesh BR (1991b) Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formations of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron. *MOLL Cell Biochem*, 137:1-8.
29. Unnikrishnan MK, Rao MNA. (1992), Curcumin inhibits nitrite-induced methemoglobin formation. *FEBS Lett*. 301:195-196.
30. Unnikrishnan MK, Rao MNA. (1995), Curcumin inhibits nitrogen dioxide oxidation of hemoglobin. *Mol Cell Biochem*, 146:35-37
31. Constant J. Alcohol, ischemic heart disease, and French paradox. *Clin Cardiol* 1997; 20(5):4020-4
32. Hidalgo ME, López M A, Fernández E, Cabrera E, Goecke H, Ruz J .Efecto antioxidante de un extracto de semilla de uva en pacientes diabéticos tipo 2. *Revista de fitoterapia* 2006; 6(2):137-142
33. Schwartz K, Foltz CM. Selenium is an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Amer Chem Soc*. 1957; 79: 3292-3293.
34. Flohé L. The glutathione peroxidase reaction: molecular basis of the antioxidant function of selenium in mammals. *Curr Top Cell Regul*. 1985; 27:473-478.
35. Shibata Y, Morita M, Fuwa K. Selenium and arsenic in biology: Their chemical forms and biological functions. *Adv Biophys*. 1992; 28:31-80.
36. Durand M, Mach N. El ácido alfa lipoico y su poder antioxidante frente al cáncer y las patologías de sensibilización central. *Universitat Oberta de Catalunya (UOC)*. Barcelona. España. *Nutr Hosp*. 2013; 28(4):1031-1038 ISSN 0212-1611

37. Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C. Cardo mariano para la hepatopatía alcohólica y/o la hepatitis viral B o C (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
38. Broccoli sprouts: An exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. Proc Natl Acad Sci U S A. Sep 16, 1997; 94(19): 10367–10372
39. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. Dig Liver Dis. 2006; 38 :485–9
40. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 1999 ;30:1356-62
41. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. evaluación no invasiva de hígado graso no alcohólico. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10: 666-675.
42. E. Cisneros Prego La glutatión reductasa y su importancia biomédica Rev Cubana Invest Bioméd v.14 n.1 Ciudad de la Habana ene.-dic. 1995
43. Martínez Sarrasague M, Barrado D, Zubillaga m, Hager A, De Paoli T, Boccio J. Conceptos actuales del metabolismo del glutatión Utilización de los isótopos estables para la evaluación de su homeostasis Acta bioquím. clín. latinoam. v.40 n.1 La Plata ene./mar. 2006 versión On-line ISSN 1851-6114
44. Csendes P, Paulinelli P, Busel D M, Venturelli v, Rodríguez 5. Hígado graso: Ultrasonido correlación anatomopatológica. Revista Chilena de radiología Vo.10. N°2 .Año 2004; 51-52.
45. Brasier AR (2006) The NF-Kb Regulatory network. Cardiovasc. Toxicol. 6(2) :111-30
46. J.R. Foruny Olcina, A. Albillos Martínez Actitud diagnóstica ante una hipertransaminasemia. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid. España JANO 6-12 Octubre 2006. N.º 1.622. [www.doyma.es/jano](http://www.doyma.es/jano)
47. Marceau P, Biron S, Hould ES, et al. Liver Pathology and the metabolic síndrome X in severe obesity. J Clin Endocrinol Metab 1999 ;84:15113-7.17

48. Nakao K, Nakata K, Ohtsubo N, et al. Association between nonalcoholic fatty liver, markers of obesity, and serum leptin level in young adults. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1796-801.
49. Matteoni CA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-9.
50. Angulo P, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-
51. Bacon BR, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103-9.
52. Lizardi Cervera J, Motola Kuba D, Guevara González, L. La obesidad y su asociación con el desarrollo de cirrosis criptogénica y Hepatocarcinoma. *Gac Méd Méx* Vol.140, Suplemento No. 2, 2004.
53. Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med. Clin. Barc.* 2000; 115: 587-597) Nº 15.
54. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Jordi Salas-Salvadó, Miguel A. Rubio, Monserrat Barbany, Basilio Moreno y Grupo Colaborativo de la SEEDO. *Med Clin (Barc)* 2007; 128 (5): 184-19
55. R. Foruny Olcina, A. Albillos Martínez Actitud diagnóstica ante una hipertransaminasemia. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid. España JANO 6-12 Octubre 2006. N.º 1.622. [www.doyma.es/jano](http://www.doyma.es/jano)
56. González, Pérez B, Salas Flores R, Esteatosis hepática en niños obesos *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2008;16(2):74-82
57. Venereo Gutiérrez Daño oxidativo radicales libres y antioxidantes .*Rev. cubana med.Milit* 2002;31(2):126-33 .Instituto superior de medicina militar. Dr Luis Díaz Soto.
58. Carrillo Espera, R. Muciño Bermejob .Conceptos actuales de hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. Vol. 54, N.º 3. Mayo-Junio 2011.