

11227

32



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL MEDICA SUR

PREVALENCIA DE HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO Y
SINDROME METABOLICO EN SUJETOS QUE ACUDEN A
VALORACION INTEGRAL A UNA UNIDAD DE
DIAGNOSTICO CLINICO

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA
PRESENTA:
DRA. IVONNE KARINA BECERRA LAPARRA

Medica Sur

TUTOR. DR. JAVIER LIZARDI CERVERA

MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



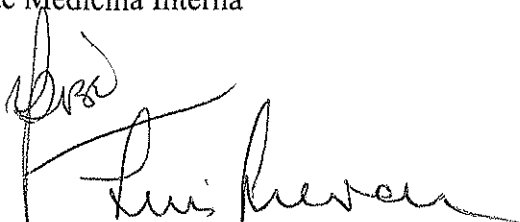
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

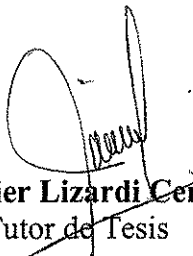
Dr. Misael Uribe Esquivel
Profesor Titular del curso de
Especialización de Medicina Interna



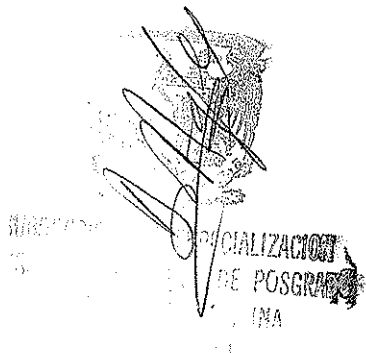
Dr. Luis Guevara González
Director de Enseñanza
Fundación Clínica Médica Sur



Dr. Javier Lizardi Cervera
Profesor Adjunto del curso de
Especialización de Medicina Interna
Subdirector de Enseñanza
Fundación Clínica Médica Sur



Dr. Javier Lizardi Cervera
Tutor de Tesis



RECEPCION
5
SPECIALIZACION
DE POSGRADO
MEDICINA
INA

ÍNDICE GENERAL

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 3 |
| 1.1 Prevalencia | 4 |
| 1.2 Manifestaciones Clínicas | 5 |
| 1.3 Pruebas de Laboratorio | 5 |
| 1.4 Estudios de Imagen | 7 |
| 1.5 Hallazgos Histológicos | 8 |
| 1.6 Fisiopatología | 9 |
| 1.7 Historia Natural | 14 |
| 1.8 Diagnóstico | 15 |
| 1.9 Tratamiento | 16 |
| | |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 22 |
| | |
| 3. JUSTIFICACIÓN | 23 |
| | |
| 4. HIPÓTESIS | 24 |
| | |
| 5. OBJETIVOS | 25 |
| 5.1 Objetivo general | 25 |
| 5.2 Objetivos específicos | 25 |
| | |
| 6. MATERIAL Y MÉTODOS | 26 |
| 6.1 Criterios de inclusión | 26 |
| 6.2 Criterios de exclusión | 27 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

| | |
|---|-----------|
| 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 29 |
| 8.RESULTADOS | 30 |
| 8.1 Variables demográficas | 30 |
| 8.2 Enfermedades y factores asociados | 30 |
| 8.3 Variables Bioquímicas | 31 |
| 9. DISCUSIÓN | 33 |
| 10. CONCLUSIONES | 38 |
| 11. RECOMENDACIONES | 39 |
| 12. BIBLIOGRAFÍA | 40 |

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| 1. Causas de Hígado Graso No-alcohólico (HGNA) | 4 |
| 2. Características de los pacientes con HGNA | 6 |
| 3. Graduación e estadiage de lesiones histopatológicas de HGNA | 9 |
| 4. Medicamentos evaluados en el tratamiento de HGNA | 19 |
| 5. Identificación clínica del Síndrome Metabólico | 21 |
| 6. Distribución por grupos de edad | 43 |
| 7. Promedio de edad, peso, talla e IMC en pacientes con HGNA | 44 |
| 8. Prevalencia de DM, HAS, Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en pacientes con HGNA | 44 |
| 9. Promedio de los niveles del perfil de lípidos y pruebas de función hepática en pacientes con HGNA | 45 |
| 10. Prevalencia de hipertransaminacemia, hepatomegalia, sobrepeso y obesidad en pacientes con HGNA | 45 |
| 11. Prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con HGNA | 46 |
| 12. Prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con HGNA ... | 46 |

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE DE GRAFICOS

| | |
|---|----|
| Grafico 1. Distribución por edad de pacientes con HGNA | 43 |
| Grafico 2. Prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con HGNA de acuerdo al sexo | 47 |
| Grafico 3. Prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con HGNA | 47 |

INDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 A Esteatosis e infiltrado inflamatorio | 8 |
| Figura 1 B Fibrosis | 8 |
| Figura 2 Fisiopatología | 10 |
| Figura 3. Fisiopatología | 11 |
| Figura 4. Fisiopatología | 12 |
| Figura 5. Hepatocito esteatósico | 13 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. INTRODUCCIÓN

El primer término utilizado para esteatohepatitis no-alcohólica (EHNA) fue introducido por el Dr. Ludwig y colaboradores en 1980¹, el síndrome original describía predominantemente personas obesas, mujeres diabéticas, quienes negaban consumo de alcohol, pero en quienes el análisis histológico era consistente con hepatitis alcohólica. Este análisis revelaba fibrosis, grasa macrovesicular, necrosis focal mezclada con infiltrado inflamatorio y cuerpos hialinos de Mallory. Sin embargo es importante enfatizar que la EHNA debe ser considerada solo uno de los tipos del gran espectro del Hígado Graso no-Alcohólico (HGNA).

El HGNA es una condición ampliamente reconocida que puede progresar a un estadio final de enfermedad hepática; el enfoque patológico muestra lesión hepática inducida por alcohol, pero esto ocurre en pacientes quienes no han consumido alcohol. Se han usado una gran variedad de términos para describir esta entidad, incluyendo hepatitis grasa, enfermedad no alcohólica de Laënnec, hepatitis diabética, enfermedad hepática similar a la inducida por alcohol y esteatohepatitis no-alcohólica. Sin embargo el Hígado Graso no-Alcohólico ha sido el término preferido y se refiere a un amplio espectro de daño hepático, desde una simple esteatosis hasta esteatohepatitis, fibrosis avanzada, y cirrosis.

El HGNA debe ser diferenciado de esteatosis con o sin hepatitis resultado de causas secundarias, ya que estas condiciones tienen diferente patogénesis y evolución (Tabla 1)^{2,3}

Tabla 1. Causas de Hígado Graso

| Nutricionales | Medicamentos | Metabólicos o genéticos | Otras |
|--------------------------|-----------------------|---------------------------------|--|
| Desnutrición | Glucocorticoides | Lipodistrofia | Enfermedad inflamatoria intestinal |
| Estarvación | Estrógenos sintéticos | Disbetalipoproteinemia | Diverticulosis de ID con sobrecrecimiento bacteriano |
| NPT | Aspirina | Weber-Christian | Infección por VIH |
| Baja de rápida de peso | Calcio antagonistas | Enfermedad de Wolman | Hepatotoxinas ambientales |
| Cirugía GI para obesidad | Amiodarona | Hígado graso agudo del embarazo | Fosforo |
| | Tamoxifen | | Petroquímicos |
| | Tetraciclinas | | Solventes Orgánicos |
| | Metrotexate | | Toxinas de <i>Bacillus cereus</i> |
| | Acido valproico | | Derivación bilio-pancreatica |
| | Cocaína | | Resección de ID |
| | Diltiazem/nifedipina | | |
| | Zidovudine | | |
| | Didanosine | | |
| | Fialuridine | | |

NPT Nutrición Parenteral Total, ID Intestino Delgado, GI Gastrointestinal

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1.1 Prevalencia

El hígado graso no alcohólico es un problema muy común y ha sido reportado en todos los continentes, excepto en la Antártida⁴. La verdadera prevalencia no ha sido establecida; sin embargo, en estudios de población general, la detección con ultrasonido⁵ o tomografía computada sugieren una prevalencia del 16% y 23%, aunque estos estudios no pueden diferenciar entre los diferentes grados histológicos del HGNA. La prevalencia aumenta a 57.5% - 74% en personas obesas⁶; el HGNA afecta al 2.6% de niños y 22.5%-52.8% de niños obesos. El hígado graso no alcohólico es la causa más común de anomalía en pruebas de función hepática (PFH) en adultos en Estados Unidos

(EU)⁷. La Diabetes Mellitus (DM) afecta al 7.8% de la población adulta de EU, en quienes aproximadamente el 50% (rango de 21 a 78%) tienen hígado grado no alcohólico.

1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La edad de presentación varía entre 47 y 53 años; los casos ocurren más comúnmente en mujeres (65%-83%), y existe una alta prevalencia en obesos (39-53%) y DM tipo 2 (21%-55%); la presencia de hiperlipidemia es más variable. Las características demográficas de varias publicaciones se demuestran en la tabla 3.⁹

La mayoría de los pacientes con hígado graso no alcohólico no presentan síntomas o signos de enfermedad hepática en el momento del diagnóstico (77%), aunque algunos pacientes refieren fatiga o malestar general, plenitud o molestia en cuadrante superior derecho abdominal. La hepatomegalia es el único hallazgo físico en algunos pacientes. La acantosis nigricans puede ser encontrada en niños con HGNA. Hallazgos de hepatopatía crónica y trombocitopenia sugieren que esta presente una enfermedad avanzada con cirrosis; Una alta proporción de pacientes con cirrosis criptogénica comparten muchos de los hallazgos clínicos y demográficos de los pacientes con HGNA, sugiriendo que su cirrosis criptogénica es en realidad un HGNA no reconocido⁸.

1.3 PRUEBAS DE LABORATORIO

La anormalidad más frecuente y comúnmente la única en las pruebas de función hepática es la elevación de 2 a 3 veces en la alanina aminotransferasa

(ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La relación AST/ALT es <1 , lo cual nos puede ayudar a distinguir entre HGNA y enfermedad hepática relacionada con alcohol.

Cuando la relación AST/ALT es >1 en HGNA, esto sugiere un estadio fibrotico avanzado de la enfermedad¹⁰. La fosfatasa alcalina, gama-glutamilttransferasa son normales en la mayoría de los pacientes, se llegan a elevar 2-3 veces, sin embargo esta elevación es menor a la presentada en hepatitis alcoholica. Otras anormalidades incluyen hipoalbuminemia, tiempo de protrombina prolongado e hiperbilirrubinemia, las cuales pueden ser encontradas en HGNA en estadio cirrótico; Se ha demostrado elevación de ferritina sérica en la mitad de los pacientes^{4,11} y un aumento en la saturación de transferrina en 6-11% de pacientes; el índice de hierro hepático y el nivel de hierro hepático se encuentran dentro de rangos normales. Se ha sugerido que el gene para hemocromatosis en heterocigotos (HFE) puede estar aumentado y que la sobrecarga de hierro hepático puede estar asociada con una enfermedad hepática más severa.

Tabla 2. *Características de los pacientes*

| Autor | n | Edad (años) | Femeninos (%) | Diabetes (%) | Obesidad (%) | Hiperlipidemia (%) |
|----------------|-----|-------------|---------------|--------------|--------------|--------------------|
| Ludwig (1980) | 20 | 54 | 65 | 25 | 90 | 67 |
| Diehl (1988) | 39 | 52 | 81 | 55 | 71 | - |
| Lee (1989) | 49 | 53 | 78 | 51 | 69 | 4 |
| Powell (1990) | 42 | 49 | 83 | 36 | 93 | 81 |
| Bacon (1994) | 33 | 47 | 42 | 21 | 39 | 21 |
| Matteoni(1999) | 132 | 53 | 53 | 33 | 70 | 92 |
| Angulo (1999) | 144 | 51 | 67 | 28 | 60 | 27 |

1.4 ESTUDIOS DE IMÁGEN

No existe ningún método no invasivo para el diagnóstico de HGNA, sin embargo la presencia de un desorden graso difuso hepático puede ser diagnosticado en muchos casos usando diferentes estudios de imagen. El ultrasonido (US), la tomografía computada (TC) y la imagen de resonancia magnética (IRM) han sido utilizadas en el diagnóstico de hígado graso. El US tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93% en la detección de esteatosis y una sensibilidad de 77% y especificidad de 89%, en la detección de fibrosis¹². Existen cuatro hallazgos sonográficos de cambios grasos difusos en el hígado: (1) una ecotextura hiperecoica difusa (hígado brillante), (2) aumento en la ecotextura comparada con los riñones, (3) borramiento vascular y (4) atenuación profunda. En un pequeño estudio retrospectivo, la combinación de estos parámetros en HGNA reconocido (definido histológicamente por la presencia de grasa en >30% de cada lóbulo) tuvo una sensibilidad de 83% y especificidad de 100%.¹³

La infiltración grasa del hígado produce hipodensidad hepática en la TC; en hígado graso la atenuación hepática es menor que la de los vasos sanguíneos, dando una apariencia de reforzamiento con medio de contraste en TC sin medio de contraste. La IRM es poco útil en el diagnóstico de hígado graso.

No se han encontrado diferencias entre HGNA y esteatohepatitis no-alcohólica con ninguna modalidad radiológica, ni tampoco se ha podido detectar la presencia

de cuerpos hialinos de Mallory o fibrosis, los cuales son muy importantes para el diagnóstico de EHNA y para establecer el pronóstico de pacientes con HGNA¹⁵.

1.5 HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

El HGNA es histológicamente indistinguible del daño hepático resultado del abuso de alcohol. Los hallazgos en la biopsia hepática incluyen esteatosis, infiltración inflamatoria mixta, hepatocitos globosos y necrosis, núcleo glicógeno, cuerpos hialinos de Mallory y fibrosis (Fig 1). La presencia de estos hallazgos sólo o en combinación forman parte del amplio espectro del HGNA. El hallazgo de fibrosis en HGNA sugiere una lesión hepática más avanzada y severa y algún grado de fibrosis es encontrada en el 66% de los pacientes al momento del diagnóstico, fibrosis severa en 25% y cirrosis bien establecida en 14%. La combinación de esteatosis, infiltración por células mononucleares o

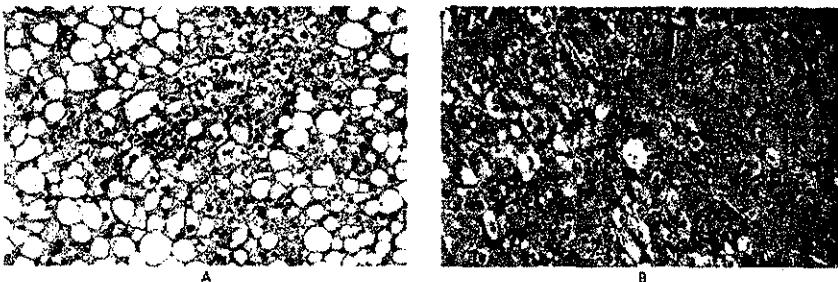


Fig 1 .A. Muestra esteatosis e infiltrado inflamatorio, cuerpos hialinos de Mallory y hepatocitos globosos. B: muestra fibrosis perivenular así como perisinusoidal y pericelular en la zona 3.

polimorfonucleares (o ambos), hepatocitos globosos y necrosis es conocido como esteatohepatitis no alcohólica. La severidad de la esteatosis puede ser graduada en base a la extensión del involucro del parenquima. Se ha propuesto un nuevo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

sistema para unificar las lesiones de esteatosis y necroinflamación en "grados" y a los tipos de fibrosis en "estadios"¹⁶. Tabla 3³.

| Tabla 3. Graduación y estadiage de lesiones histopatológicas de HGNA |
|--|
| <p>Grados para esteatosis Grado 1: < 33% de hepatocitos afectados Grado 2: 33%-66% de hepatocitos afectados Grado 3: > 66% de hepatocitos afectados</p> |
| <p>Grados para esteatohepatitis Grado 1, Leve Esteatosis: predominantemente macrovesicular, involucrando + de 66% de lóbulo Ballooning: ocasionalmente observada; zona 3 Inflamación lobular: inflamación aguda leve (PMN) y ocasionalmente inflamación crónica (MN) Inflamación portal: ausente o leve Grado 2, Moderada Esteatosis: cualquier grado; usualmente mixta macro y microvesicular Ballooning: obvia y presente en la zona 3 Inflamación lobular: se observan PMN en asociación con hepatocitos globosos; fibrosis pericelular, se puede observar inflamación leve crónica Inflamación portal: leve a moderada Grado 3, Severa Esteatosis: involucro típico > 66% de lóbulos (pancinar); comúnmente esteatosis mixta Ballooning: predominantemente en zona 3; marcada Inflamación lobular: inflamación aguda y crónica; Los PMN pueden estar concentrados en la Zona 3 y areas de fibrosis perisinusoidal y ballooning. Inflamación portal: leve a moderada</p> |
| <p>Estadios para fibrosis Estadio 1: Zona 3 fibrosis pericelular, perivenular o perisinusoidal; focal o extensa Estadio 2: Como el anterior con fibrosis periportal extensa o focal Estadio 3: Fibrosis de refuerzo focal o extensa Estadio 4: Cirrosis</p> |

1.6 FISIOPATOLOGÍA

Todavía no es entendido porque una simple esteatosis puede desarrollar en algunos pacientes esteatohepatitis y en otras enfermedad progresiva; algunas diferencias en la distribución de la grasa corporal o sistemas antioxidantes han sido propuestos y en el contexto de la predisposición genética puede ser la explicación.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Una retención de lípidos dentro de los hepatocitos, la mayoría en forma de triglicéridos, es un prerrequisito para el desarrollo de HGNA. No es bien conocida la anomalía metabólica primaria que provoca la acumulación de lípidos, pero puede consistir en una alteración en la captura, síntesis, degradación o secreción en el metabolismo de lípidos hepáticos resultado de una resistencia a la insulina, fig 2.

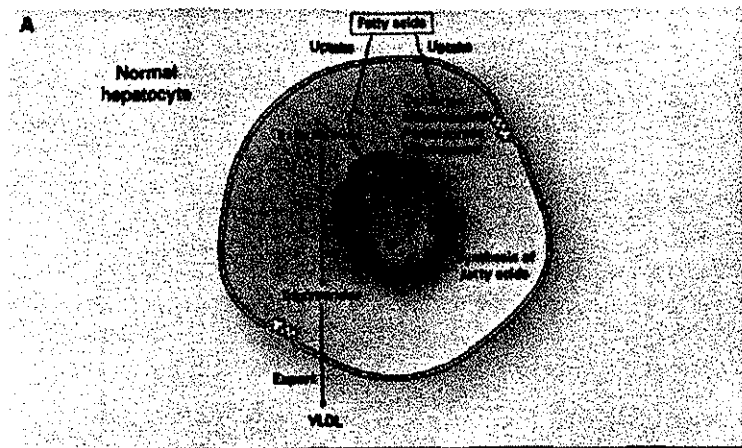


Figura 2

La resistencia a la insulina es el factor más reproducible en el desarrollo del HGNA; la patogénesis molecular de la resistencia a la insulina parece ser multifactorial, y se han identificado alteraciones moleculares involucrados en la inhibición de la acción de la insulina, estos incluyen *Rad* (ras asociado con diabetes), el cual interfiere con la función esencial celular (crecimiento, diferenciación, transporte vesicular y transducción); *PC-1* (una glicoproteína de membrana que juega un papel en la resistencia a la insulina), la cual disminuye la

actividad de la tirosinacinasas estimulada por insulina, leptina ¹⁷, la cual induce desfosforilación del sustrato -1 del receptor de insulina; ácidos grasos los cuales inhiben la recaptura de glucosa periférica estimulada por insulina; *factor de necrosis tumoral alfa* la cual produce una regulación negativa en la fosforilación del receptor de insulina sustrato -1 inducido por insulina la cual disminuye la expresión de la molécula transportadora de glucosa Glut4 dependiente de insulina. La resistencia a la insulina produce una acumulación de grasa en el hepatocito por dos mecanismos: lipólisis e Hiperinsulinismo. Fig.3

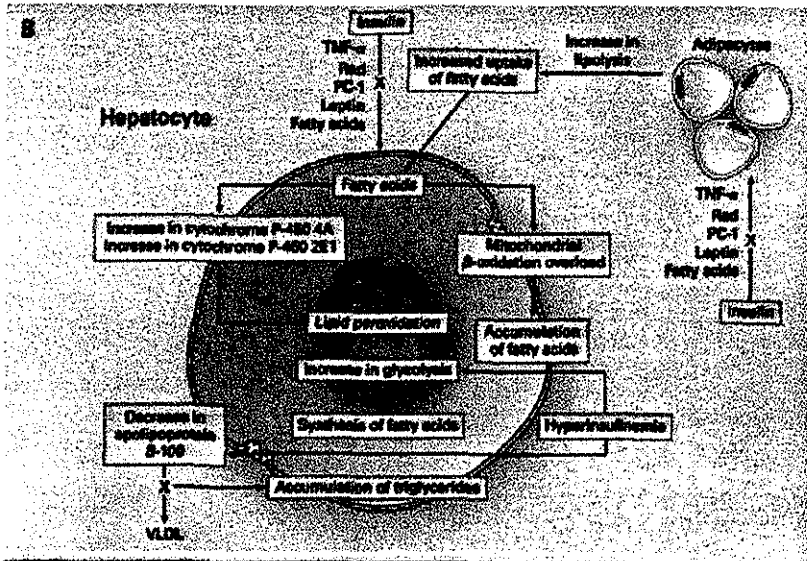


Figura 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La importancia clínica de los ácidos dicarboxílicos es que son potencialmente citotóxicos, y pueden ser formados por la oxidación- ω microsomal; esta vía del metabolismo de ácidos grasos esta estrechamente relacionada a la beta-oxidación mitocondrial y la beta-oxidación peroxisomal. Fig4.

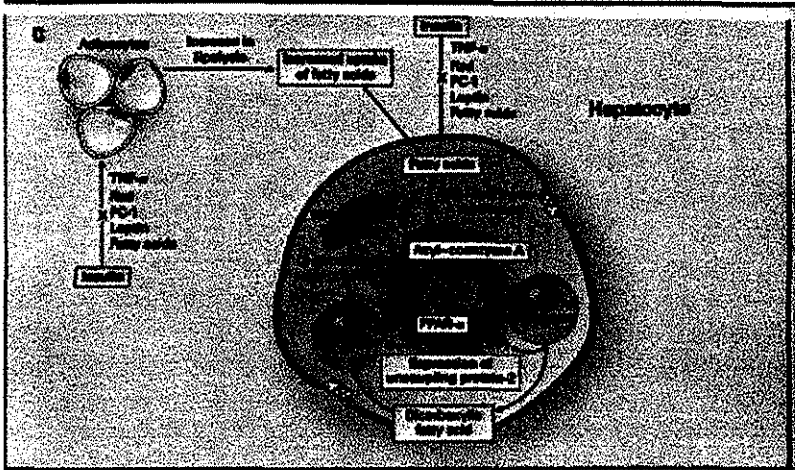


Figura 4

La deficiencia de enzimas para la beta-oxidación peroxisomal ha sido reconocida como una causa importante de esteatosis microvesicular y de esteatohepatitis; la deficiencia de acyl-coenzima A oxidasa interrumpe la oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga y de los ácidos dicarboxílicos, provocando una esteatosis microvesicular y esteatohepatitis; la pérdida de estas enzimas también causan una hiperactivación sostenida de PPAR-alfa (peroximeproliferation-activated receptor-alfa) provocando una regulación negativa en la transcripción de PPAR-alfa genéticamente regulado. El PPAR-alfa ha sido

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

implicado en la promoción de síntesis hepática de la proteína-2 no aclopada la cual es expresada en el hígado de los pacientes con HGNA.

El aumento de los niveles intrahepaticos de ácidos grasos provee una fuente de estrés oxidativo, el cual puede ser responsable de la progresión de esteatosis a esteatohepatitis y cirrosis. Las mitocondrias son la fuente celular principal de las especies de oxígeno reactivo, el cual puede ser el detonador de esteatohepatitis y fibrosis por tres mecanismos principales: la peroxidación lipídica, la inducción de citocinas y de ligandinas Fas. Fig5.

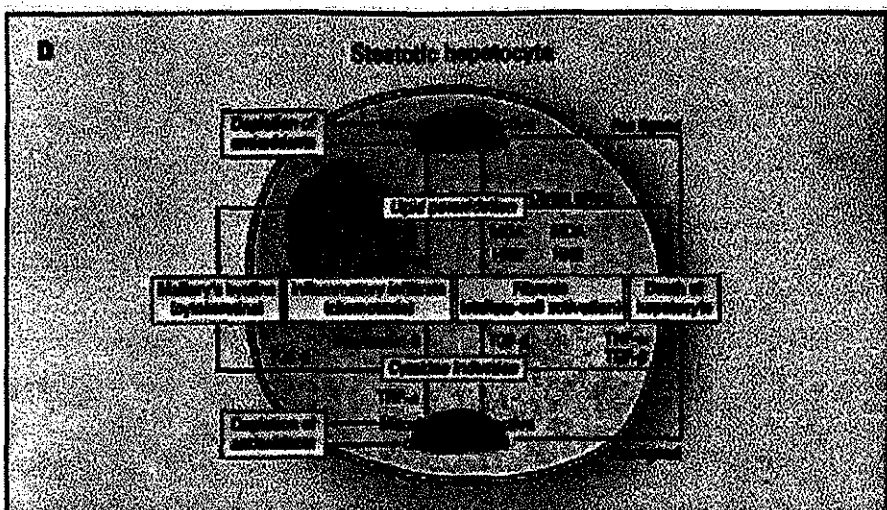


Figura 5

Los pacientes con esteatohepatitis tienen lesiones mitocondriales ultra estructurales entre estos la inclusión cristalina lineal en megamitocondria; los pacientes con esteatohepatitis resintetizan lentamente el ATP in vivo después de una carga de fructosa lo cual causa una depleción hepática aguda de ATP.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A pesar de que los síntomas de hepatopatía, raramente se presentan en pacientes con hígado graso quienes son obesos, tienen diabetes o hiperlipidemia, y el hígado esteatocico puede ser vulnerable a lesiones futuras cuando es expuesto a otras agresiones; esto da la idea de que la progresión de la esteatosis a una fibrosis avanzada es el resultado de dos eventos distintos, el primero que la resistencia a la insulina provoca la acumulación de grasa dentro de los hepatocitos y el segundo que las especies de oxígeno reactivo mitocondriales causan una peroxidación lipídica, inducción de citocinas y de ligandinas Fas.

1.7 HISTORIA NATURAL

Los pacientes con esteatosis hepática o con esteatosis e inflamación no específica parecen tener un curso benigno¹⁰, en contraste, el 27% de los pacientes con EHNA tienen una progresión a fibrosis en el seguimiento histopatológico y un 19% adicional progresa a cirrosis cuando se les da seguimiento por 19 años¹⁸, 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^{10,11}. La presencia de obesidad y/o diabetes tipo 2 son los principales predictores de fibrosis^{10,11}; la edad es también un factor de riesgo para cirrosis^{10,11}, finalmente, como en la hepatitis viral una ALT/AST >1 indica un estadio fibrotico del HGNA.. Un estudio reciente¹⁸ reportó que la historia natural del HGNA tiene cuatro formas histológicas diferentes, este estudio prospectivo de 136 pacientes, de los cuales 98 fueron seguidos durante diez años, separo al HGNA en cuatro tipos histológicos:

unicamente grasa (tipo 1), grasa + inflamación no específica (tipo 2), grasa + degeneración balonoide (tipo 3) y grasa + fibrosis (tipo 4). En este estudio, la mortalidad aumentó en pacientes con formas histológicas más severas (tipo 3 y 4); durante un periodo de 20 años, se presentó una mortalidad del 11% en los tipos 3 y 4 comparado con una frecuencia de muerte ajustada a edad de 9.5/100,000 para la población general, además, la muerte relacionada a hepatopatía fue la segunda causa más común de muerte en HGNA igualando a aquellas por enfermedad coronaria. Este estudio¹⁰ también confirmó el curso clínico benigno en los tipos histológicos 1 y 2.

1.8 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HGNA es generalmente sospechado en personas con elevación de aminotransferasas y que se encuentran asintomáticos, hallazgos radiológicos de hígado graso, o una hepatomegalia persistente inexplicable. El diagnóstico clínico y las pruebas de función hepática (PFH) tienen un pobre valor predictivo con respecto al daño histológico¹⁹. Los estudios de imagen como se mencionó anteriormente, ayudan en la determinación de la presencia y el grado de infiltración grasa del hígado, pero no pueden ser usados para determinar la severidad del daño hepático; por lo que la sospecha clínica de HGNA y su severidad puede ser únicamente confirmada con la biopsia hepática.

El diagnóstico del HGNA requiere la exclusión del abuso de alcohol como causa de enfermedad hepática, una ingesta diaria de por lo menos 20 g en mujeres y 30 g en hombres es suficiente para causar enfermedad hepática

inducida por alcohol, 350 ml de cerveza (12 oz), 120 ml de vino (4 oz) y 45 ml de licor, cada uno contiene 10 g de alcohol; otras causas como virales, autoinmunes, factores hereditarios o metabólicos, drogas o toxinas también deben ser excluidas.

1.9 TRATAMIENTO

Manejo de condiciones asociadas

Varios estudios clínicos y epidemiológicos indican que la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipidemia son las condiciones mayormente asociadas o factores predisponentes para el desarrollo de HGNA; por lo anterior es razonable pensar que la prevención o el manejo apropiado de estas condiciones podrían mejorar o curar la enfermedad hepática.

HGNA asociado a obesidad: La esteatosis y la esteatohepatitis puede resolverse con la reducción de peso, a pesar de que los beneficios de esta reducción de peso han sido inconsistentes; el grado de infiltración grasa usualmente disminuye con la disminución de peso en la mayoría de los pacientes, a pesar de que el grado de necroinflamación y de fibrosis puede empeorar. El grado de disminución de peso es muy importante y puede tener un papel crítico en determinar si los hallazgos histológicos van a mejorar o empeorar. Una rápida disminución de peso en los pacientes con un alto grado de infiltración grasa, puede promover necroinflamación, fibrosis portal y estasis biliar; se ha propuesto la disminución de peso de aproximadamente 500 g por semana en niños y de 1600 g por semana en adultos ; sin embargo el grado y la velocidad de disminución de peso aún no ha sido establecida.

Terapia farmacológica: Basados en el hecho de que la pérdida de peso puede empeorar el HGNA, una alternativa razonable es el uso de medicamentos que pueden directamente reducir la severidad del daño hepático independientemente de la pérdida de peso . La mayoría de los estudios reportados han sido estudios no controlados y sólo pocos de ellos han evaluado el efecto del medicamento con biopsia hepática.

Acido ursodeoxicolico (AUDC) a dosis de 10-15 mg/kg/d se ha evaluado en cuatro estudios pilotos , todos estos han demostrado mejoría en las PFH, se observa mejoría en el grado de esteatosis y unicamente en un estudio que realizó biopsias post-tratamiento. Otro estudio también mostro una mejoría significativa en los marcadores serológicos de fibrosis hepática, sin embargo actualmente se esta realizando un gran estudio de placebo-controlado con AUDC.

Betaine un componente normal del ciclo metabólico de la metionina, que aumenta los niveles de adenosilmetionina-S, misma que protege al hígado del depósito de triglicéridos en ratas. En un estudio reciente se les dio 20 g/día a 8 pacientes con EHNA, y se observo una mejoría significativa en los niveles de aminotransferasas después de un año y el grado de esteatosis, necroinflamación y fibrosis tuvo una mejoría leve o se mantuvo sin cambios en todos los pacientes.

Vitamina E un antioxidante potente particularmente efectivo en contra de la peroxidación lipídica de membrana. Se realizó un estudio a dosis de 300 mg/d durante un año a 12 pacientes con EHNA comprobada por biopsia y a 10 pacientes con HGNA sin biopsia; las PFH mejoraron significativamente y el grado de esteatosis, inflamación y fibrosis mejoro levemente o permaneció sin cambios en los 9 pacientes con HGNA a quienes se les realizo biopsia post-tratamiento.

Troglitazona un derivado de las tiazolidinediona fue administrada a 10 pacientes con HGNA durante 3 a 6 meses, los niveles de ALT se normalizaron en 7 pacientes y el grado de necroinflamación mejoró en 4/7 pacientes a pesar de que los hallazgos de EHNA aún estuvieron presentes en la biopsia post-tratamiento. La troglitazona puede producir daño hepatocelular y actualmente esta muy limitado su uso.

Rosiglitazona es un agente que ha demostrado una mejoría en PFH y en el grado de resistencia a la insulina en 30 pacientes con HGNA después de 3 a 12 meses de tratamiento con una dosis de 4 mg oral dos veces al día.

Metformin es un hipoglucemiante oral que mejora la resistencia a la insulina, a una dosis de 500 mg 3 veces por día fue dada durante 4 meses a 14 pacientes con EHNA y a dosis de 20 mg/kg/d a 25 pacientes en otro estudio y en ambos estudios se asoció a una mejoría significativa en las PFH y en la sensibilidad a la insulina.

Gemfibrozil: se realizó un estudio de 46 pacientes con EHNA, a dosis de 600 mg/d por 4 semanas o ningún tratamiento; se observó una mejoría significativa en los niveles de aminotransferasas comparado con los pacientes sin tratamiento.

N-acetilcisteína aumenta los niveles de glutatión en los hepatocitos, la cual restringe la producción hepática de radicales de oxígeno y protege contra el estrés oxidativo en el hígado. Un estudio reciente de 11 pacientes con EHNA fue tratado con N-acetilcisteína 1 g/d por 3 meses y se observó una mejoría significativa en los niveles de aminotransferasas al final del tratamiento.

Los estudios anteriormente mencionados se encuentran en la Tabla 4.

El síndrome metabólico debe concebirse como una entidad clínica caracterizada por la asociación de varias enfermedades vinculadas fisiopatológicamente a través de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.. Se considera que un cierto genotipo confiere susceptibilidad a la acción de diversos factores ambientales –

Tabla 4. Medicamentos evaluados en el tratamiento del HGNA

| Autor | Medicamento | No. De pacientes | Duración de tratamiento | Aminotransferasas | Histología |
|---------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------|
| Laurin et al. (1996) | UDCA | 24 | 12 meses | Mejoría | Mejoría |
| Laurin et al. (1996) | Clofibrato | 26 | 12 meses | No mejoría | No mejoría |
| Guma et al. (1997) | UDCA+ dieta | 24 | 6 meses | Mejoría & | NR |
| Ceriani et al. (1998) | UDCA+ dieta | 31 | 6 meses | Mejoría & | NR |
| Holoman (2000) | UDCA | 24 | 6-12 meses | Mejoría | NR |
| Basaranoglu Et al. (1999) | Gemfibrozil | 46 | 1 mes | Mejoría | NR |
| Abdelmalek et al. (2000) | Betaine | 8 | 12 meses | Mejoría | Mejoría |
| Gulbahar et al.(2000) | N-Acetilcisteína | 11 | 3 meses | Mejoría | NR |
| Lavine (2000) | Vitamina E | 11* | 4-10 meses | Mejoría | NR |
| Caldwell et al (2001) | Troglitazona | 10 | 3-6 meses | Mejoría | Mejoría |
| Hasegawa et al. (2001) | Vitamina E | 22 | 12 meses | Mejoría | Mejoría & |
| Marchesini et al. (2001) | Metformin | 14 | 4 meses | Mejoría | NR |
| Neuschwander-Treti (2002) | Rosiglitazona | 30 | 3-12 meses | Mejoría | NR |
| Nair (2002) | Metformin | 25 | 3-6 meses | Mejoría | NR |

UDCA, ácido ursodeoxicólico; * Estudio realizado en niños; & Biopsia hepática hecha en 9 pacientes post tratamiento; NR no se realizó

* Tabla utilizada con autorización de Dr. Angulo P.

como ingestión de grasas en la dieta, consumo de alcohol, estrés, tabaquismo, sedentarismo, multiparidad y desnutrición intrauterina- para que se desarrolle resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, generándose una respuesta inflamatoria endotelial. Una susceptibilidad genética adicional propicia que este trastorno se exprese como enfermedades diversas: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias y obesidad, entre otras; que, a su vez, condicionan más afectación endotelial la cual, finalmente, acelera y agrava la aterosclerosis, favoreciendo la presencia temprana de complicaciones cardiovasculares.

La hiperinsulinemia relacionada a este síndrome debe concebirse como la producción anormalmente elevada de insulina ante una cantidad determinada de glucosa. La hiperinsulinemia es, de hecho, la forma indirecta más común con la que se sospecha la existencia de resistencia a la insulina.

El diagnóstico de síndrome metabólico está presente cuando existen 3 o más determinantes de riesgo demostrados en la Tabla 5²⁰; estas determinantes incluyen una combinación de factores de riesgo categóricos y factores de riesgo límite que pueden ser rápidamente medidos y clínicamente prácticos.

Aproximadamente el 50% de pacientes con hipertensión arterial esencial son resistentes a insulina e hiperinsulinemicos y estos individuos son los más propensos al desarrollo de cardiopatía es por eso que el "Adult Treatment Panel III (ATP III) ha reconocido recientemente la importancia de factores de riesgo de origen metabólico para el desarrollo de cardiopatía, conocido como síndrome Metabólico²² (SM). La importancia conceptual del SM es referir que las anormalidades enlistadas en la tabla 4 es más frecuente que ocurran juntas que separadas y que cuando se encuentran juntas están más directamente

relacionadas con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, y esto último es la base del HGNA. El manejo del síndrome metabólico tiene dos objetivos específicamente: el primero es reducir las causas subyacentes (ie, obesidad e inactividad física) y segundo tratar los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos.

**Tabla 5. Identificación clínica del síndrome metabólico
(ATP III)**

| Factor de riesgo | Nivel definido |
|--------------------------------|-----------------------|
| Obesidad abdominal | |
| Hombres | >102 cm |
| Mujeres | >88 cm |
| Triglicéridos | >= 150 mg/dl |
| Lipoproteínas de baja densidad | |
| Hombres | <40 mg/dl |
| Mujeres | < 50 mg/dl |
| Presión arterial | >= 130 / >=85 mm Hg |
| Glucosa de ayuno | >= 110 mg/dl |

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente el HGNA es reconocido como la enfermedad hepática más común en Estados Unidos con una prevalencia aproximada de 16% a 23% en la población general . El HGNA es un síndrome clinicopatológico con un amplio espectro de presentaciones clínicas y anormalidades histológicas, es un problema multifactorial y entre los factores más fuertemente asociados se encuentran el género femenino, obesidad, DM tipo 2 e hiperlipidemia y la aparición de síndrome de resistencia a la insulina es una característica en éstos casos que suele ser también un factor predisponente.

Una vez que se presente la enfermedad el paciente puede realizar cambios en su hábito higiénico dietéticos, así mismo se puede realizar una prevención, identificación y tratamiento oportuno de los diferentes factores de riesgo con el propósito de revertir o curar la enfermedad.

En México no existe ninguna publicación *in extenso* con respecto a la prevalencia de hígado graso no alcohólico, su relación con síndrome metabólico; así como la prevalencia de éste último en pacientes con hígado graso no alcohólico.

Por tal motivo, el presente estudio se realizó con el propósito de conocer ¿cual es prevalencia real del HGNA así como su asociación a síndrome metabólico de la población que acude a la Unidad de Diagnóstico Clínico (UDC) de la Fundación Clínica Médica Sur y cuáles son los factores asociados a la misma?

3. JUSTIFICACIÓN

La manipulación de los diferentes factores de riesgo representa una estrategia para el manejo a corto y largo plazo de los pacientes con Hígado Graso No-alcohólico y debería considerarse de igual manera, en algunos casos, el tratamiento farmacológico. Sin embargo, existe muy poca información para el paciente acerca de la probable presencia de la enfermedad, de las recomendaciones para su control y prevención, así como de su asociación con síndrome metabólico. A pesar de que se tiene el conocimiento acerca de la prevalencia de HGNA, de su historia natural, se ha considerado necesario en este trabajo conocer en nuestra población la prevalencia en una población asintomática que acude a una Unidad de Diagnóstico Clínico y su relación con el síndrome metabólico.

4. HIPÓTESIS

- ❑ Si Los pacientes con obesidad presentan una alta prevalencia de Hígado Graso No-alcohólico, entonces la prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con Hígado Graso No-alcohólico estará incrementada.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Conocer la prevalencia de Hígado graso no alcohólico primario en la población asintomática que acude a la Unidad de Diagnóstico Clínico del Hospital Médica Sur y determinar la presencia de los componentes de Síndrome Metabólico en esta población así como su frecuencia.

5.2 Objetivos específicos

- Identificar los factores de riesgo más frecuentes para el desarrollo de Hígado Graso No-alcohólico.
- Identificar las anomalías bioquímicas más frecuentes en pacientes con Hígado Graso No-alcohólico.
- Identificar a los pacientes que presentan factores asociados al desarrollo de cirrosis hepática.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 2503 pacientes que acudieron asintomáticos a la Unidad de Diagnóstico Clínico del Hospital Médica Sur a los que se les realizó un examen médico preventivo en un periodo comprendido de enero de 1999 a agosto de 2002, de los cuales 1843 eran hombres y 660 mujeres. Se revisaron detalladamente la historia clínica completa, exploración física, resultados de laboratorio y gabinete.

6.1 Criterios de Inclusión:

1. Se eligieron aquellos pacientes que se reportaron con esteatosis hepática por ultrasonografía, la selección fue realizada usando los criterios establecidos¹³:

- a. textura hiperecoica difusa
- b. aumento de la ecotextura comparada con la textura renal
- c. borramiento vascular
- d. atenuación profunda;

2. Pacientes sin ninguna evidencia clínica de enfermedad hepática.

Se obtuvieron 427 expedientes clínicos, 62 mujeres y 365 hombres.

De estos 427 expedientes de pacientes con hígado graso por ultrasonografía, se realizó el diagnóstico de Hígado Graso No-alcohólico en 359 pacientes, 57 mujeres y 302 hombres, usando los siguientes criterios de exclusión.

6.2 Criterios de exclusión:

- 1) Ingesta de alcohol > de 20g por día en mujeres y mayor de 30g por día en hombres y
- 2) La presencia de otras causas de hígado graso entre las cuales se incluyeron causas nutricionales como la desnutrición, la nutrición parenteral total, la disminución rápida de peso o la presencia de cirugías gastrointestinales para obesidad; causas medicamentosas como glucocorticoides, estrógenos sintéticos, aspirina, calcio antagonistas, amiodarona, tamoxifeno, tetraciclinas, metrotexate, ácido valproico, cocaína, diltiazem o nifedipina, zidovudina, didanosina; otras causas metabólicas, virales como causa de hígado graso; VIH, hepatotoxinas ambientales, derivación biliopancreática y resección de intestino delgado.

Se recolectaron y analizaron variables demográficas, edad, género, deporte (definido como ejercicio aeróbico 2 veces por semana más de 20 minutos), ingesta de alcohol, tabaquismo (definido como índice tabaquico ≥ 10); las principales asociaciones clínicas como historia de diabetes, historia de hipertensión arterial sistémica; peso, talla, índice de masa corporal (IMC), medición de presión arterial (definida como $\geq 130/85$ para criterio de SM según ATP III), niveles de glucosa de ayuno (definida como ≥ 110 mg/dl para criterio de SM según ATP III), colesterol total (definiendo como hipercolesterolemia ≥ 200

mg/dl), colesterol HDL (definido como <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres para criterio de SM según ATP III) , colesterol LDL, triglicéridos (definido como hipertrigliceridemia \geq 200 mg/dl, y para criterio de SM por ATP III \geq 150 mg/dl), AST, ALT, bilirrubinas y fosfatasa alcalina. La glucosa de ayuno, colesterol, triglicéridos, transaminasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina fueron medidos con técnicas de laboratorio de rutina mediante técnica de colorimetría y enzimática.

El ultrasonido fue realizado por un radiólogo experto con un equipo de ultrasonido de tiempo real marca Toshiba®, modelo Sonolayer V-SAL-38D (Toshiba®, Japan).

La historia clínica y exploración física fueron realizados por médicos especialistas en su área con gran experiencia que forman parte del personal del servicio de radiología e imagen y de la Unidad de Diagnóstico Clínico del Hospital Médica Sur.

Los criterios establecidos para diagnóstico de Síndrome Metabólico por el "Adult Treatment Panel III"²² incluyen glucosa de ayuno \geq a 110 mg/dl, Colesterol HDL <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres, Presión arterial \geq 130 / 85 mm Hg, Triglicéridos \geq 150 mg/dl y obesidad abdominal (circunferencia de cintura) >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres, sin embargo este dato no se encuentra incluido en el expediente clínico, es por eso que se tomara el IMC \geq 26 kg/m².

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva con promedios, desviación estándar y rangos, porcentajes, a través del programa estadístico de statview.

8. RESULTADOS

Fueron revisados 2 503 expedientes de pacientes que acudieron a la Unidad de Diagnóstico Clínico, de los cuales 427 (17.05%) se les detectó Hígado Graso por ultrasonido con los criterios anteriormente mencionados. Finalmente al ser sometidos a los criterios de exclusión, se detectó una frecuencia de Hígado Graso No-alcohólico en 359 pacientes (14.3%), de los cuales 57 (15.87%) son mujeres y 302 (84.12) hombres.

8.1 Variables Demográficas.

De los 359 expedientes clínicos revisados se encontró una edad promedio de 46.26 ± 9.85 años con un rango mínimo de 18 y máximo de 76 años. La mayor incidencia de HGNA se observó en los pacientes que se encuentran entre 35 y 45 años de edad siendo un total de 65 (18.1%), y entre 50 y 55 años de edad 63 pacientes (17.54%), sin embargo la muestra es tomada de una Unidad de diagnóstico clínico por lo que la edad de la población no es menor a 16 años edad.

Así también se encontró que conforme avanza la edad la frecuencia de presentación de HGNA se incrementa. Tabla 6, Grafico 1.

8.2 Enfermedades y Factores Asociados

Las características y peso promedio, así como talla son descritos en la Tabla 7.

El sobrepeso (definida como IMC ≥ 26 a 30 kg/m^2) se encontró presente en 168 (46.79%) pacientes y obesidad (definida como IMC ≥ 30 y kg/m^2) se encontró en 131 (36.49%) pacientes, siendo un total de 299 (83.38%) y con un peso promedio de $85.34 \text{ kg} \pm 16.13$ y un IMC promedio de 29.3 ± 4.31 .

De los 359 pacientes diagnosticados como HGNA, solamente 13 (3.62%) de ellos presentaron historia de Diabetes Mellitus y 49 (13.64%) historia de hipertensión arterial sistémica, con una cifra de glucosa sérica de ayuno promedio de 103.47 ± 33.38 , Tabla 8.

Del grupo de pacientes estudiados se obtuvo como factores agregados que solamente 170 (47.35%) de ellos realizaban ejercicio aeróbico (definido como ejercicio aeróbico más de 20 minutos 2 veces por semana) y 108 (30.08%) referían un tabaquismo positivo con índice tabáquico mayor o igual a 10.

8.3 Variables Bioquímicas.

Los niveles promedio de colesterol total fue de $215.72 \pm 44.19 \text{ mg/dl}$, colesterol HDL $39.45 \pm 9.53 \text{ mg/dl}$, colesterol LDL $135.05 \pm 37.89 \text{ mg/dl}$, triglicéridos $221.05 \pm 164 \text{ mg/dl}$, glucosa de ayuno $103.47 \pm 33.38 \text{ mg/dl}$, AST $33.46 \pm 14.19 \text{ UI/ml}$, ALT $45.79 \pm 29.91 \text{ UI/ml}$, bilirrubinas $.945 \pm .89 \text{ mg/dl}$, fosfatasa alcalina $69.98 \pm 21.81 \text{ UI/ml}$, Tabla 9.

Posterior al análisis de las variables cuantitativas se demostró que 227 (63.23%) personas diagnosticadas como HGNA presentaron hipercolesterolemia (definida

como colesterol total ≥ 200 mg/dl) y 157 (43.73%) hipertrigliceridemia (definida como triglicéridos ≥ 200 mg/dl). Se observó que en 123 (34.26%) pacientes presentaron hipertransaminasemia a expensas de AST (definida como AST \geq a 34 U/ml) y 135 (37.6%) hipertransaminasemia a expensas de ALT (definida como ALT \geq a 44 U/ml, Tabla 10).

El promedio de la relación AST/ALT observado en nuestro estudio fue de $.836 \pm .28$ con un rango mínimo de 0.404 y máximo de 2.692. y se observó que 76 pacientes (21.16%) se encontraban con una relación AST/ALT > 1 .

La hiperglicemia de ayuno (\geq a 110 mg/dl) en pacientes con HGNA se detectó que 66 pacientes (18.38%) de acuerdo a criterio de Síndrome metabólico (ATP III).

La Tabla 11 muestra el subgrupo de pacientes que reunieron los factores predictivos reportados en la literatura para el riesgo de desarrollar fibrosis hepática.

Finalmente utilizando los criterios para incluir a los pacientes en el Síndrome Metabólico establecidos por el Adult Treatment Panel III²² se encontró que 82 pacientes (22.8%) cumplieron con 3 o más de los criterios establecidos que son los mínimos necesarios para establecer el diagnóstico de Síndrome Metabólico, de los cuales 25 (6.96%) son mujeres y 57 (15.8%) hombres, Tabla 12, Grafico 2.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

9. DISCUSIÓN

Este es uno de los estudios más largos realizados en México de pacientes con HGNA en el cual se detecta una frecuencia de HGNA de 14.34% en la población entre los 15 y los 80 años de edad, comparada con la prevalencia de 10% a 24% reportada en los Estados Unidos³.

El diagnóstico de HGNA fue basado en la exclusión de otros factores etiológicos conocidos responsables de enfermedad hepática y en un examen por ultrasonido, sin embargo en este estudio el diagnóstico de HGNA no fue confirmado por biopsia hepática; Saverymuttu et al ²³ demostró en un estudio prospectivo comparando ultrasonido contra examen histológico que la identificación por ultrasonido de esteatosis tiene una sensibilidad del 94% y especificidad de 84%. En nuestro estudio no se realizaron estudios invasivos (biopsia hepática) ya que se trata de un estudio retrospectivo en pacientes asintomáticos que acuden a una valoración integral, y desde el punto de vista ético no sería aprobado por el comité de ética por lo que no es posible determinar el tipo y grado histológico de la afectación hepática en este grupo de pacientes.

En pacientes con HGNA, es controvertido el hecho de si el hígado graso juega un papel primario en la génesis de hipeinsulinemia y en la resistencia a la insulina o si es una consecuencia de la resistencia a la insulina como parte del Síndrome Metabólico. Sin embargo en estudios recientes ²¹ se ha demostrado que la resistencia periférica a la insulina, el aumento de la beta oxidación de ácidos grasos y el estrés oxidativo están uniformemente presentes en todos los sujetos con HGNA, aún en ausencia de diabetes.

En este estudio, el HGNA fue estrechamente asociado al sobrepeso en 168 (46.79%) y a la obesidad en 131 (36.49%) pacientes, así mismo con hipercolesterolemia en 227 (63.23%) pacientes e hipertrigliceridemia en 157 (43.73%), finalmente se detectaron pocos pacientes con historia de DM, únicamente 3 (3.62%), sin embargo tomando en cuenta la cifra reportada por el ATP III aumenta el número de pacientes reportados en nuestro estudio a 66 (18.38%) pacientes.

La obesidad, la diabetes y la hiperlipidemia son 3 de los factores de riesgo mejor conocidos para el desarrollo de HGNA, ambos factores son asociados a resistencia a la insulina y son considerados componentes del síndrome metabólico²²; estos tres factores de riesgo son altamente y oportunamente modificables bajo un régimen de reducción de peso nutricional en sujetos con sobrepeso u obesos, cambio de hábitos higienico-dietéticos, así como tratamiento farmacológico, con lo que podría modificarse la evolución de la enfermedad e incluso llegar a tener una reversibilidad total de los cambios radiológicos e histológicos. La decisión acerca de iniciar tratamiento o no a pacientes con HGNA o EHNA debe ser primeramente hecha con el conocimiento de que se trata de una enfermedad hepática con un alto potencial de riesgo de progresión a un estadio fibrótico. Sin embargo debido a que no existen estudios clínicos prospectivos y longitudinales que demuestren el curso clínico las recomendaciones continúan siendo especulaciones. Una disminución de peso gradual es útil como primer paso en el manejo de pacientes con una simple esteatosis no complicada y como ya se demostró en éste estudio la alta prevalencia de hiperlipidemia e hiperglicemia, es necesario como primer paso, hacer recomendación en un control

adecuado de la glucosa sérica y de los niveles de lípidos, estas serían las recomendaciones para pacientes con una simple esteatosis y sin evidencia de inflamación o fibrosis quienes parecen tener el mejor pronóstico dentro del amplio espectro de HGNA.

El valor de la biopsia hepática para el diagnóstico de HGNA en una práctica clínica de rutina o en una Unidad de Diagnóstico Clínico se encuentra muy debatida. Los argumentos en contra de la biopsia hepática incluyen la aportación de un buen pronóstico en la mayoría de los pacientes con EHNA, la falta de una terapia establecida efectiva y los riesgos/costos asociados con el procedimiento. Por otro lado, la biopsia hepática es el único método establecido para el diagnóstico de HGNA demostrado por el pobre valor predictivo positivo (56%) de la evaluación clínica y de laboratorio para el diagnóstico de HGNA, además de que el diagnóstico de HGNA puede proveer una motivación adicional a los pacientes de ser consistentes en el tratamiento de las condiciones de comorbilidad, puede identificar a los pacientes con EHNA en quienes el tratamiento con ácido ursodeoxicólico y/o antioxidantes podría ser más justificado.

La decisión para realizar una biopsia hepática en una práctica de rutina debe ser tomada en consideración en respuesta a alguna pregunta clínica específica, por ejemplo en pacientes en quienes se requiere excluir causas de enfermedad hepática como cirrosis criptogénica, para determinar el grado de fibrosis y para determinar el pronóstico a largo plazo. Finalmente la decisión de realizar una biopsia hepática a pacientes con sospecha de HGNA debe ser individualizada y debe ser realizada incluyendo al paciente en la decisión.

Se han realizado estudios¹⁹ que demuestran que algunos factores nos pueden ayudar a identificar a los pacientes con HGNA en quienes la biopsia hepática puede proveer una mejor y mayor información pronóstica entre ellos se mencionan cuatro incluyendo: la edad de 45 años o más [OR 5.6 (1.5-21.7)], la presencia de obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) [OR 4.3(1.4-13.8) o diabetes mellitus tipo 2 [OR 3.5 (1.2-9.89)] y una relación AST/ALT >1 [OR 4.3 (1.4-13.8)] todos ellos con un intervalo de confianza del 95%, con indicadores notablemente de una fibrosis hepática avanzada. En otros estudios²⁵ realizados en pacientes obesos (IMC \geq 35 kg/m²) los factores con efecto predictivos independientes para el desarrollo de HGNA son el índice de resistencia a la insulina, el nivel de ALT y la hipertensión. Como se observó en nuestro estudio 76 pacientes (21.16%) al momento del diagnóstico presentan una elevación en la relación AST/ALT, 13 de ellos (3.62%) refieren DM tipo 2, 131 pacientes (36.49%) presentan un IMC \geq a 30 Kg/m² y 198 pacientes tienen 45 años o más, por lo mencionado anteriormente es probable que este subgrupo de pacientes se beneficien de la realización de una biopsia hepática con el fin de establecer el grado de afectación histológica y determinar el grado de fibrosis, es por eso que la decisión de la toma de biopsia se debe de individualizar tomando en cuenta la presencia de factores predictores de progresión de la enfermedad.

La alta prevalencia de Síndrome Metabólico reportada en nuestro estudio 22.84% (82 pacientes) en pacientes con HGNA diagnosticado por ultrasonografía, son factores altamente predictivos de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, por lo que se debe de iniciar protocolo de estudio para el resto de afectaciones relacionadas con resistencia a la insulina²⁴ e hiperinsulinemia como son:

1. Algún grado de intolerancia a la glucosa
2. Metabolismo anormal del ácido úrico
 - a. Aumento en el ácido urico plasmático
 - b. Disminución de la depuración renal de ácido urico
3. Dislipidemia
 - a. Aumento de triglicéridos
 - b. Disminución de colesterol HDL
 - c. Aumento de lipemia post-prandial
 - d. Disminución del diámetro de la partícula LDL
4. Hemodinámico
 - a. Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático
 - b. Aumento de la retención renal de sodio
 - c. Aumento de Presión sanguínea
5. Hemostáticos
 - a. Aumento del inhibidor-1 activador de plasminogeno
 - b. Aumento de fibrinógeno
6. Disfunción endotelial
 - a. Aumento de adhesión de células mononucleares
 - b. Aumento de la concentración plasmática de moléculas de adhesión celular
 - c. Aumento de la concentración plasmática de arginina-dimetil-asimétrica
 - d. Disminución de la vasodilatación dependiente de endotelio.
7. Reproductivo
 - a. Síndrome de ovario poliquístico.

10. CONCLUSIONES

- ❑ En este estudio la frecuencia de HGNA fue detectada en 14.3% de la población que acude a la Unidad de Diagnóstico Clínico.
- ❑ La prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con Hígado Graso No-alcohólico de acuerdo al ATP III fue de 22.8%.
- ❑ Las enfermedades asociadas a pacientes con HGNA con mayor frecuencia fueron sobrepeso, obesidad e hiperlipidemia .
- ❑ El 21.16% de los pacientes con HGNA presentan elevación de la relación AST/ALT >1, 131 (36.49%) pacientes obesidad ≥ 30 kg/m², 13 pacientes (3.62%) presentaron DM tipo 2 y 198 tuvieron 45 años o más al momento del diagnóstico, todos ellos indicadores de fibrosis hepática avanzada, por lo que la realización de biopsia hepática en este subgrupo debe de tomarse en consideración.
- ❑ La resistencia a la insulina y el estrés oxidativo juegan un papel crítico en la patogénesis del HGNA.

RECOMENDACIONES

- ❑ No existe una terapia medica especifica y disponible para todos los *pacientes con HGNA, sin embargo la disminuci3n de peso controlada, y el control adecuado de los factores de riesgo pueden proporcionar una mejoría significativa de la enfermedad.*

- ❑ La detecci3n oportuna de los factores de riesgo, los factores predictores de progresi3n y el enlistamiento de los pacientes a protocolos de estudio para control de peso y control de comorbilidades así como la detecci3n de síndrome metab3lico disminuirán el riesgo de Enfermedad Cardíaca.

- ❑ La biopsia hepática es el método más sensible y especifico para el diagnóstico de HGNA además de que nos provee de una importante informaci3n acerca del pron3stico, sin embargo el Ultrasonido hepático *demuestra una gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HGNA aunque no nos proporciona un tipo específico es este gran espectro.*

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-48
2. Fong DG, Nehra V, Lindor K, et al. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000;32: 3-10
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-1231.
4. Falck-Ytter, et al. Clinical features and natural history of non-alcoholic steatosis syndromes. *Semin Liv Dis* 2001; 21:17-26.
5. Ballentani Ss. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in north Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132:112-7
6. Ballentani Ss. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in north Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132:112-7
7. Clark JM, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: the most common cause of abnormal liver enzymes in the U.S. population. *Gastroenterology* 2001; 120: Suppl: A-65. Abstract
8. Caldwell SH, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-9.
9. McCullough A, et al. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34(3):255-62

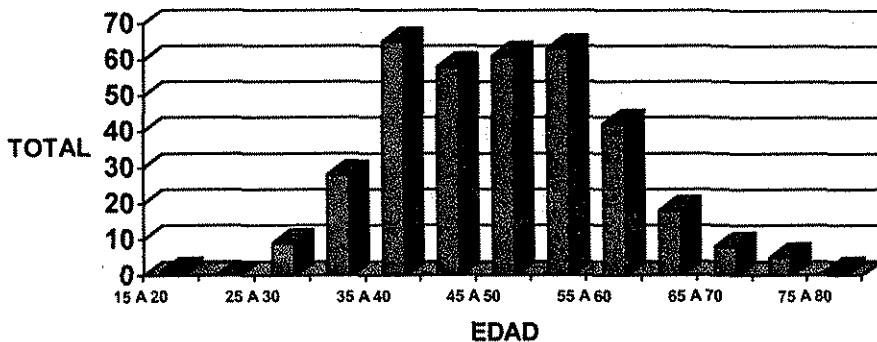
10. Matteoni CA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116: 1413-1419.
11. Angulo P, et al. Independent predictors of liver fibrosis en patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
12. Joseph AE, et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991; 43: 26-31.
13. Yajima Y, et al. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku J Exp Med* 1983; 139: 43-50. Abstract.
14. Ricci C, et al. Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in human liver. *J Hepatol.* 1997; 27:108-113.
15. Saadeh S, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease 2002; 123: 745-750.
16. Brunt EM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:22467-74.
17. Cohen B , et al. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185-8
18. Bacon BR; et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107: 1103-9.

19. Van Ness MM, et al. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes. *Ann Intern Med* 1989; 111:473-8.
20. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III): *JAMA*. 2002;287: 356-59.
21. Sanyal AJ, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001: 1183-1192.
22. Defronzo RA, et al. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hipertensión, dyslipidemia y atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
23. Saverymuttu SH, et al. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *BMJ*. 1986;292:13-15.
24. Reaven G, et al. Metabolic Syndrome. Pathophysiology and implications for management of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2002; 106: 286-288.
25. Dixon JB, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis en the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121(1): 91-100

Tabla 6. Distribución por grupos de edad en pacientes con HGNA

| EDAD (años) | TOTAL N=350 |
|-------------|-------------|
| 15 - 20 | 1 |
| 20 - 25 | 0 |
| 25 - 30 | 9 |
| 30 - 35 | 28 |
| 35 - 40 | 65 |
| 40 - 45 | 58 |
| 45 - 50 | 61 |
| 50 - 55 | 63 |
| 55 - 60 | 42 |
| 60 - 65 | 18 |
| 65 - 70 | 8 |
| 70 - 75 | 5 |
| 75 - 80 | 1 |

DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD EN PACIENTES CON HGNA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 7. Promedio de edad, peso, talla e IMC en pacientes con HGNA
N= 359**

| | PROMEDIO | DESV. EST. | Rango mínimo | Rango máximo |
|--------------------|------------|------------|--------------|--------------|
| EDAD (años) | 46.26±9.8 | 9.85 | 18 | 76 |
| PESO (kg) | 85.34±16.1 | 16.13 | 51 | 180 |
| TALLA (mts) | 1.63±18 | 18.07 | 1.42 | 178 |
| IMC (kg/m2) | 29.39±4.3 | 4.31 | 20.27 | 52.59 |

**Tabla 8. Prevalencia de DM, HAS, Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en pacientes con HGNA
N= 359**

| | Historia de DM | Historia de HAS | Coolesterol >/= 200 mg/dl | Triglicéridos >/= 200 mg/dl |
|-----------|----------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------|
| SI | 13 (3.62%) | 49 (13.64%) | 227 (63.23%) | 157 (43.73%) |
| NO | 346 (96.37%) | 310 (86.35%) | 132 (36.76%) | 201 (55.98%) |

Tabla 9. Promedio de los niveles del perfil de lípidos y pruebas de función hepática en pacientes con HGNA.

N= 359

| | PROMEDIO | Rango mínima | Rango máximo |
|--------------------|----------|--------------|--------------|
| COLESTEROL mg/dl | 215.72 | 89 | 427 |
| HDL mg/dl | 39.45 | 18 | 82.3 |
| LDL mg/dl | 135.05 | 2 | 259.5 |
| TGC mg/dl | 221.05 | 35 | 1999 |
| GLU mg/dl | 103.47 | 70 | 338 |
| AST UI/ml | 33.46 | 15 | 122 |
| ALT UI/ml | 45.79 | 10 | 268 |
| BILIRRUBINAS mg/dl | .945 | .140 | 2.11 |
| FA UI/ml | 69.98 | .970 | 253 |

Tabla 10. Frecuencia de hipertransaminasemia, hepatomegalia, sobrepeso y en pacientes con HGNA.

N= 359

| | AST | ALT | Hepatomegalia | IMC >=26 | Glu >= 110 mg/dl |
|----|--------------|--------------|---------------|--------------|------------------|
| SI | 123 (34.26%) | 135 (37.60%) | 359 (100%) | 299 (83.28%) | 66 (18.38%) |
| NO | 235 (65.45%) | 224 (62.39%) | 0 | 60 (16.71%) | 293 (81.60%) |

Tabla 11. Factores asociados al desarrollo de Fibrosis Hepática

| Parámetro | N=359 (%) |
|---------------------|------------------|
| Edad > 45 años | 76 (55.1) |
| IMC > 30 | 131 (36.4) |
| AST/ALT >1 | 76 (21.16) |
| Diabetes Mellitus 2 | 13 (3.62) |

Tabla 12. Prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con HGNA

N= 359

| | | |
|--------------------------|----|-------|
| HOMBRES N=302 | 57 | 15.8% |
| MUJERES N=57 | 25 | 6.96% |

Grafico 2. Prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con HGNA de acuerdo al sexo

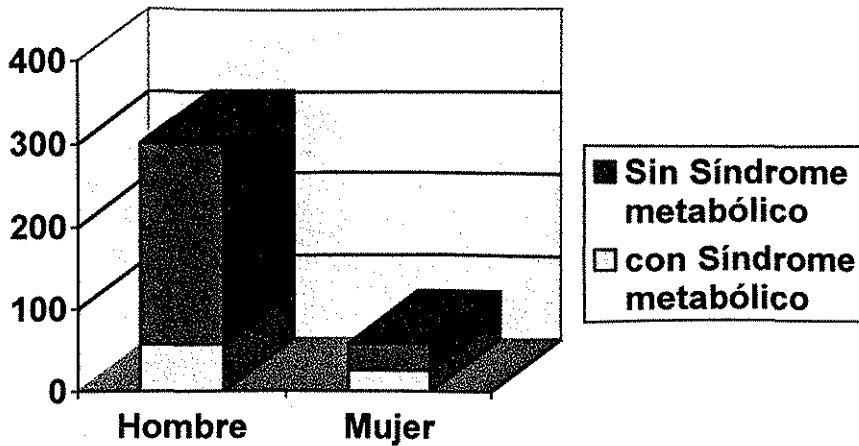
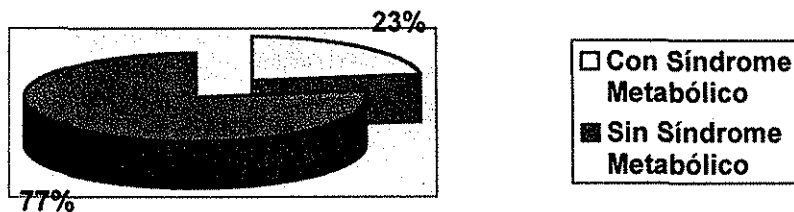


Grafico 3. Prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con HGNA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN