

SI  
11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

PROTOCOLO

*INCIDENCIA Y FACTORES RELACIONADOS A LA PRESENCIA DE  
ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES  
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA*

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO INTERNISTA

PRESENTA

DRA. AURORA GUZMÁN LÓPEZ

ASESORES

DR RAÚL ARIZA ANDRACA

DRA ANA MARÍA GÓMEZ

MÉXICO, DF. FEBRERO DEL 2003

RECIBIDO CON  
FECHA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



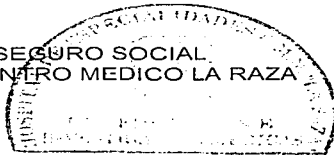
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA



DR. JESÚS ARENAS OZUNA  
JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

DR. C. RAÚL ARIZA ANDRACA  
TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DRA ANA MARÍA GÓMEZ  
JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas  
UNAM a difundir en formato electrónico a un  
contenido de este trabajo científico

NOMBRE: Dra. Ana María Gómez

FECHA: 19/11/2003

FIRMA: [Signature]

NO. DEFINITIVO DE PROTOCOLO: 2003-690-0011

TRABAJO CON  
FALLA  
[Stamp]

A MIS PADRES Y HERMANOS:

Por que sin su apoyo y cariño no hubiera podido alcanzar esta meta.

A MI PEQUEÑO EDGAR:

Por el tiempo que le he robado, espero me perdones por no estar contigo el tiempo que yo quisiera.

A RUY:

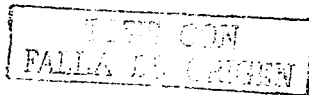
Por el apoyo y cariño que incondicionalmente me has brindado. A Edgar y a ti les debo lo que soy.

AL DR. ARIZA:

Por todas sus enseñanzas y apoyo... Gracias Maestro.

A LA DRA GÓMEZ:

Por su apoyo y asesoria.



## RESUMEN:

### TITULO:

Incidencia y factores relacionados a la presencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) en pacientes del Hospital de Especialidades Centro Medico la Raza (HECMR)

### OBJETIVOS:

Identificar la incidencia y las causas relacionadas con la presencia de NAFLD en pacientes atendidos en el HECMR.

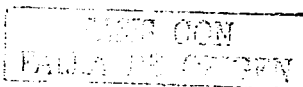
### MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, observacional que incluyó la revisión de expedientes clínicos de pacientes, mayores de 16 años, derechohabientes del IMSS que les fue realizada Biopsia hepática en el HECMR en el período de 1° Enero 2001 a 31 Diciembre 2001 y cuyo reporte de patología concluyera NAFLD

Se identificaron en el expediente clínico los siguientes antecedentes: edad, género, peso, talla, ingesta de bebidas alcohólicas, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, antecedente de cirugía para tratamiento de la obesidad, ingesta de fármacos y se registró el reporte de química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático.

### RESULTADOS:

Se realizaron 223 Biopsias hepáticas de las cuales 20 cumplían con los criterios de NAFLD con una frecuencia de 8.9% por año. 15 de los 20 pacientes mujeres (75%) y 5 hombres (25%) La edad media fue de  $39.5 \pm 12.28$  (Intervalo 16-58 años). El índice de masa corporal (IMC) medio fue de  $28.45 \pm 7.13$  (Intervalo 18-53). 3 pacientes presentaban Diabetes mellitus, 6 (30%) eran hipertensos, 4 presentaba dislipidemia. 50% tenían sobrepeso, 20% Obesidad, 20% peso



normal, 1 presentó un IMC correspondiente a obesidad severa y 1 con peso bajo. 11 de los pacientes presentaba una enfermedad inmunológica (55%), 10 de ellos correspondientes a una patología reumatológica: 5 (25%) presentaba LES, 2 (10%) Síndrome anticuerpos antifosfolípido primario, 1 (5%) Artritis Reumatoide, 1 (5%) Esclerodermia y 1 (5%) con Enfermedad Articular Degenerativa así como un paciente con Anemia Hemolítica Autoinmune. De los medicamentos que ellos consumían y que se han relacionado a la presencia de NAFLD se encuentran los siguientes: 11 pacientes (55%) recibieron manejo con esteroides, 4 pacientes (20%) Metotrexate, Ácido acetilsalicílico (15%), Espironolactona (20%), Naproxen (15%), Nifedipino (15%). Se observó una elevación considerable de los niveles de GGT con una media de 197.65U/l, aproximadamente 4 veces el valor normal, al igual que de la Fosfatasa alcalina con una media de 210U/l, así como incrementos de DHL, TGO y TGO de 1 a 2 veces por arriba de los valores normales, sin embargo se reportaron 5 pacientes con niveles normales de transaminasas.

#### CONCLUSIONES

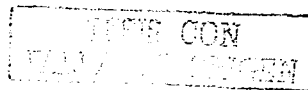
De este estudio se puede concluir que la NAFLD no es una entidad rara en nuestro medio, sin embargo suele cursar asintomática y es poco sospechada.

Las transaminasas no son un parámetro bioquímico que nos oriente a sospechar en este padecimiento siendo la GGT el más indicativo de NAFLD en este estudio.

Es importante tener en cuenta como diagnóstico de sospecha la NAFLD ante un paciente con niveles elevados de GGT y FA aunado a otros factores tales como son el sobrepeso u obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia y uso de fármacos.

#### PALABRAS CLAVE:

Hígado, Graso, No alcohólico.



## SUMMARY:

### TITLE:

Incidence and related factors to nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients of the Hospital Especialidades Centro Medico la Raza (HECMR).

### OBJETIVES:

Identifying the incidence and related causes with the NAFLD presence in patients that are assisted in the HECMR.

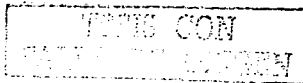
### MATERIAL AND METHODS:

It was carried out a cohort study, retrospective, observational that included the revision of clinical files of patient, bigger than 16 years, claimants of the IMSS that was carried out them hepatic Biopsy in the HECMR in the period of 1° January 2001 to 31 December 2001 and whose pathology report NAFLD concluded.

They were identified in the clinical file the following antecedents: age, generate, weight, curves, ingesta of alcoholic drinks, Diabetes mellitus, arterial Hypertension, Dislipidemia, surgery antecedent for treatment of the obesity, farmacos ingesta and registration the report of sanguine chemistry and tests of hepatic operation.

### RESULTS:

They were carried out 223 hepatic Biopsies of which 20 fulfilled the approaches of NAFLD with a frequency of 8.9% per year. 15 of the 20 patient women (75%) and 5 men (25%) The half age was of 39.5 ±12.28 (Interval 16-58 years). The index of IMC was of 28.45 ±7.13 (Interval 18-53). 3 patients presented Diabetes mellitus, 6 (30%) they were hipertens, 4 presented dislipidemia. the patients' 50% had overweight, 20% Obesity, 20% weight normal, 1 presented IMC corresponding to Severe Obesity and 1 with weight under. 11 of the patients presented an immunologic illness (55%).



10 of them corresponding to a pathology Reumatologica: 5 (25%) presented LES. 2 (10%) Syndrome antibodies primary antifosfolipido, 1 (5%) Arthritis Rheumatoid. 1 (5%) Esclerodermia and 1 (5%) patient with Illness to Articulate Degenerative as well as a patient with Anemia Hemolytic Autoimmune. Of the medications that these patients consumed and that they have been related to presence of NAFLD they are the following ones: 11 patients (55%) they received handling with steroids. 4 patients (20%) Metotrexate, Sour acetylsalicilic (15%), Espironolactona (20%), Naproxen (15%), Nifedipino (15%). It was observed a considerable elevation of the levels of GGT approximately with a stocking of 197.65U/l. 4 times the normal value, the same as of the alkaline Fosfatasa with a stocking of 210U/l. as well as increments of DHL, TGO and TGO of 1 to 2 times for up of the normal values. however 5 patients were reported with normal levels of transaminasas.

#### CONCLUSIONS

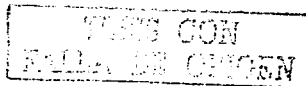
Of this study it can conclude that the NAFLD is not a strange entity in our means. However these disease is usually asymptomatic and it is little suspected.

The transaminasas is not a biochemical parameter that guides us to suspect in this suffering being the GGT the most indicative of NAFLD in this study.

It is important to keep in mind as diagnosis of suspicion the NAFLD before a patient with high levels of GGT and FA joined to other such factors as they are the overweight or obesity, diabetes mellitus, hypertension, dislipidemia and fármacos use.

#### WORDS KEY:

Liver, Fatty, Not alcoholic.



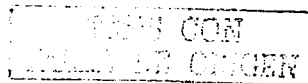


## ANTECEDENTES:

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease) comprende un amplio espectro de entidades de daño hepático que oscila o fluctúa desde la simple esteatosis hasta la esteatohepatitis (EH), fibrosis avanzada y cirrosis. La EH se entiende la complicación necroinflamatoria de una esteatosis hepática persistente, constituyendo así la principal vía por la cual la esteatosis hepática puede progresar a cirrosis(1,2,3).

La importancia clínica de la NAFLD se deriva de su alta frecuencia en la población general y su potencial para progresar a cirrosis e insuficiencia hepática (1,4) Aunque en un principio se creyó que la EH era expresión exclusivamente del abuso crónica de alcohol, en 1980 Ludwig et al describieron una serie de pacientes que no ingerían alcohol y presentaban una enfermedad hepática caracterizada por la presencia de esteatosis, indistinguible de la que se veía en pacientes alcohólicos (4)

Existen muchos aspectos poco comprendidos acerca de la patogénesis de la NAFLD de tal modo que muchos de los mecanismos propuestos son hipotéticos. Aun no se entiende porque en algunos pacientes se desarrolla únicamente una simple esteatosis mientras que en otros se desarrolla una esteatohepatitis y enfermedad progresiva. Con respecto a esto, es posible que las diferencias en la distribución de grasa corporal o los sistemas antioxidantes, posiblemente en el contexto de una predisposición genética, se encuentren las explicaciones posibles. Aunque los síntomas de la enfermedad hepática se desarrollan rápidamente en los pacientes con hígado graso que son obesos, que tienen diabetes o hiperlipidemia, el hígado esteatótico puede ser vulnerable a daño posterior con agresiones o insultos adicionales. Esto ha hecho suponer que la progresión de la esteatosis simple a la esteatohepatitis y fibrosis avanzada es

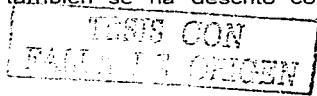


resultado de dos eventos distintos. Primero la resistencia a la insulina lleva a la acumulación de grasa dentro de los hepatocitos y segundo, las especies reactivas al oxígeno mitocondrial causan peroxidación lipídica, inducción de citocinas e inducción de ligando FAS.(1)

La NAFLD se asocia etiológicamente con una amplia variedad de situaciones clínicas, como la diabetes mellitus y la dislipemia, pero es la obesidad el principal factor etiológico de esta enfermedad del hígado (1,3,4). En este sentido, diferentes estudios epidemiológicos retrospectivos han observado signos histológicos de NAFLD en el 60-90% de la población obesa analizada(3,4). La mayoría de los pacientes con NAFLD presentan de un 10 a un 40% por arriba del peso ideal (4)

La obesidad, la Diabetes Mellitus tipo 2, y la hiperlipidemia son condiciones que coexisten frecuentemente asociadas con Enfermedad grasa no alcohólica. Un aspecto interesante que cabe destacar es que la resistencia periférica a la insulina y la consiguiente hiperinsulinemia son alteraciones metabólicas que se observan comúnmente en la diabetes mellitus tipo 2 y en la obesidad, lo que sugiere que la resistencia tisular a la acción de la insulina podría desempeñar un importante papel en la génesis de la "enfermedad hepática por depósito de grasa" que acompaña con frecuencia a estos dos procesos. Los mecanismos por los que las alteraciones metabólicas asociadas a la resistencia a la insulina contribuyen a la aparición de esteatosis o NAFLD no se conocen con exactitud, aunque se cree que la hiperinsulinemia resultante podría inducir una situación de estrés oxidativo intrahepático que, en la actualidad se reconoce como uno de los factores más importantes en la patogenia de la NAFLD.(1,4,5) La dislipemia, ya sea hipertriglicéridemia, hipercolesterolemia o ambas, se asocia con frecuencia a la NAFLD(4)

La cirugía abdominal derivativa para el tratamiento de la obesidad mórbida, como la gastroplastía y el bypass intestinal, también se ha descrito como factor



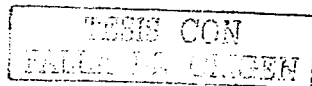
etiológico de la NAFLD(4). La mayoría de los enfermos sufren esteatosis hepática antes de la intervención(1,4)

La NAFLD se ha relacionado con la ingestión de fármacos, como el maleato de perhexilina (actualmente retirado del mercado) y la amiodarona (antiarrítmico). Otros fármacos asociados con más frecuencia con la NAFLD, como los estrógenos sintéticos, el tamoxifeno, los glucocorticoides, la sulfasalazina, la espirolactona, el metrotexate, el naproxeno y la oxacilina, siendo ya más raros los casos de NAFLD asociados con la toma de bloqueadores de los canales del calcio, como el nifedipino y el diltiazem (1,4)

Otras entidades que, aunque más raramente, se han relacionado con la aparición de NAFLD como resección de intestino delgado, nutrición parenteral total la diverticulosis yeyunal con sobrecrecimiento bacteriano, gastroplastia para obesidad mórbida, derivación biliar, enfermedad de Cristian Weber, abetalipoproteinemia, el síndrome del aceite tóxico Anexo 1 (1,4)

Un hecho que se debe tener en cuenta es que se pueden encontrar varios factores etiológicos o causas de NAFLD en un mismo paciente, aunque también se han descrito casos de NAFLD sin factores etiológicos predisponentes conocidos(1)

La patogenia de la NAFLD, ya sea de etiología alcohólica o no alcohólica, no es del todo bien conocida, pero hoy día se acepta ampliamente la hipótesis de que el sustrato patológico inicial sobre el que podrán aparecer o no las lesiones inflamatorias típicas de la EH es la acumulación intrahepática de grasa en forma de triglicéridos, denominada esteatosis (6). La cuestión es por qué existen casos de esteatosis hepática que no evolucionan nunca hacia formas de EH y, por el contrario, otras progresan hacia formas evolucionadas de EH con fibrosis. Por todo ello, parece evidente que la solución a este dilema patogénico pasa por conocer el o los mecanismos implicados en la transición de una simple esteatosis hepática, de pronóstico habitualmente benigno, a una esteatohepatitis con su potencial evolución a cirrosis. En los últimos años, se han acumulado



ciertas evidencias experimentales, provenientes en su mayoría del estudio de modelos animales, que sugieren que al menos uno de esos nexos patogénicos entre la esteatosis y la esteatohepatitis puede ser la peroxidación lipídica, lo que ha permitido desarrollar la teoría patogénica actualmente conocida como la "teoría del doble impacto". (1,4.)

Para que esta apareciese, además de la esteatosis, el primer impacto, se requeriría una fuente adicional de estrés oxidativo, el segundo impacto, capaz de inducir peroxidación lipídica en un grado suficiente para vencer los mecanismos de defensa celulares, lo que pondría en marcha distintos sistemas moleculares implicados en vías proapoptóticas y proinflamatorias.(1,8,9,10)

El papel del hierro intrahepático en la patogenia de la NAFLD sigue siendo controvertido, existiendo un elevado porcentaje en el que se ha encontrado un incremento de la concentración intrahepática de hierro en relación con estadios fibróticos avanzados, también han salido a la luz datos de un grupo de pacientes con NAFLD en los que no se observó una concentración anormalmente elevada de hierro hepático. (1,4,7,8)

El diagnóstico de la NAFLD se fundamenta en 3 criterios propuestos por Powell et al (11)

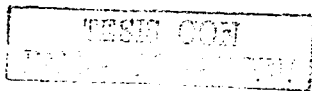
1. - Exclusión de un consumo excesivo de alcohol.
2. - Exclusión de otras causas de enfermedad hepática crónica.
3. - Lesiones histológicas típicas de esteatohepatitis.

La biopsia hepática, además de ser imprescindible para el diagnóstico de la NAFLD, va a aportar información clave para establecer el pronóstico evolutivo y, por tanto, para indicar el tratamiento adecuado. La biopsia hepática también es útil para determinar el efecto de tratamiento. (1) Con objeto de homogeneizar los criterios histopatológicos de la NAFLD, tanto desde un punto de vista práctico como de investigación, se han publicado diferentes sistemas para la cuantificación de las lesiones histológicas de esta entidad, siendo actualmente el

más aceptado el índice de actividad histológica propuesto por Brunt et al. que es un sistema semicuantitativo que clasifica la actividad inflamatoria (grado) de 0 a 4 y la fibrosis (estadio) de 0 a 4 Anexo 2 (1.4.12)

Se sabe que la esteatosis hepática simple es una entidad habitualmente de curso benigno, por lo que para el diagnóstico de esta entidad bastaría la evidencia clínica y ecográfica pero, en cambio, se ha comprobado que la NAFLD es una entidad potencialmente progresiva, y recientemente se ha observado que es una causa muy importante de cirrosis criptogénica y, por tanto, de trasplante hepático. Asimismo, se ha puesto de manifiesto que existen una serie de factores que aumentan el riesgo de evolución de la NAFLD hacia formas más avanzadas, incluyendo la aparición de cirrosis. Entre estos factores se han identificado la edad ( $> 40$  años), un índice de masa corporal alto ( $> 40 \text{ Kg/m}^2$ ), un cociente GGT / GPT superior a 1 y la coexistencia de al menos dos causas de NAFLD, como la diabetes mellitus y la dislipemia. Por tanto, parece razonable recomendar que la biopsia hepática se realice en aquellos pacientes con sospecha de NAFLD que presenten los factores de riesgo mencionados, ya que probablemente serán éstos los que puedan obtener un mayor beneficio terapéutico de la información aportada por la biopsia hepática.(1)

Una edad de 45 años o más, la presencia de obesidad o Diabetes mellitus tipo 2 y una proporción de aspartato aminotransferasa: alanina aminotransferasa de 1 o mayor es indicador notable de fibrosis hepática avanzada. En el subgrupo de pacientes con sobrepeso con un índice masa corporal por arriba de 25, edad avanzada vieja, índice de masa corporal alto, y niveles superiores de alanina aminotransferasa y triglicéridos también son indicadores de fibrosis hepática avanzada (1) En los pacientes muy obesos con un índice de masa corporal de más de 35, un índice de resistencia de insulina de más de 5, hipertensión sistémica, y niveles elevados de alanina aminotransferasa correlaciona fuertemente con la presencia de esteatohepatitis, considerando que la



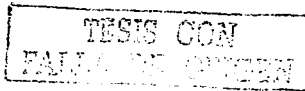
hipertensión y los niveles elevados de alanina aminotransferasa y péptido C. hacen pensar en la presencia de fibrosis avanzada (1)

Una alta proporción de pacientes de 48 a 100% están asintomáticos (3). La mayoría de pacientes con esteatohepatitis no tienen signos ni síntomas de enfermedad hepática al momento del diagnóstico, si bien algunos pacientes reportan fatiga, malestar y sensación de plenitud en el cuadrante superior derecho del abdomen. La hepatomegalia es el único hallazgo físico en la mayoría de los pacientes, la acantosis nigricans, puede hallarse en niños con esteatohepatitis. Los hallazgos de enfermedad hepática crónica y trombocitopenia sugieren enfermedad avanzada con cirrosis. Una alta proporción de pacientes con cirrosis criptogénica comporten características clínicas y demográficas con los pacientes de esteatohepatitis no alcohólica, sugiriendo que su cirrosis criptogénica es esteatohepatitis no alcohólica sin diagnosticar (1)

Niveles séricos elevados leve a moderadamente de TGO, TGP o ambas son las más frecuente alteración de laboratorio encontradas en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. La relación TGO:TGP es usualmente menor de 1 pero se incrementa en presencia de cirrosis. Generalmente, hay una elevación moderada de los niveles séricos de aminotransferasas de 2 a 3 veces el rango en la hepatitis no alcohólica, la elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) es mayor que de la aspartato aminotransferasa (AST), en contraste de los pacientes con enfermedad hepática relacionada con el alcohol. (1,4)

La FA sérica, GGT o ambas están arriba de lo normal en la mayoría de los pacientes, si bien el grado de elevación es menor que el visto en hepatitis alcohólica. Otras anomalías incluyendo hipoalbuminemia, tiempos de protrombina prolongado e hiperbilirrubinemia pueden hallarse en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica en estadio cirrótico. (1)

Los niveles elevados de ferritina sérica se documenta en la mitad de pacientes, y en 6 a 11% de ellos se encuentra incrementada la saturación de transferrina, el

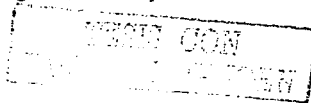


índice de hierro hepática y el nivel de hierro hepático, sin embargo son usualmente normales. se ha sugerido que la heterocigocidad para el gen de hemocromatosis ( HFE ) puede ser mayor en esteatohepatitis no alcohólica y que la sobrecarga hepática de hierro se asocie con enfermedad hepática más severa. Los datos clínicos de gran número de pacientes sin embargo, muestran que no siempre es así.(1,4)

En el ultrasonido, la infiltración grasa del hígado produce un incremento difuso en la ecogenicidad comparada con los riñones. se muestra una textura hiperecótica e hígado grasa brillante. La ultrasonografía tiene sensibilidad de 89% y especificidad del 93% para detectar esteatosis, y una sensibilidad de 77% y especificidad de 89% para detectar fibrosis (1)

La infiltración grasa del hígado produce baja densidad del parénquima hepática en la tomografía computada. La esteatosis es difusa en la mayoría de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica pero ocasionalmente es focal. Consecuentemente la ultrasonografía y la tomografía computada pueden ser mal interpretadas refiriendo masa hepática maligna. En tales casos la resonancia magnética puede distinguir lesiones ocupativas de espacio de, infiltración grasa focal o diseminación difusa. La espectroscopia de resonancia magnética permite una valoración cuantitativa de la infiltración grasa al hígado (1)

La historia natural de enfermedad de la NAFLD no ha sido bien definida, pero parece ser determinada por la severidad de daño del histológico. En cinco series de casos, 54 de 257 pacientes con la presencia de NAFLD por biopsia hepática durante una media de seguimiento de 3.5 a 11 años. De estos pacientes, 28% tenían progresión de la lesión hepática, 59 % no tenían ningún cambio y 13 % tenían mejora o resolución de lesión hepática. La progresión del esteatosis a esteatohepatitis y a fibrosis más avanzada o a cirrosis ha estado reconocido en varios casos. Algunas de las pocas muertes que ocurrieron entre los 257 pacientes estaban relacionadas a hígado, incluyendo uno con cáncer



hepatocelular. Así, muchos pacientes con NAFLD tienen un curso relativamente benigno, considerando que en algunos otros, la enfermedad progresa a las cirrosis y sus complicaciones. Pacientes con esteatosis pura en la biopsia hepática parecen tener un mejor pronóstico dentro del espectro de la NAFLD considerando que los rasgos de esteatohepatitis o la fibrosis avanzada son asociados con un peor pronóstico. (13)

El tratamiento se base principalmente en el manejo de las enfermedades asociadas en pacientes con diabetes mellitus o hiperlipidemia, el buen control metabólico es recomendado siempre, pero no siempre es eficaz para invertir la enfermedad. Sólo estudios pequeños modelos de estudio que duran un año o menos se han informado a la fecha. El Gemfibrozil, la vitamina E ( alfa-tocoferol) y metformin han mostrado mejorar las pruebas de función hepáticas. El Ursodiol, betaine, vitamina E, las triazolidendiona tioglitazona llevaron al mejoramiento en los resultados de las pruebas hepáticas así como de los resultados del histológicos. ( 1) Otras terapias futuras que actuaran sobre la patogenia como inhibir las citocinas pro inflamatorias como receptores antagonistas de anticuerpos anti- TFN, Antibióticos, lactobacilos, para prevenir endotoxemia en la progresión de la enfermedad. El trasplante hepático es una alternativa en pacientes en etapa terminal con esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis. (1)

TRABAJO CON  
FALLA DE ENTRENAMIENTO



## **MATERIAL Y METODOS:**

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, observacional que incluyó la revisión de expedientes clínicos de pacientes hombres y mujeres, mayores de 16 años, derechohabientes del IMSS que les fue realizada Biopsia hepática como parte del protocolo de estudio para hepatopatía en el Hospital de Especialidades Centro Médico "la Raza" en el periodo comprendido del 1° Enero 2001 a 31 Diciembre 2001 y cuyo reporte de patología concluyera Enfermedad hepática grasa no alcohólica y en quienes se halla descartado otras causas de hepatopatía crónica como son las infecciones virales (virus de la hepatitis B y C), Enfermedades autoinmunes (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria) y Enfermedades metabólicas (enfermedad de Wilson, hemocromatosis y porfirias).

Se identificaron en el expediente clínico los siguientes antecedentes: edad, género, peso, talla, IMC, ingesta de bebidas alcohólicas así como antecedente de Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, dislipidemia incluyendo tiempo de diagnóstico y tratamiento recibido, antecedentes quirúrgicos en particular la realización de cirugía para tratamiento de la obesidad, ingesta de fármacos incluyendo dosificación y tiempo de ingesta se registro los niveles de química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático antes de la realización de biopsia hepática

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Pacientes hombres y mujeres, mayores de 16 años, derechohabientes del MISS que cuenten con Biopsia hepática realizada en el Hospital de Especialidades Centro Médico "la Raza" en el ciclo 1° Enero 2001 a 31 Diciembre 2001.

ESTUDIO CON  
TALLA DE ORIGEN

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Pacientes con antecedente de consumo de bebidas alcohólicas de al menos 40gr de alcohol a la semana.

Pacientes con antecedentes de otras causas de hepatopatía crónica como son:

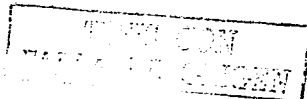
- Las infecciones virales (virus de la hepatitis B y C)
- Enfermedades autoinmunes (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria)
- Enfermedades metabólicas (enfermedad de Wilson, hemocromatosis y porfirias)

**CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:** Pacientes que por algún motivo no se cuente con el expediente clínico. Se incluyeron en el estudio a un total de 20 pacientes.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** La información se almaceno en una base de datos empleando el programa de computación SPSS versión 11.0.

Se realizó estadística descriptiva con análisis exploratorio de datos: distribución de las variables. Análisis univariado: media, desviación estándar, frecuencias absolutas y relativas

Análisis bivariado: t de Students o U de Mann Wihthey para variables continuas,  $X^2$  y/o prueba exacta de Fisher para variables categóricas, análisis estratificado.



## RESULTADOS

Se recolecto el número total de biopsias hepáticas realizadas del primero de Enero del 2001 al 31 de Diciembre del mismo año.

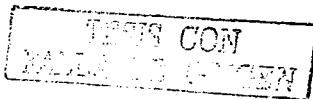
Durante dicho lapso se registraron 223 Biopsias hepáticas de las cuales 20 cumplían con los criterios de Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica (NAFLD) con una frecuencia de 8.9% por año.

De los 20 casos de NAFLD, 15 fueron mujeres (75%) y 5 hombres (25%) con una relación 3:1 mujeres, hombres. La edad media de los pacientes fue de  $39.5 \pm 12.28$  (Intervalo 16-58 años). El índice de masa corporal medio fue de  $28.45 \pm 7.13$  (Intervalo 18-53). Los datos demográficos, así como la presencia de enfermedades predisponentes a NAFLD se muestran en la Tabla 1.

Tres pacientes presentaban Diabetes mellitus antes de la realización de la biopsia hepática (15%), el tiempo de evolución promedio fue de 4.3 años, 2 de los pacientes tomaban Glibenciamida en dosis de 15.20mg/día, uno de los pacientes solo era controlado con medidas dietéticas

Seis pacientes (30%) eran hipertensos, el tiempo promedio de evolución fue de 3.5 años, pacientes manejados con monoterapia y 2 más manejados con doble esquema antihipertensivo. Los fármacos antihipertensivos usados fueron Captopril, Metoprolol, Clortalidona y Nifedipina. El tiempo promedio de ingesta fue de 3.5 años.

Tres pacientes (15%) presentaban Hipercolesterolemia e Hipertrigliceridemia mismos que recibieron manejo con Pravastatina y Bezafibrato; más un paciente el cual solo presentaba Hipertrigliceridemia.



El 50% de los pacientes tenían sobrepeso, 20% Obesidad, 20% peso normal, solo 1 paciente presentó un IMC correspondiente a Obesidad Severa y 1 paciente con peso bajo. Tabla 1

11 de los pacientes presentaba una enfermedad inmunológica (55%), 10 de ellos correspondientes a una patología Reumatológica 5 (25%) pacientes presentaba LES. 2 (10%) Síndrome anticuerpos antifosfolípido primario, 1 paciente (5%) Artritis Reumatoide, 1 paciente (5%) Esclerodermia y 1 (5%) paciente con Enfermedad Articular Degenerativa así como un paciente con Anemia Hemolítica Autoinmune. Tabla 2

Dentro de los antecedentes patológicos se presentaron los siguientes: a un paciente se le estableció el diagnóstico de Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, un paciente había presentado Pancreatitis, un paciente más tenía antecedente de Enfermedad Vascular Cerebral e Insuficiencia Venosa Periférica.

Dentro de los medicamentos que estos pacientes consumían y que se han relacionado a la presencia de NAFLD se encuentran los siguientes: 11 pacientes (55%) recibieron manejo con esteroides: 3 recibieron pulsos de Metilprednisolona a dosis de 1-1.5gr por pulso ( no fue posible determinar el número de pulsos recibidos), 8 pacientes recibieron manejo con Prednisona a dosis de 1-2mg / kg de peso y posteriormente dosis de reducción sin embargo la dosis de mantenimiento varío de 5-20mg/día.

4 pacientes (20%) contaron con antecedente de manejo con Metotrexate, las dosis utilizadas fueron de 7.5mg/semana variando el tiempo de utilización de 2 semanas a 2 años. Ácido acetilsalicílico (15%), Espironolactona (20%), Naproxen (15%), Nifedipino (15%). Tabla 3

TRABAJO CON  
FARMACIA DE ORIGEN

Se reporto la ingesta de medicamentos como son: Carbamazepina, Acenocumarina, Ciclofosfamida, Azatriopina, D-penicilamina, Pentoxifilina, Cloroquina, Ciclosporina, Pravastatina, Bezafibrato, Glibenclamida, Paracetamol, Diclofenaco, Furosemide, Clortalidona, Metoprolol y Captopril.

Los parámetros bioquímicos basales se muestran en la Tabla 4

Dentro de las alteraciones bioquímicas encontradas en estos pacientes se observo una elevación considerable de los niveles de GG<sub>T</sub> con una media de 197.65U/l, aproximadamente 4 veces el valor normal, al igual que de la Fosfatasa alcalina con una media de 210U/l, así como incrementos de DHL, TGO y TGO de 1 a 2 veces por arriba de los valores normales, sin embargo se reportaron 5 pacientes (20%) con niveles normales de transaminasas.

Otras alteraciones bioquímicas encontradas fueron la presencia de cifras de glucosa plasmática bajas, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia e hipertrigliceridemia, estos reportes correspondientes a pacientes con datos clínicos de un estadio cirrótico.

En todos los casos se identifico al menos una causa relacionada a la presencia de NAFLD sin embargo hubo pacientes que presentaron más de 1 factor asociado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN

20 de las 223 biopsias realizadas en el HECMR cumplen con los criterios para NAFLD con un frecuencia de 8.9 casos por año. La frecuencia encontrada en este estudio fue similar a la reportada previamente en otros informes (4).

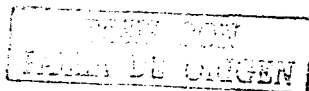
La NAFLD fue un diagnóstico de sospecha poco pensado ya que solo 2 biopsias hepáticas fueron realizadas con este diagnóstico.

La relación hombre: mujer no cambio con relación a reportes realizados por Sheth (4) aunque no coinciden con los reportes hechos por Bacon quien reporto una alta incidencia en hombres (58%) (14)

La mayoría de los casos se presentaron dentro de la tercera y quinta década de la vida variando a lo reportado por Sheth (4) quien informo de una alta incidencia en pacientes de la quinta y sexta década de la vida, esta variación puede ser justificada debido a la alta incidencia en este reporte de pacientes con una enfermedad inmunológica misma que es más frecuente en pacientes jóvenes y al igual que en otros reportes se presento en este estudio el caso de un paciente de 16 años.

En este estudio 50% de los pacientes presentaban sobrepeso, 20% obesidad datos similares a reportes previos n donde se ha informado que un 30-100% de los pacientes frecuentemente presentan obesidad (1,4)

15% de los pacientes contaban con antecedente de Diabetes mellitus cifra que coincide con lo informado por Angulo y Sheth quienes reportaron una prevalencia de 10-75%, la prevalencia de dislipidemia no vario a lo reportado por estos mismos autores sin embargo es probable que esta cifra sea mayor en Hospitales de segundo nivel. Un gran porcentaje de los pacientes (55%) presentaban como



antecedente una patología Inmunológica y en cuyos pacientes el principal diagnóstico de sospecha ante parámetros bioquímicos anormales fue la Hepatitis autoinmune y la Cirrosis biliar primaria mismas que fueron descartadas por exámenes inmunológicos correspondientes y por Biopsia hepática.

En estos pacientes los principales factores relacionados a la presencia de NAFLD fue el uso de fármacos, de los cuales los principales fueron los esteroides seguido del uso de Metotrexate, Ácido acetilsalicílico, Espironolactona, Naproxen y Nifedipino mismos que se han asociado ampliamente a la presencia de NAFLD

En 2 pacientes ya presentaban al momento de la biopsia hepática datos clínicos y bioquímicos de cirrosis hepática.

TRABAJOS CON  
FALTA DE CUIDADO

## CONCLUSIONES

La NAFLD es un padecimiento con poco índice de sospecha sin embargo no es infrecuente encontrarla.

La GGT sérica seguida de la FA y DHL fueron los principales marcadores bioquímicos relacionados a la presencia de NAFLD, contrario a lo encontrado con los niveles de transaminasas las cuales no son un parámetro indicador de NAFLD.

De este estudio se puede concluir que la NAFLD no es una entidad rara en nuestro medio, sin embargo cursa asintomática y es poco sospechada.

Las transaminasas no son un parámetro bioquímico que nos oriente a sospechar en este padecimiento siendo la GGT el más indicativo de GGT en este estudio.

Es importante tener en cuenta como diagnóstico de sospecha la NAFLD ante un paciente con niveles elevados de GGT y FA aunado a otros factores tales como son el sobrepeso u obesidad, Diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia y uso de fármacos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## BIBLIOGRAFÍA:

1. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. N Engl J Med 2002; 346: 1221-1231.
2. Agrawal S, Bonkovsky H. Management of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Analytic Review. J Clinical Gastroenterology. 2002; 35: 253-261
3. McCullough A. Update on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Clin Gastroenterology 2002; 34(3) 255 – 262
4. Sheth S, Gordon F, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis. Ann Intern Med. 1997; 126 (2): 137-145.
5. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology 2001; 120: 1183-92
6. Diazani MU. Biochemical of fatty liver in: Meeks RG, Harrison SD, Bull RJ. Hepatotoxicology. Boca Raton, FL: CRC Pr; 1991: 327-99.
7. Chitturi S, Farrell G. Etiopathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. Seminars in Liver Disease 2001; 21 (1) 27-41.
8. Ludwig J, McGill D, et al. Review. Nonalcoholic Steatohepatitis. Journal of Gastroenterology and Hepatology 1997; 12 ( 5): 398-403.
9. Passayre S, Igarashi M, et al. Perhexilene maleate-induced cirrhosis. Gastroenterology, 1979; 76: 170-7

TRABAJO CON  
FALLA DE ORIGEN

10. Lefkowitz J. Pathology of the liver. Current opinion in Gastroenterology. 1999; 15(3): 192-199.
11. Powell EE, Cooksley WG, et al. The Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology. 1990; 11: 74-80
12. Brunt E. Nonalcoholic Steatohepatitis: Definition and Pathology. Seminars in Liver Disease. 2001; 21 (1): 3-16
13. Teli MR, James OFW, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis : an follow -up study. Hepatology 1995; 22: 1714 - 9
14. Bacon BR, Farahvash MJ, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology. 1994; 107: 1103-1109

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



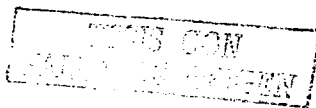


**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Nombre: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_  
 Cédula: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_  
 Genero: F \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ No. De Paciente: \_\_\_\_\_

Ingesta de Bebidas alcohólicas: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
 1-3 copas al día \_\_\_\_\_ 4 ó +copas al día: \_\_\_\_\_ Otros: \_\_\_\_\_  
 Fecha de Biopsia: \_\_\_\_\_ Numero de Folio: \_\_\_\_\_

<i>Laboratorio</i>	<i>Fecha:</i>
Glucosa	
Proteínas totales	
Albumina	
Globulinas	
TGO	
TGP	
DHL	
FA	
GGT	
Colesterol Total	
Trigliceridos	
Colesterol HDL	
Colesterol LDL	
Tiempo de protrombina	
Tiempo de tromboplastina	
Plaquetas	
Urea	
Creatinina	
Bilirrubina directa	
Bilirrubina indirecta	



<i>Diagnósticos previos:</i>	<i>Tiempo de diagnóstico</i>	<i>Tratamiento recibido</i>
Diabetes Mellitus		
Hipertensión arterial		
Dislipidemia:		
Trigliceridemia _____		
Hipercolesterolemia _____		
Otros:		

<i>Antecedentes</i>	<i>Fecha de cirugía</i>	<i>Tipo de procedimiento</i>
<i>Quirúrgicos:</i>		
Cirugías para Tratamiento de obesidad:		

<i>Uso de fármacos</i>	<i>Dosificación</i>	<i>Tiempo de Ingesta</i>
Amiodarona		
Estrógenos		
Tamoxifeno		
Glucocorticoides		
Sulfazalazina		
Espironolactona		
Metotrexate		
Naproxen		
Oxacilina		
Nifedipino		
Diiltiazem		

TESTS OK  
FALLA AL CONTROL

DEPTO. Y LABORATORIO DE ANÁLISIS  
DE LA BIOMEDICINA

**TABLA 1 Datos Demográficos**

Paciente	Edad	Genero	IMC
1	23	Mas	28.30 Φ ⊕ σ
2	25	Mas	27.40 Ж
3	47	Fem	35.7 Φ
4	26	Fem	21.60 ∅ ■ Ж
5	58	Fem	53.00 Δ
6	16	Fem	28.31 Ж
7	45	Fem	28.30
8	36	Fem	20.20 Ж
9	45	Fem	24.60 J
10	32	Fem	24.10
11	28	Mas	28.10
12	58	Fem	25.30 J
13	37	Fem	18.80
14	50	Fem	25.90 ‡ ∅ ■ ⊕
15	37	Fem	32.00 Ж
16	57	Fem	25.30 J
17	40	Fem	33.50 ‡ ■
18	48	Fem	29.20 ‡ Ω
19	32	Mas	30.40 ∅ ■ φ
20	49	Mas	29.10

‡ Diabetes mellitus

J Hipertensión Arterial

∅ Hipercolesterolemia

■ Hipertrigliceridemia

Ж Lupus eritematoso sistémico

Ω Artritis Reumatoide

Φ Síndrome anticuerpos antifosfolipidos  
Primario

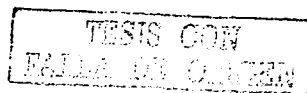
Δ Esclerodermia

⊕ Enfermedad Articular Degenerativa

⊖ Insuficiencia Venosa Periférica

σ Enfermedad Vascular Cerebral

φ Pancreatitis



**Tabla 2 Padecimientos inmunológicos**

Enfermedad	No. De Pacientes	%
Lupus eritematoso sistémico	5	25
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario	2	10
Artritis Reumatoide	1	5
Esclerodermia	1	5
Enfermedad Articular Degenerativa	1	5
Anemia Hemolítica Autoinmune	1	5

**Tabla 3 Tratamientos Empleados Relacionados a NAFLD**

Medicamento	No. De Pacientes	%
Prednisona	8	40
Metilprednisolona	3	15
Metotrexate	4	20
Espironolactona	4	20
Ácido Acetilsalicílico	3	15
Naproxen	3	15
Nifedipino	3	15

TIENE CON  
FALLA DE ORIGEN



**Tabla 4 Parámetros Bioquímicos**

Determinación	Valores Normales	Media	Desviación estándar	Intervalos
Glucosa	70-110mg/dl	83.90	± 16081	56-117
Proteínas totales	6.4-8.3g/dl	6.67	±.77	4.9-8.00
Albúmina	3.4-5.0g/dl	3.52	±.86	2.3-5.5
Globulinas	2.5-3.1U/l	3.16	±.64	2.5-4.8
TGO	9.0-36U/l	63.35	±.444	15-172
TGP	10-28U/l	77.05	±66.87	17-264
DHL	100-210U/l	232.55	±86.01	35-441
FA	42-141U/l	210	±244.76	58-1146
GGT	9-50U/l	197.65	±150.95	20-578
Colesterol	140-220mg/dl	173.35	±46.21	34-244
Triglicéridos	35-135mg/dl	213.80	±74.49	66-387
Bilirrubina directa	0.00-0.30	2.23	±5.06	0.12-18.95
Bilirrubina indirecta	0.20-1.00	0.7910	±.7558	0.18-3.15

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN