

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

ESTEATOSIS HEPATICA Y ESTEATOHEPATITIS EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2 REPORTE
HISTOPATOLOGICO

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DRA. GABRIELA NUÑEZ GUARDADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA



ASESOR DE TESIS: DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
PROFESOR DEL CURSO DE POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA
DR. CESAR RIVERA BENITEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

MEXICO, D. F.

2005

m348403



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.

ESTEATOSIS HEPÁTICA Y ESTEATOHEPATITIS EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS 2.
REPORTE HISTOPATOLÓGICO

AUTOR:



DRA. GABRIELA NÚÑEZ GUARDADO
Médico Residente de Medicina Interna
Agosto 2005

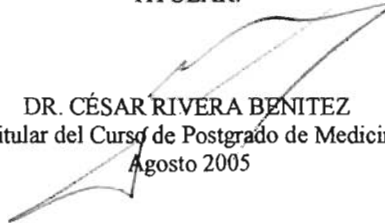


ASESOR DE TESIS:



DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
Profesor del Curso de Postgrado de Medicina Interna
Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna
Agosto 2005

TITULAR:



DR. CÉSAR RIVERA BENÍTEZ
Profesor Titular del Curso de Postgrado de Medicina Interna
Agosto 2005

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por cada uno de los minutos que me ha permitido vivir....

A MI FAMILIA:

- Papá y mamá por sostener cada paso que doy, por sus principios, consejos, simplemente por tanto amor....

- Ely por cada palabra de aliento que me otorga.

A todos y cada uno de los que participaron para llegar a este momento...

A MIS MAESTROS:

Por cada una de sus enseñanzas y consejos, por cada llamada de atención que siempre me permite ser mejor.

A cada uno de mis profesores del curso de postgrado por su apoyo incondicional.

A MIS AMIGOS:

Por cada momento compartido.

A MANI:

Por iniciar conmigo una nueva ilusión.

A MIS PACIENTES:

Porque sin ellos el sentido de mi vida desaparecería, por alentarme a seguir adelante para ser siempre mejor...

ÍNDICE:

ABREVIATURAS.	5
INTRODUCCIÓN.	6
ANTECEDENTES:	
Definición	7
Antecedentes históricos	8
Epidemiología	8
Historia natural de la enfermedad	8
Clasificación	9
Patología	10
Patogenia	11
Cuadro clínico	13
Diagnóstico	13
Tratamiento	14
OBJETIVO.	15
JUSTIFICACIÓN.	15
MATERIAL Y MÉTODOS.	15
RESULTADOS.	16
DISCUSIÓN.	22
CONCLUSIONES.	23
BIBLIOGRAFÍA.	24

ABREVIATURAS

- AASLD: Asociación Americana para estudio de enfermedades hepáticas.
- AGL: Ácidos grasos libres.
- APO A: Apoproteína A.
- APO B: Apoproteína B.
- ATP: Adenosin trifosfato.
- COL: Colesterol.
- DM 2: Diabetes mellitus tipo 2.
- Dx: Diagnóstico.
- EH: Esteatosis hepática.
- EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica.
- FAP: Factor activador de plaquetas.
- FGT b: Factor de crecimiento tumoral beta.
- FNT a: Factor de necrosis tumoral alfa.
- GLT 4: Transportador de glucosa 4.
- HAS: Hipertensión arterial sistémica.
- HGNA: Hígado graso no alcohólico.
- IAM: Infarto agudo al miocardio.
- IL8: Interleucina 8
- IKKB: Péptido inhibidor kappa kinasa
- IMC: Índice de masa corporal.
- IRS-1: Receptor para la insulina tipo 1.
- MAP: Proteína activadora mitógena.
- MAD: Malonaldehído.
- NK-kB: Factor nuclear kappa beta.
- PMN: Polimorfonucleares.
- PPAR g: Receptor de activación de proliferación de peroxisomas tipo gamma.
- TAG: Triacilglicéridos.
- TGO/ALT: Transaminasa glutámico oxalacética/Alaninotransferasa.
- TGP/AST: Transaminasa glutámico pirúvica/Aspartato aminotransferasa.
- USG: Ultrasonido.
- VHB: Virus de la hepatitis B.
- VHC: Virus de la hepatitis C.
- VLDL: Lípidos de muy baja densidad.

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA), actualmente se ha llegado a considerar como la hepatopatía más frecuente en países como Estados Unidos, con una frecuencia aproximada del 10% en la población en general y hasta del 30-100% en paciente con obesidad y diabetes mellitus (DM). Es un síndrome clínico patológico con un amplio espectro de hallazgos histológicos y pronóstico clínico; comprende a la esteatosis hepática (EH), la cual tiene generalmente un curso clínico benigno y a la esteatohepatitis (EHNA), que es la forma menos frecuente, más avanzada y que puede progresar a cirrosis hasta en un 25% de los pacientes que la presentan.

En la década de los '80 el término de HGNA fue utilizado por el Dr. Ludwig y desde entonces el interés ha crecido de manera considerable, principalmente debido al incremento en la incidencia y prevalencia de DM 2 y obesidad. En la actualidad se define y clasifica de acuerdo al consenso propuesto por la Asociación Americana para el estudio de Enfermedades Hepáticas en Atlanta, Georgia (AASLD-Septiembre del 2002).

El HGNA se asocia a una amplia variedad de etiologías entre las que se destacan: fármacos (corticoesteroides, amiodarona, inhibidores de canales de calcio y estrógenos), procedimientos quirúrgicos (resección extensa de intestino delgado, derivación yeyuno-ileal y derivación bilio-pancreática) y misceláneos (toxinas ambientales, diverticulosis de intestino delgado, lipodistrofia o hipobeta lipoproteinemia). La forma primaria está directamente relacionada con la resistencia a la insulina, diabetes mellitus, obesidad central, dislipidemia e hipertensión arterial sistémica (HAS). La fisiopatología propuesta involucra 2 pasos: el primero es la resistencia a la insulina (que origina esteatosis) y el segundo el estrés oxidativo, que produce peroxidación de lípidos y activación secundaria de citocinas inflamatorias.

La mayoría de las veces los pacientes cursan asintomáticos y aunque pueden existir alteraciones en transaminasas y estudios de imagen como el USG, el diagnóstico es puramente histopatológico. El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras enfermedades hepáticas donde la grasa se encuentra a menudo incrementada, como son: enfermedad de Wilson, hepatopatía autoinmune, galactosemia, infección por el virus de la hepatitis C y hepatopatía alcohólica; el tratamiento prácticamente está enfocado al manejo de las enfermedades coexistentes, teniendo como objetivo limitar y/o evitar la fibrosis.

DEFINICIÓN

Definimos a la EH como la acumulación de grasa en el hígado mayor a 5 ó 10% de su peso, pero es estimada en relación al porcentaje de hepatocitos observado al microscopio.¹ En cambio la EHNA se define en base a la presencia o ausencia de anomalías histopatológicas presentadas en la tabla I, de acuerdo a la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas.¹ (AASLD)

TABLA I

ANORMALIDADES HISTOPATOLÓGICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Componentes	Anormalidades histopatológicas
Necesarios para el diagnóstico	-Esteatosis macro y microvesicular, acentuada en la zona 3 -Inflamación lobar, por PMN y células mononucleares -Edema hepatocelular, típicamente en la zona 3
Usualmente presente No necesaria para el diagnóstico	-Fibrosis perisinusoidal en la zona 3 -Núcleo glucogenado hepatocelular en la zona 1 -Lipogranulomas en los lóbulos -Ocasionalmente cuerpos acidófilos en las células de Kupffer -Quistes de grasa
Puede estar presente No necesaria para el diagnóstico	-Hepatocitos con cuerpos de Mallory -Hierro hepatocelular en zona 1 peri-portal granular -Hepatocitos con mitocondrias gigantes
Inusual	-Esteatosis macrovesicular menor al 30% -Esteatosis pura o predominantemente microvesicular -Necrosis hialina esclerosante, lesiones veno-oclusivas -Inflamación portal mayor que inflamación lobular -Eosinófilos significantes en inflamación lobular o portal -Colestasis aguda o crónica

PMN: Polimorfonucleares

MODIFICADO DE: Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SC. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-16.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde 1958 las descripciones histopatológicas de HGNA fueron realizadas por Westwater y Fainer en un grupo de pacientes obesos, continuaron en 1975 con Peters y cols y en 1979 por Adler y Schaffner,² pero no fue sino hasta 1980, cuando el Dr. Ludwig³ utiliza el término de HGNA y lo presenta como una entidad; describió a mujeres predominantemente obesas, diabéticas, sin uso de alcohol y quienes presentaban alteraciones en la histología hepática. Posteriormente se han realizado múltiples protocolos entre los que destacan los de Powell, Bacon, Angulo, Harrison y Chitturi.

EPIDEMIOLOGÍA

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es un problema frecuente cuya prevalencia oscila del 10 al 25% en personas sanas, porcentaje que se incrementa hasta 70 a 100% en pacientes con obesidad y/o diabetes. En Estados Unidos de América, la prevalencia reportada en pacientes con DM 2 varía entre 10% al 75%, en pacientes con obesidad (IMC>30) de 22.5% al 52.8% y en pacientes con dislipidemia de 20% al 92% y si se asocian, hasta un 50% presentará EHNA.⁴ El rango de edad más frecuente es de 40 a 50 años y las mujeres son el sexo más afectado. Los pacientes con esteatosis hepática tienen una sobrevida de 67% y 59% a 5 y 10 años respectivamente.⁵ La mortalidad se presenta preferentemente en pacientes portadoras de enfermedades comórbidas. En México, son escasos los estudios realizados; Álvarez-Martínez reporta una prevalencia del 4.5% en pacientes con DM 2 en el Hospital Regional de Oaxaca.⁶ En el Hospital General de México no hay estadísticas.

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

En la historia natural de HGNA, debemos considerar previamente dos factores de exclusión. El primero de ellos es el límite en el consumo de alcohol (20 gr/día en mujeres y hasta 40 gr/día en hombres), el segundo factor a considerar es la falta de cumplimiento de los criterios histopatológicos ya descritos. Una vez identificados, el curso del HGNA dependerá del tipo histopatológico, los pacientes con EH ó EH con inflamación inespecífica, tienen generalmente un curso clínico benigno; en contraste, el 27% de los pacientes con EHNA pueden progresar a cirrosis a 20 años de seguimiento aproximadamente.

Han sido identificado como factores predictivos de fibrosis: la edad, el sexo, la obesidad, la DM, la HAS, la dislipidemia, la relación AST/ALT >1, el hierro hepatocelular y el índice cintura/cadera; dentro de los cuales los de mayor asociación son la DM y la obesidad. Solo el 11% muere a 20 años como promedio en el seguimiento de los pacientes que presentan EHNA.^{7,8,9,10,11}

CLASIFICACIÓN

Se han propuesto numerosas clasificaciones para la interpretación histopatológica del HGNA, con el fin de agrupar los diversos hallazgos que podemos encontrar. Algunas son sencillas como la que utilizó Adams y cols en la Clínica Mayo¹² y que agrupa en 4 tipos, como se muestra en la tabla II:

TABLA II
CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Tipo	Hallazgo
1	Grasa
2	Grasa + inflamación
3	Grasa + degeneración vacuolar
4	Grasa + fibrosis y/o cuerpos de Mallory

FUENTE: Adams AL. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsias. Journal of Hepatology 2005; 42:132-6.

Otras, sin embargo, pueden ser muy complejas; tal es el caso de la clasificación propuesta por la AASLD, realizada en septiembre del 2002, en Georgia, Atlanta y que divide por grados y estadio (tabla III y IV).¹

TABLA III
CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO POR GRADOS

GRADO 1 LEVE	-Esteatosis predominantemente macrovesicular, menor al 33% -Edema ocasionalmente observado, zona 3 -Inflamación lobar aguda (PMN) e inflamación crónica (células mononucleares) -Inflamación portal leve
GRADO 2 MODERADO	-Esteatosis usualmente mixta (macro y microvesicular) -Edema presente en zona 3 -Inflamación lobular y/o fibrosis pericelular, inflamación crónica moderada -Inflamación portal leve o moderada
GRADO 3 SEVERO	-Esteatosis usualmente mayor a 66%, zona 3 ó panacinar, mixta -Edema marcado predominantemente en zona 3 -Inflamación lobular aguda ó crónica concentrada en áreas de zona 3 -Inflamación portal moderada a severa

PMN: polimorfonucleares

MODIFICADO DE: Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SC. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single Topic Conference. Hepatology 2003; 37:1202-16.

TABLA IV

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO POR ESTADIOS

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES
1	Fibrosis pericelular, perivenular o perisinusoidal local o extensa
2	Estadio 1 + fibrosis portal extensa
3	Fibrosis focal o extensa
4	Cirrosis con o sin fibrosis perisinusoidal residual

MODIFICADO DE: Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SC. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single Topic Conference. Hepatology 2003; 37:1202-16.

PATOLOGÍA

Las características histopatológicas, que forman parte de HGNA, son muy diversas por lo que a continuación se definirán las más frecuentes:^{13,14}

-Esteatosis: puede ser macrovesicular, microvesicular o mixta; siendo la primera la lesión más común, se caracteriza por vacuolas dentro de los hepatocitos, que desplazan el núcleo y citoplasma; las microvesículas se forman por acumulación de pequeñas vacuolas localizadas alrededor o cerca del núcleo. La grasa se acumula predominantemente en la zona 3 del acino, pero con incremento en el número de vesículas, ocupa otras porciones del parénquima hepático.

-Degeneración vacuolar y necrosis: la primera es secundaria a edema del hepatocito, predominantemente en la zona 3. La necrosis lítica ocurre cuando la célula degenera y se asocia a condensación de fibras reticulares.

-Inflamación lobular: los infiltrados lobulares que se distinguen de otras formas de hepatopatías crónicas, son leucocitos PMN dentro de los sinusoides; pero pueden existir células mononucleares y linfocitos.

-Cuerpos hialinos de Mallory: son inclusiones perinucleares.

-Fibrosis: se caracteriza por la presencia de fibras de colágena en el espacio de Disse y es perisinusoidal.

Para realizar un diagnóstico diferencial patológico de EH y EHNA, debemos considerar lo siguiente: en el caso de esteatosis macrovesicular: alcohol, obesidad, diabetes, dislipidemia, terapia con esteroides y desnutrición. En el caso de esteatosis microvesicular: hepatotoxicidad por drogas, embarazo, gota, mitocondriopatías. La EHNA se asocia a obesidad, diabetes, hiperlipidemia, resistencia a la insulina y hepatotoxicidad por drogas (tamoxifeno y nifedipino, entre otras).¹⁴

PATOGENIA

El desarrollo de la esteatosis hepática es secundario a múltiples anomalías metabólicas que se asocian a diversas alteraciones genéticas. La resistencia a la insulina y el papel de las citocinas y ácidos grasos es la primera a la que haremos mención; se basa en la hipótesis de que la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia son anomalías primarias en hígado graso no alcohólico. Las señales intracelulares moduladoras de la insulina por activación de al menos nueve postreceptores, vía la actividad de tirosin cinasa están alteradas por defectos en el receptor de la insulina que solo se presentan en limitadas ocasiones, o por defectos en uno o más postreceptores. Otro mecanismo mayor de resistencia a la insulina, es el incremento en la concentración de ácidos grasos libres, por inhibición de la captación periférica de la glucosa y la inducción del péptido inhibidor Kappa Kinasa Beta (IKKB); este péptido activa el factor nuclear kappa beta (NK-kB), el cual a su vez promueve la transcripción de citocinas, como FNT, que además de jugar un papel importante inflamatorio, inhibe la fosforilación del receptor para la insulina (IRS-1) y la expresión del transportador para la glucosa (GLUT4). La sensibilidad de la insulina también está regulada por mediadores peptídicos; el tejido adiposo, en especial, la grasa mesentérica, se acumula directamente en el hígado, el cual es una rica fuente de citocinas y hormonas peptídicas, que regulan la descendente actividad metabólica, como ejemplos se encuentran: FNT (ya mencionado), angiotensinogeno, inhibidor activador de fibrinogeno tipo 1 y componentes del complemento. La leptina puede tener un papel importante al regular la participación de las grasas entre la beta oxidación mitocondrial y la síntesis de triacilglicéridos; así mismo, nuevos datos relevantes en el desarrollo de la fibrosis sugieren que la leptina es necesaria para la producción de la misma.¹⁵

El estrés oxidativo es un mecanismo central de daño hepatocelular en el hígado graso, se han identificado múltiples fuentes de estrés oxidativo e incluyen: citocromo P450, beta oxidación peroxisomal, electrones mitocondriales y reclutamiento de células inflamatorias. Por incremento en la actividad del citocromo 2E1 y 4 A se generan productos como el malonaldehído (MDA), altamente tóxico a nivel intracelular, potencializados por citocinas como la Interleucina 8 (IL8), así como quimiotácticos para PMN, que estimulan FGT b y a su vez células estrelladas las cuales pasan de un estado pasivo a un estado fibroblástico, capaz de producir colágeno y por lo tanto fibrosis.¹⁶

El incremento de los niveles de ácidos grasos libres, aumenta la resistencia a la insulina y puede ser directamente tóxico para los hepatocitos, por diversos mecanismos como: disrupción de la membrana por altas concentraciones (efecto detergente), inhibición de la ATPasa Na/K, inhibición de la glucólisis, falta de acoplamiento de la beta oxidación mitocondrial, disfunción mitocondrial, activación de la proteína C quinasa, alteración en la regulación de la homeostasis de la concentración intracelular de Ca, activación de los PPAR alfa, genotoxicidad de lípidos derivados de aldehídos reactivos formación de esteres temprana, ácidos grasos tóxicos y activación de la quinasa MAP (proteína activadora mitógena).

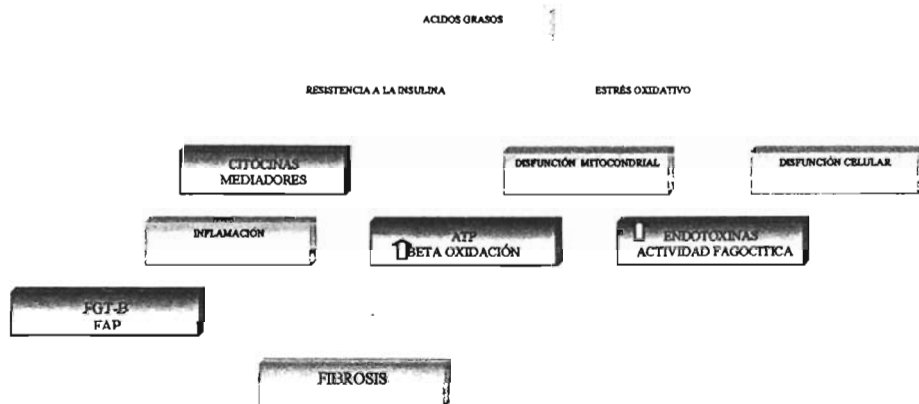
La principal ruta para disponibilidad de ácidos grasos libres al hígado es la secreción de TAG por los hepatocitos dentro del espacio de Disse como VLDL. La VLDL hepática se genera por un proceso complejo y se lleva a cabo en múltiples sitios; su síntesis requiere de Apo B-100 y Apo E; la primera de estas necesita de una proteína transportadora de TAG microsomal, cuya expresión se ve alterada en pacientes con hígado graso.

Los desórdenes en el depósito periférico de grasas, como las lipodistrofias se establecen por la inhabilidad completa o parcial del tejido adiposo, mecanismos alterados en la entidad de hígado graso, generalmente por mutaciones en el gen de los PPAR gammas.

Existe disfunción mitocondrial y, por lo tanto, alteración en la homeostasis de la energía; el ATP es crítico para el manejo de la integridad celular, su depleción puede predisponer a daño hepático celular y se ha observado que en pacientes con hígado graso el ATP se depleta secundario al daño mitocondrial, el cual a su vez se lleva a cabo por estructuras cristalinas que participan en el desarrollo posterior de la fibrosis. El hierro es un agente que promueve el estrés oxidativo y la fibrosis hepática.¹⁷

FIGURA I

FISIOPATOLOGÍA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA Y ESTEATOHEPATITIS



ATP: Adenosin de trifosfato.

FGT-B: Factor de crecimiento tumoral beta.

FAP: Factor activador plaquetario

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las características clínicas son diversas e inespecíficas como el dolor en el cuadrante superior derecho, molestias abdominales vagas y fatiga, puede haber alteraciones intestinales y constipación, además de acantosis nigrans, lipomatosis, lipodistrofia, paniculitis e incluso alteraciones neurológicas como parálisis muscular ocular, debilidad y manifestaciones inherentes a la DM y en estadios muy avanzados datos clínicos de cirrosis hepática. Hasta el 70% de los pacientes cursan asintomáticos.¹⁸

DIAGNÓSTICO

De manera incidental se pueden identificar alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, siendo la más frecuente una elevación de 2-3 veces de la alaninotransferasa (ALT) y el aspartato aminotransferasa (AST), aunque algunas veces pueden estar elevada de 5-10 veces; la relación AST/ALT es generalmente menor a 1, lo que ayuda a distinguirla de la hepatopatía alcohólica, cuando la relación es mayor a 1 sugiere un estadio fibrótico de la enfermedad. La fosfatasa alcalina y la gamaglutamil transpeptidasa pueden estar aumentadas de 2-3 veces en más del 50% de los casos; solo en la enfermedad avanzada, la albúmina y las bilirrubinas se ven alteradas. Puede haber hiperglucemia asociada a DM, así como dislipidemia usualmente a expensas de triacilglicéridos.^{19,20,3}

El ultrasonido tiene una sensibilidad del 89% y especificidad de 93% para EH, la cual disminuye a 77% y 89% respectivamente al presentar fibrosis. Son criterios ecográficos: aumento de ecogenicidad con respecto al riñón, visualización de la pared de los vasos portales y del diafragma, atenuación del sonido y hepatomegalia.²¹ La tomografía computada o la resonancia magnética tampoco incrementan mucho su especificidad y por lo tanto ninguna de estas modalidades se considera diagnóstica. La biopsia hepática es el estándar de oro para establecer el diagnóstico y la respuesta a tratamiento, pero prácticamente en la mayoría de los pacientes no puede ser realizada.

Diversos estudios se han desarrollado para utilizar técnicas no invasivas y determinar la posibilidad de EH y EHNA,

En todo paciente en protocolo para HGNA, se deberá solicitar un panel viral para hepatitis (VHB y VHC), cinética de hierro, anticuerpos antinucleares, anti músculo liso, antimitocondriales y antitiroideos.²¹

TRATAMIENTO

En lo que respecta al tratamiento, el objetivo principal es eliminar los factores de riesgo que condicionan esta entidad, de los cuales ya hemos hablado. Medidas generales como la reducción paulatina de peso, no mayor a 15 kg semana (ya que la pérdida rápida se asocia a un empeoramiento del problema e incrementa el riesgo de formación de cálculos biliares), han demostrado ser benéficas, desde la reducción del 10% de peso corporal. Generalmente, la orientación nutricional (en la cual es importante la ingesta de fibra) va siempre acompañada de ejercicio; observando como resultados la normalización bioquímica y de las anomalías ultrasonográficas. Erickson y cols demostraron la normalización de enzimas hepáticas y mejoría histopatológica en pacientes obesos con HGNA, sobre una pérdida del 9 al 28%.²²

El uso de agentes farmacológicos en estudios controlados va iniciando y se ha empleado varios esquemas, desde drogas que ayudan a la pérdida de peso, el control de hipertrigliceridemia, el incremento en la sensibilidad a la insulina, hasta antioxidantes y citoprotectores. Para disminuir la resistencia a la insulina se tienen las biguanidas y las tiazolidinedionas como medicamentos más utilizados. De las primeras de ellas, la metformina en particular, tiene una acción sobre los hepatocitos, reduciendo la producción de glucosa. Las tiazolidinedionas (rosiglitazona, troglitazona) que son drogas antidiabéticas, que actúan como ligandos para la proliferación de peroxisomas, activando el receptor gamma, y como consecuencia la sensibilidad a la insulina en tejido adiposo, así como disminución en niveles de leptina y FNT alfa; ha demostrado incluso reversibilidad de alteraciones histopatológicas. Un estudio publicado por Marchesini y cols²³ donde se administró metformina (500mg 3 veces al día por 4 meses a 20 pacientes con EHNA, histológicamente documentada), demostró mejoría significativa en un 50% en el nivel de ALT, aunque no existió confirmación histológica. Otro estudio publicado por Sanyal y cols²⁴ se estudiaron 21 pacientes con EHNA, 10 recibieron pioglitazona asociada a vitamina E como antioxidante y hepatoprotector y 11 recibieron vitamina E, realizaron biopsia hepática de control, encontrando una mejoría en los rangos de esteatosis en los pacientes que recibieron la combinación

Actualmente las drogas con potencial efecto antioxidante y hepatoprotectores, tiene resultados significativos en estudios diversos (principalmente pilotos); como el uso de vitamina E, que inhibe la producción de citocinas por leucocitos y la expresión de factores de crecimiento, así como el ácido ursodesoxicólico (ácido biliar) que posee efectos inmunomoduladores, propiedades antilípicas y efectos citoprotectores. Se han utilizado moduladores de citocinas, complementos alimenticios e incluso puentes yeyuno-iliales, sin gran éxito.^{25,26}

OBJETIVO.

Conocer la frecuencia de esteatosis hepática y esteatohepatitis en pacientes diabéticos tipo 2, de acuerdo a reporte histopatológico en necropsias realizadas del 2000 a 2003 en el servicio de patología del Hospital General de México.

JUSTIFICACIÓN

La esteatohepatitis y esteatosis hepática (Hígado graso no alcohólico) es una entidad de emergencia reciente vinculada con el síndrome metabólico, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica, y la obesidad mórbida. En la mayoría de los casos es asintomática pero puede llegar a tener implicaciones severas como en el caso de que evolucione a cirrosis. En la actualidad el único estudio adecuado para su diagnóstico es la biopsia hepática, inalcanzable en la mayoría de nuestros pacientes.

Mucho se ha discutido sobre la frecuencia real con la que se presenta, ya que carecemos de estadísticas propias que informen sobre su incidencia, su prevalencia y su mortalidad; motivo de realización de este estudio; ya que conociendo estos datos nos permitirá sospechar, identificar, diagnosticar y posteriormente tratar esta entidad, así como prevenir la aparición de la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo para lo cual se revisó el Reporte de los Protocolos de Necropsia del Archivo de la Biblioteca del Servicio de Patología del 1° de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2003. Se consideraron pacientes que tuvieran como antecedente el diagnóstico de Diabetes mellitus 2, sin importar si la causa de muerte era directamente por la enfermedad, complicaciones asociadas o por una causa independiente. Se excluyeron pacientes con antecedente de etilismo intenso, uso de agentes hepatotóxicos concomitantes y enfermedad hematológica u oncológica que infiltrara a la glándula hepática.

Se estudiaron las siguientes variables: DM, HAS, obesidad GII y GIII, dislipidemia, sexo, edad, hepatomegalia e hipertransaminasemia; además aspectos histopatológicos como la presencia de esteatosis macrovesicular, microvesicular, degeneración vacuolar, cuerpos de Mallory, inflamación aguda o crónica, fibrosis y cirrosis.

Para clasificación histopatológica de la EH y la EHNA se utilizó la propuesta por Adams¹² y cols.

RESULTADOS:

Se encontraron en la Biblioteca del Servicio de Patología 89 libros que contienen los Protocolos de Necropsias realizadas en el período comprendido del 1° de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2003, cada libro con 25 reportes, dando un total de 2225 reportes y los cuales se encuentran repartidos de la siguiente manera: en el año 2000, 475; en el 2001, 400; en el 2002, 725 y en el año 2003, 625 (cabe aclarar que estos se encuentran incompletos debido a razones administrativas propias del servicio).

Del los 2225 protocolos revisados, 340 pertenecían a pacientes con el diagnóstico de DM 2, eliminando 78 de ellos por presentar cualquiera de los criterios de exclusión antes mencionados, siendo el motivo principal etilismo crónico intenso.

Del total de pacientes con DM 2 (n: 262), 160 (61%) fueron mujeres y 102 (38.9%) fueron hombres, comprendidos en un rango de edad desde 35 a 96 años (con un promedio de 46 años). Como enfermedades concomitantes principales se encontró en 136 pacientes (51.9%) hipertensión arterial sistémica, en 46 pacientes (17.5%) obesidad grado II y III y solo 126 pacientes (48%) el diagnóstico puro de DM 2 (GRÁFICA I) con o sin manifestaciones crónicas propias de la enfermedad, siendo estas y descompensaciones agudas la primera causa de defunción establecida por diagnóstico histopatológico.

En el 48% de los pacientes se reportaron los valores de enzimas hepáticas (TGO-TGP), encontrándose ambas incrementadas en 19 pacientes (7.25%), pero en 7 (2.67%) de ellos no se consideraron porque la elevación fue secundaria a otra etiología bien establecida, como IAM. En 8 pacientes (3%) se reportó los niveles de colesterol y TAG y en 4 de ellos (1.5%) fuera de rangos normales previamente establecidos. Se encontró en 46 pacientes (17.5%) hepatomegalia, (considerando como limite superior de peso en el servicio de patología 1700gr), atribuida no solo a HGNA, sino a otros factores como congestión asociada. (TABLA V)

81 pacientes (30%) presentaron alteraciones histopatológicas hepáticas, compatibles con la entidad de HGNA, considerando: esteatosis con patrón macro y microvesicular, mismo que compartieron 18 pacientes (22%); infiltrado inflamatorio tanto agudo (básicamente por células PMN) como crónico (linfocitos y mononucleares y/o macrófagos) en 17 pacientes (20%); cuerpos de Mallory reportados en 3 pacientes (3.7%); degeneración vacuolar en el mismo número y datos de fibrosis en 5 pacientes (6.1%), de los cuales 3 (3.7%) tenían datos compatibles con cirrosis hepática secundaria. (TABLA VI-GRÁFICA II).

La entidad de HGNA se clasificó de acuerdo al autor Adams y cols (12) en 4 tipos, (GRÁFICA III) considerando EH solo al tipo 1, que se obtuvo en 56 pacientes (69.1%), de los cuales 47 (84%) fueron mujeres y 9 (16%) hombres.(GRÁFICA IV) El tipo 2, 3 y 4; pertenece a EHNA con un total de 25 pacientes (30%) prevaleciendo el tipo 2 con 17(68%) del total. (TABLA VII).

TABLA V

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2

Variante (número)	2000	2001	2002	2003	Total (n)
DM 2	46	49	90	77	262
DM 2 + HAS	23	22	43	48	136
DM 2 + Obesidad ***	8	10	16	12	46
Dislipidemia **	0	1	1	2	4
Femenino	27	30	53	50	160
Masculino	19	19	37	27	102
Edad (media)	64.5	69	66	66	65.5
Hipertransaminasemia *	4	1	5	2	12
Hepatomegalia	7	5	21	13	46

Fuente: Biblioteca del Servicio de Patología. HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

*Solo en el 48% de los pacientes se reportaron los valores de laboratorio

**Solo en el 3% de los pacientes se reportaron los valores de laboratorio

***Considerando obesidad G II-III.

DM: Diabetes mellitus

HAS: Hipertensión arterial sistémica.

TABLA VI

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS EN PACIENTES QUE PRESENTARON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Característica (número)	2000	2001	20002	2003	Total
Macrovesículas	12	9	20	25	66
Microvesículas	3	3	14	13	33
Infiltrado inflamatorio agudo	1	0	1	3	5
Infiltrado inflamatorio crónico	1	3	4	4	12
Cuerpos de Mallory	0	1	1	1	3
Degeneración vacuolar	1	0	1	1	3
Fibrosis	0	1	1	3	5
Cirrosis	0	2	0	1	3

Fuente: Biblioteca del servicio de Patología. HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

TABLA VII

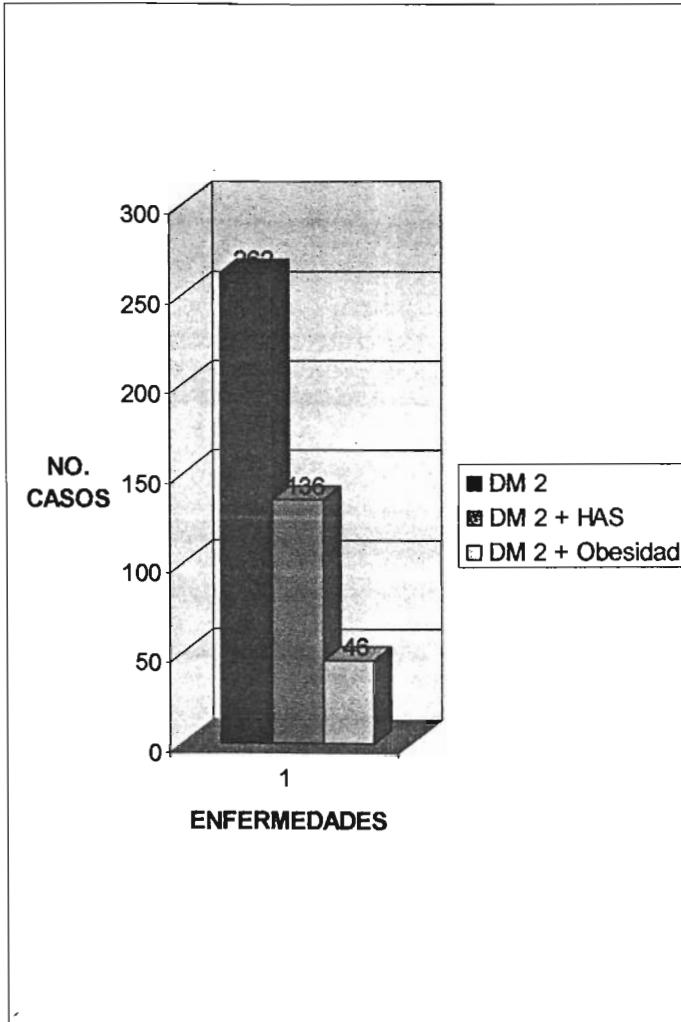
DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA EN PACIENTES CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Tipo	Número
1: grasa únicamente	56
2: grasa + inflamación	17
3: grasa + degeneración vacuolar	3
4: grasa + fibrosis y/o cuerpos de Mallory	5

Fuente: Biblioteca del servicio de Patología. HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

GRÁFICA I

ENFERMEDADES ASOCIADAS EN HÍGADO GRASO NO ACOHÓLICO

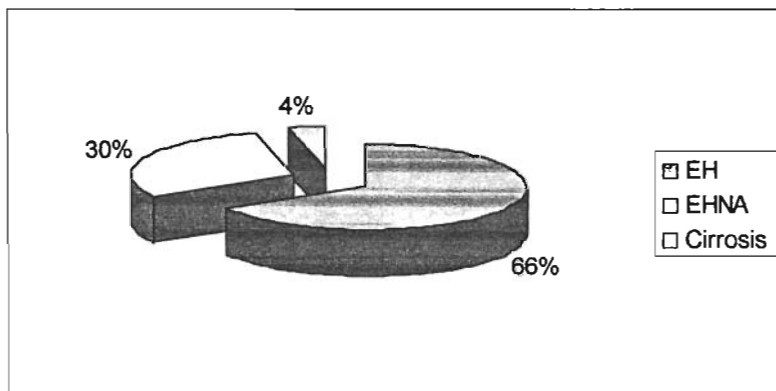


DM2: Diabetes mellitus 2
HAS: Hipertensión arterial sistémica.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

GRÁFICA II

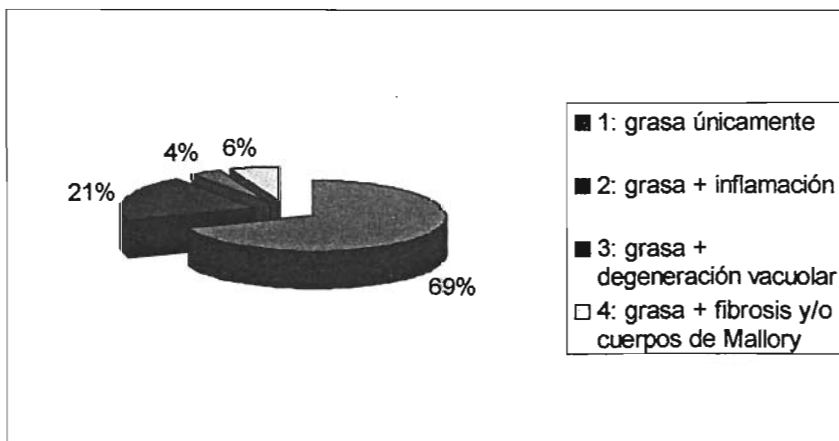
DISTRIBUCIÓN DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2



EH: Esteatosis hepática.
EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica.

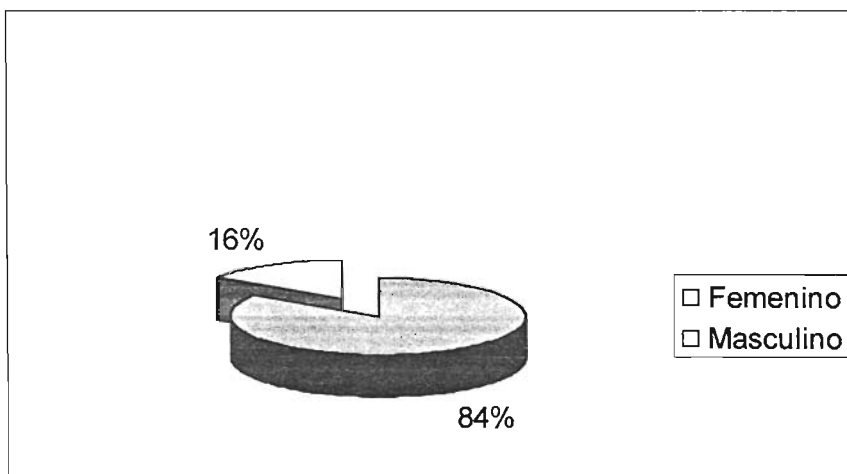
GRÁFICA III

DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA



GRÁFICA IV

DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A SEXO DE LOS PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA



DISCUSIÓN:

De acuerdo a los resultados del estudio comentaremos los siguientes datos:

El HGNA actualmente se considera como una entidad cuya frecuencia varía ampliamente de acuerdo a la población estudiada. En el Hospital General de México la frecuencia en pacientes diabéticos tipo 2, fue de 30.91% encontrándola dentro de los rangos reportados en la literatura universal (que va del 10 al 75%⁴), pero muy superior a la registrada en una comunidad de Oaxaca (donde fue solo del 4.54%).⁶ De los pacientes con HGNA, el 69.1% correspondió a la forma benigna de la entidad y el 30.1% a la progresiva, de estos últimos, únicamente el 3.7% presentaban datos compatibles con cirrosis. En base a la clasificación utilizada el tipo 1 (que consiste en EH) fue la forma predominante, de los pacientes el 84% fueron mujeres, dato que coincide con los reportes estadísticos de múltiples trabajos realizados^{6,7,10}, con un promedio de edad de 46 años. En el tipo 2 (Grasa + inflamación) el 70.58% del infiltrado se caracterizó por linfocitos y células mononucleares; el tipo 3 y 4 (Grasa + degeneración vacuolar y fibrosis, respectivamente) fueron los que menos se observaron, situación que coincide con lo reportado por Adams y cols.¹²

Es importante señalar la coexistencia de enfermedades comórbidas, en donde destacó HAS, (hasta el 51.9%), así como la obesidad (la cual consideramos subóptima, ya que solo se tomaron en cuenta los casos que la reportaban dentro de los diagnósticos finales de los protocolos como obesidad GII y GIII o/y mórbida, sin considerar el peso y la talla real en el paciente). El mismo problema se repitió en el caso de las alteraciones bioquímicas, ya que como se comentó previamente, sólo en el 48% de los pacientes se reportó los valores de las transaminasas y en el 3% las cifras de colesterol y triacilglicéridos. El peso hepático, como dato, se omitió solo en el 2.42% de los casos.

El 48.08% de los pacientes, solo contaba con el diagnóstico de DM y de estos, se presentaron datos histopatológicos compatibles con HGNA en el 81% cuando tenían un tiempo de diagnóstico mayor a 10 años, de ellos el 64.5% fue mayor a 50 años de edad, dato que es el esperado de acuerdo a la historia natural de la enfermedad.⁸ Estudios previos toman en cuenta otros factores predictivos para fibrosis (7), aunque el 6.1% de los pacientes de nuestra revisión presentaron datos francos compatibles a base de fibras de colágena (de ellos 60% tuvo obesidad GIII y fueron del sexo femenino), por lo que podríamos considerarlos como predictivos.

Ninguno de los pacientes tuvo como primer diagnóstico etiológico de muerte la EHNA, presentando como primera causa de mortalidad al grupo de las complicaciones agudas y crónicas propias de la enfermedad de base y solo en el 3.7% se reporta en el protocolo, datos clínicos compatibles con insuficiencia hepática crónica, sin una etiología especificada, probablemente por que nunca se sospechó.

CONCLUSIONES:

1. La frecuencia de HGNA en la población del Hospital General de México no difiere de la reportada en la literatura médica, También fue similar la distribución por el sexo, la edad y tipo histopatológico predominando en este último la EH.
2. Las enfermedades comórbidas asociadas fueron: la hipertensión arterial sistémica y la obesidad clasificada como grado II, III y/o mórbida. Los factores predictivos de fibrosis fueron: la obesidad grado II y III y el sexo femenino que correlacionan con lo publicado a nivel internacional.
3. El hallazgo histopatológico más frecuentemente encontrado fue la presencia de esteatosis macrovesicular, seguida de esteatosis con patrón microvesicular e infiltrado inflamatorio crónico.
4. Clínicamente no hay sospecha de la entidad aún teniendo una prevalencia más o menos moderada, por lo que sugerimos en todo paciente diabético agregar al protocolo de estudio la realización de un perfil de lípidos, pruebas de función hepática y en caso de alteraciones programar un estudio ultrasonográfico con posterior valoración para toma de biopsia hepática; para así iniciar terapéutica específica.
5. Se hace necesario el realizar estudios prospectivos, para corroborar la información antes descrita sin sesgo alguno.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SC. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-16.
- 2.-Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2004; 8(1):861-76.
- 3.-Ludwing J, Viggiano TR, McGill DB. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clinic Proc* 1980; 55:434-438.
- 4.-Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-31.
- 5.-Sheth SG, Gordon FD, Chopar. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126:137-45.
- 6.-Alvárez-Martínez HE: Prevalence of non-alcoholic esteatohepatitis in adults with metabolic syndrome in Oaxaca. *Gac Med Mex* 2005; 141:7-12.
- 7.-Powell FF, Cooksley WC, Harison R, Searle J, Halliday JW, Powell JW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis a follow-up study of forty-two patients for up 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74-80.
- 8.-Dixon JB, Bhachal PS, Brien PF. Nonalcoholic fatty liver disease predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121:91-100.
- 9.-Wanless JR, Lentz Js. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12:1106-10.
- 10.-Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132:112-117.
- 11.-Teli MR, James OF, Bart AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow study. *Hepatology* 1995; 22:1714-1719.
- 12.-Adams AL. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsias. *J of Hepatology* 2005; 42:132-6.
- 13.-Brunt ME. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6:1-12
- 14.-Lefkowitz HJ. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9:37-56.
- 15.-Mendler MH, Turlin B, Moirand R. Insulin resistance associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; 117:1155-63.
- 16.-Braillon A, Capron JP, Herve MA, Degott C, Quenum C: liver in obesity. *Gut* 1985; 26:133-139.
- 17.-Ratzu V, Giral P, Charlotte F. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118:1117-1123.
- 18.-Bacon B, Faravash MJ, Janney CG. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103-06.
- 19.-McCullough JA: Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterology* 2002; 34:255-262.

- 20.-Pratt DS. Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342:1266-71.
- 21.-Shaadeh S. Younossi ZM. Renier FM. Grarulich T. Boparai N. Liu YC. McCollough AJ. Et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123:745-750.
- 22.-Erickson S. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity a reversible condition. *Acta Med* 1986; 220:833-8.
- 23.-Marchesini G. Brizi M. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358:893-95
- 24.-Sanyal AJ. Contus MJ. Sargerant C. A randomized controlled pilot study of pioglitazone and Vitamine E for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002 A-875.
- 25.-Sanjay A. Bonlovsky H. Management of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterology* 2002; 35:253261.
- 26.-Giulio M. Brizi M. Bainchi G. Tomassetti S. Bagianesi E. Lenzi M. Nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes* 2001; 50:1844-51.