

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN, UNIDAD DE
GASTROENTEROLOGÍA E HÍGADO**

*"ALANINO AMINOTRANFERASA COMO MARCADOR
BIOQUÍMICO DE HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN
SUJETOS ASINTOMÁTICOS"*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA PRESENTA:

DRA. MARÍA DANIELA GONZÁLEZ AVILA

Tutor:

DR. NAHUM MÉNDEZ-SÁNCHEZ

México, D.F.

Agosto del 2008



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.

*Una especial mención con agradecimiento a los
siguientes Investigadores Asociados:*

Dr. Antonio Villa.

Dpto. de Epidemiología INCMNSZ

L.N. Marcela Urbina.

Dpto. Investigación, Médica Sur

L.N. Mitzi García.

Dpto. Investigación, Médica Sur

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A **DIOS**, por iluminar mi camino y darme la fuerza suficiente para mantenerme de pie en esta lucha diaria que es la vida; por brindarme el libre albedrío para decidir por mí día con día, y por enseñarme a través del tiempo, a aprender de los errores y a superar los fracasos.

A mi **FAMILIA**, quienes siempre me tienen en sus pensamientos y en sus Oraciones.

A mi **MADRE**, por ser esa gran mujer luchadora y amorosa y a quien quiero con todo el corazón.

A tí **RODRIGO**, por estar conmigo acompañándome, por apoyarme y amarme como lo has hecho hasta ahora. Te llevo en mi corazón.

A mis verdaderos y queridos **AMIGOS(as)**, que han estado allí a lo largo del camino y que a pesar de todo, continúan cuidando y preservando nuestra amistad.

Y finalmente, pero no por ello menos importante, a mi Tutor el Doctor **NAHUM MÉNDEZ**; por su amistad, su apoyo, y su valiosa enseñanza.

Ma. Daniela González Avila.

ÍNDICE GENERAL

ANTECEDENTES

MARCO TEÓRICO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACIÓN

OBJETIVOS

PRIMARIO

SECUNDARIOS

HIPÓTESIS

DISEÑO DEL ESTUDIO

MATERIAL Y MÉTODO

UNIVERSO DE ESTUDIO

MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

DEFINICIÓN DE VARIABLES

DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTOS

CONSIDERACIONES ÉTICAS

CALENDARIO DE ACTIVIDADES

RESULTADOS

Tabla 1. Demografía, Características Clínicas y de Laboratorio

Tabla 2. Elevación de Enzimas y Riesgo de Presentar Esteatosis Hepática

Tabla 3. ALT y su Asociación con Alteraciones Metabólicas

Tabla 4. Mediciones Metabólicas y Antropométricas en Sujetos con ALT Normal y Elevada

Tabla 5. Prevalencia de esteatosis, alteraciones metabólicas y enzimas hepáticas elevadas según el IMC

Figura 1

DISCUSIÓN

BIBLIOGRAFIA

ANTECEDENTES

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una entidad cada vez más conocida que puede progresar a enfermedad hepática terminal. El HGNA incluye un amplio espectro de daño hepático que abarca desde esteatosis, esteatohepatitis, distintos grados de fibrosis y cirrosis.¹ La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) representa sólo un estadio dentro del espectro del HGNA y se caracteriza por hepatomegalia, niveles elevados de aminotransferasas, acumulación de grasa en el hígado acompañada de inflamación y necrosis.² Histopatológicamente, su aspecto semeja al daño inducido por alcohol, pero ocurre en pacientes que no presentan abuso en el consumo del mismo.^{1,2}

El HGNA es una causa común de pruebas de funcionamiento hepático anormales en donadores de sangre; una vez que son excluidas otras causas de enfermedades del hígado, es responsable de la elevación de aminotransferasas en más del 90% de los casos y es la causa más común de anomalías en las pruebas de función hepática entre los adultos de Estados Unidos de Norteamérica.¹ Estudios previos han mostrado que en la mayoría de las personas con incremento en la ALT en ausencia de consumo importante de alcohol, hepatitis viral, hepatitis autoinmune, ó trastornos genéticos tienen esteatosis hepática ó esteatohepatitis.³

En estudios previos se han mostrado niveles elevados de aminotransferasas en aproximadamente 7.9% de la población, lo cual corresponde a más de 13 millones de individuos en EUA, con prevalencia de 9.3% en los hombres y 6.6% en las mujeres. Aunque los hombres tienen mayor prevalencia de incremento en la actividad de ALT que las mujeres, esta diferencia esencialmente ha sido explicada por el mayor índice cintura/cadera en los hombres. La elevación de ALT es más común en edades entre 30 y 40 años y parece que disminuye después de los 60 años, pero incrementa proporcionalmente y de manera simultánea con el índice de masa corporal (IMC).³ Adicionalmente, se observó que de los individuos con elevación de aminotransferasas

el 32% presentaron elevación de ALT, el 25.6% de AST y 42% tenían incremento de ambas enzimas.³

Se ha estimado una prevalencia de HGNA en la población general del 3 al 24%, la mayoría de los cálculos estiman rangos aproximados del 6 al 14%. Se desconoce la prevalencia del HGNA de acuerdo a sus diferentes estadios.⁴

El HGNA es extremadamente común en pacientes que se someten a cirugía bariátrica, se ha reportado rangos de 84 a 96% de prevalencia. En estos pacientes, se ha reportado que del 25 a 55% tienen esteatohepatitis no alcohólica, 34 a 47% tienen fibrosis y 2 a 12% tienen puentes de fibrosis ó cirrosis.⁴

Algunos datos sugieren que la población México-Americana tiene mayor riesgo de tener HGNA, al parecer, la población de raza negra tiene menor riesgo comparado con los blancos no Hispánicos.⁴

La obesidad, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y el síndrome metabólico son los principales predisponentes para el desarrollo de HGNA, estos son fuertes predictores de elevación de la actividad de alanino aminotransferasa (ALT) en la población de Estados Unidos en personas con y sin otras causas de enfermedad hepática;^{3,5} el reporte de prevalencia de obesidad en varias series de pacientes con HGNA varía entre 30 y 100%, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha variado entre 10 y 75%, y la prevalencia de hiperlipidemia ha sido entre 20 y 92%.¹ El HGNA también ha sido asociado con género femenino, mediana edad, intolerancia a la glucosa, y menos comúnmente con ciertas condiciones genéticas y metabólicas, procedimientos quirúrgicos y algunos fármacos.^{5,6}

Existe cada vez mayor evidencia de que el HGNA a menudo representa el componente hepático del síndrome metabólico caracterizado por obesidad, hiperinsulinemia, resistencia periférica a la insulina, diabetes, dislipidemia e hipertensión. Aunque las bases moleculares de estas interacciones no son

completamente entendidas y son actualmente objeto de investigación, su asociación clínica parece estar bien establecida.^{1,3} Adicionalmente, se ha observado que la adiposidad central y la hiperleptinemia son importantes determinantes de la asociación de sobrepeso y nivel elevado de ALT.

Previamente se ha planteado la hipótesis de que la grasa central ó intraabdominal actúa como mediador en la relación de obesidad con HGNA.⁷ Estos fenómenos podrían suscitarse por los efectos de la resistencia hepática a la insulina provocada por la acumulación de triglicéridos a nivel de los hepatocitos; estos eventos son empeorados con las alteraciones en la captación de glucosa y ácidos grasos a nivel muscular y de tejido adiposo es decir, con la resistencia periférica a la insulina. Las consecuencias de la resistencia hepática a la insulina y alteraciones en la transducción de señales dependientes de la insulina en los hepatocitos desencadenan cambios celulares y moleculares adversos que exacerban el almacenamiento de triglicéridos en los hepatocitos. Conocer el papel que juegan las adipocitocinas, su función y modulación quizás podría ser útil para un mejor entendimiento de la fisiopatología y tratamiento del HGNA.⁸

MARCO TEÓRICO

El hígado graso actualmente es reconocido como una de las causas más comunes de enfermedad hepática crónica en países industrializados y en el mundo Occidental. Su verdadera frecuencia en la población general está aún por determinarse pero se calcula que cerca del 30% de la población adulta Estadounidense padece esteatosis hepática, lo cual se traduce en aproximadamente 70 millones de personas.⁹ La prevalencia confirmada histológicamente ha sido disponible sólo en estudios de autopsias y el rango estimado es de 13 a 24%, sin embargo, no fue detallada la información respecto al consumo de alcohol en esos reportes, y la definición de hígado graso no fue la misma entre los estudios.¹⁰

La elevación de aminotransferasas en la población general está muy relacionada con la presencia de esteatosis y se ha utilizado la actividad de ALT como un indicador diagnóstico de HGNA.⁷ Ioannou et al.¹¹ evaluaron la prevalencia y los factores predictores de la elevación de aminotransferasas en población de Estados Unidos en 6,823 individuos participantes de la Encuesta Nacional de Evaluación de Salud y Nutrición de 1999 a 2002 . Se encontró prevalencia de elevación de ALT en 8.9%, de AST en 4.9% y de una u otra en 9.8%. Después de excluir a los sujetos con anticuerpo para virus de hepatitis C y los que reportaron exceso en el consumo de alcohol, la prevalencia para elevación de ALT, AST ó cualquiera de ambas fue de 7.3%, 3.6% y 8.1% respectivamente.

No es mucho lo que se sabe respecto a las diferencias étnicas de la hipertransaminasemia y del HGNA, tema que amerita especial atención y estudios adicionales.^{3,4} Fraser et al.¹² publicaron la prevalencia de ALT elevada entre adolescentes Estadounidenses y sus factores asociados, los datos fueron extraídos de la Encuesta Nacional de Evaluación de Salud y Nutrición 1999-2004. Examinaron a 5,586 adolescentes entre 12 y 19 años. Se encontró una prevalencia de elevación de ALT de 7.4% entre adolescentes blancos, 11.5% en los México-Americanos y 6% entre los de raza negra, con prevalencia de 12.4% en hombres y 3.5% en mujeres. La

población México-Americana tuvo 1.6 veces mayor riesgo de tener ALT elevada comparada con los de raza blanca. Estos resultados respecto a las diferencias étnicas de la elevación de ALT en adolescentes concuerdan con los encontrados por Clark al evaluar la presencia y riesgo de HGNA en población adulta de Estados Unidos.⁴

En 1999 Satyajit et al.¹³ realizaron un estudio prospectivo para evaluar las anormalidades inexplicables en el nivel de enzimas hepáticas en pacientes asintomáticos y sintomáticos. Incluyeron 81 adultos con anormalidades en las pruebas de funcionamiento hepático en ausencia de otras enfermedades hepáticas (incluyendo marcadores de hepatitis viral), abuso de alcohol e ingesta de fármacos hepatotóxicos. Les realizaron biopsia hepática la cual reveló esteatosis en 41, esteatohepatitis en 26, fibrosis en 4, cirrosis en 2 y sólo 8 pacientes tuvieron biopsia normal, esto traduce que 73 (90%) de los 81 estudios histológicos fueron anormales y todos tuvieron cierto grado de esteatosis. Llama la atención que en este estudio no hubo asociación estadísticamente significativa entre los hallazgos histológicos y la presencia de obesidad, hiperlipidemia, ó diabetes, tampoco hubo significancia cuando se clasificó a los pacientes por género ó por síntomas.

En trabajos previos la prevalencia de HGNA determinada por ultrasonido ó laboratorio ha reportado rangos de 2.8 a 13% y muchos estudios transversales ó reportes de casos han mostrado que varias condiciones están fuertemente asociadas a HGNA como son la obesidad,^{14,15,16} diabetes mellitus,^{15,17} hiperlipidemia,^{14,18} hipertensión,^{19,20} y la resistencia a la insulina.^{18,21}

En un estudio realizado por Yuno et al.,²² se observó una prevalencia de HGNA en 21.8% de la población japonesa que incluyó 1973 hombres trabajadores de banco con rango de edad de 41 a 64 años.

En el 2005 se reportó el primer estudio prospectivo que evaluó la incidencia de HGNA (por medio de elevación de aminotransferasas) y el orden cronológico de aparición del HGNA con respecto a ganancia ponderal y características de la

resistencia a la insulina. En este estudio realizado por Suzuki y Angulo et al.¹⁰ de 1997 al 2001, utilizaron una cohorte histórica de población japonesa de 529 sujetos sin enfermedad hepática previa, con marcadores de hepatitis viral negativos y consumo de alcohol menor a 140 g/semana. Se excluyeron pacientes con diagnóstico previo de elevación de aminotransferasas e HGNA. Encontraron una prevalencia de hipertransaminasemia de 9.3%, en el total de la población, 10.5% en hombres y 0.5% en mujeres, y una incidencia de 31 por 1000 personas/año. Los factores que incrementaron el riesgo de hipertransaminasemia fueron: edad de 20 a 39 años, género masculino, IMC elevado, hipertensión y colesterol HDL bajo. En personas mayores de 40 años la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus fueron los únicos factores asociados significativamente con la incidencia de transaminasas elevadas. Adicionalmente, se encontró que la ganancia ponderal y el HDL bajo preceden al incremento de transaminasas y que la hipertrigliceridemia, hipertransaminasemia e hipertensión aparecen casi simultáneamente y preceden a la hiperglicemia. Los autores concluyeron que existe una cascada de eventos en orden cronológico que se asocian con el desarrollo de hipertransaminasemia y factores de riesgo para HGNA.

En un estudio prospectivo, Chang et al.²³ evaluaron la asociación del nivel de ALT dentro de su intervalo de referencia y el riesgo de desarrollo subsecuente de HGNA en 5,237 hombres sanos sin abuso de alcohol, diagnóstico previo de esteatosis ni alteraciones en las pruebas de función hepática. Durante 4 años de seguimiento, 984 pacientes desarrollaron HGNA y se observó que a mayor cifra de ALT incrementa el riesgo de padecer esteatosis aún y cuando el nivel de la enzima se encuentre dentro del rango de referencia, y esta relación permaneció significativa en los sujetos con peso corporal normal. Estos hallazgos traducen que el nivel de ALT es un factor predictor independiente de la incidencia de HGNA.

En 2004 Hyeon et al.²⁴ publicaron un estudio prospectivo de una cohorte grande de población Coreana donde examinaron la relación de distintos niveles de aminotransferasas dentro del rango de referencia y el riesgo de mortalidad por enfermedades hepáticas. Incluyeron 94,533 hombres y 47,522 mujeres, el período de

seguimiento fue 8 años. Adicionalmente analizaron variables del síndrome metabólico que también estuvieron relacionadas al nivel de aminotransferasas. Hubo una asociación positiva entre la cantidad de aminotransferasas (aún dentro del rango considerado como normal) y mortalidad por enfermedades hepáticas. Comparado con cifras de AST menores a 20 U/L, el riesgo relativo ajustado para los hombres con rango de 20-29 U/L fue de 2.5 y de 30-39 U/L fue de 8.0, en mujeres el riesgo fue de 3.3 y 18.2 respectivamente. Los riesgos correspondientes a ALT en hombres fueron 2.9 y 9.5, y en mujeres 3.8 y 6.6 respectivamente. La mortalidad por cáncer y enfermedades cardiovasculares también estuvo correlacionada con las cifras de aminotransferasas. Los autores concluyen que el incremento del nivel de aminotransferasas aún dentro del rango de referencia incrementa el riesgo de mortalidad a largo plazo y proponen que el valor de corte para identificar este riesgo sobre todo en hombres debe ser de 31 U/L para la AST y de 30 U/L para la ALT y que los individuos que tengan elevación de enzimas aunque leve, debe recibir seguimiento e investigarse la presencia de alguna enfermedad hepática.

Sattar et al.,²⁵ examinaron la asociación entre ALT y características del síndrome metabólico, y si esto predecía el desarrollo de diabetes mellitus independientemente de otros parámetros medidos rutinariamente en 5,974 hombres. Un total de 139 pacientes desarrollaron diabetes mellitus en 4.9 años de seguimiento. Los niveles de ALT pero no de AST incrementaron progresivamente con el aumento del número de criterios del síndrome metabólico, de 20.9 U/L en aquellos sin ningún criterio a 28.1 U/L en aquellos con cuatro ó más criterios ($p < 0.0001$). Se dividieron las cifras de ALT en cuartiles, tomando en cuenta el nivel de ALT en el rango de referencia considerado como normal. Los hombres con nivel de ALT en el último cuartil tuvieron 3.3 veces más riesgo de diabetes mellitus comparados con aquellos con nivel de ALT en el cuartil más bajo. ALT se comportó como predictor de riesgo ajustado a la edad, IMC, triglicéridos, HDL, tensión arterial, glucosa e ingesta de alcohol cuando se compararon el primero y el cuarto cuartiles. Los autores concluyeron que la ALT debería incluirse en algoritmos de predicción de diabetes mellitus.

Hanley et al.²⁶ utilizaron a 906 participantes del estudio de Ateroesclerosis y Resistencia a la Insulina para investigar la asociación entre ALT y AST elevadas con la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. Los sujetos seleccionados fueron Hispánicos, blancos no Hispánicos y negros en edades entre 40 y 69 años que inicialmente no tenían diagnóstico de DM2. Este fue el primer estudio en el que se cuantificó el índice de sensibilidad a la insulina y la respuesta aguda de insulina. En 5.2 años de seguimiento, 148 individuos desarrollaron DM2. El nivel inicial de ALT y AST se correlacionó positivamente con la glucosa e insulina en ayuno y con la circunferencia de cintura, y se relacionó inversamente con el índice de sensibilidad a la insulina ($p < 0.0001$). En el modelo de regresión logística ajustado para el resto de las variables, los participantes que tuvieron nivel de enzimas en el rango limítrofe alto mostraron riesgo significativamente mayor de desarrollar DM2 comparados con los que tenían cifras de ALT y AST en rangos más bajos. En este estudio no hubo interacciones entre etnia, obesidad, tolerancia a la glucosa alterada ó índice de sensibilidad a la insulina con AST y ALT en la predicción de DM2, no obstante, cuando se ajustaron ciertas variables se observó que ALT en mayor medida que AST son predictores independientes de DM2 y que su elevación puede reflejar la presencia de HGNA y patologías relacionadas.

Un año después, este grupo de autores publicó un análisis posterior con población proveniente del mismo grupo de participantes del estudio de ateroesclerosis y resistencia de insulina.²⁷ Investigaron la asociación entre la elevación de enzimas hepáticas y otros marcadores como la proteína C reactiva (PCR) con la incidencia de síndrome metabólico en 633 sujetos sin el diagnóstico inicial del síndrome. Después de 5.2 años de seguimiento, 127 individuos desarrollaron síndrome metabólico. Se observó que los participantes con niveles de ALT, fosfatasa alcalina y PCR en el cuartil más alto dentro del intervalo de referencia tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar síndrome metabólico cuando se compraron con los sujetos incluidos en el cuartil más bajo, el riesgo para ALT fue de 2.5, para la fosfatasa alcalina de 2.2 y para la PCR de 1.3. Cuando se ajustaron las variables como índice de sensibilidad a la insulina, respuesta aguda de insulina, circunferencia de cintura e intolerancia a la glucosa, la asociación de ALT con la incidencia de síndrome metabólico permaneció significativa y los resultados no fueron modificados por el género ó el tipo de etnia. Estos resultados apoyan los descritos en otros estudios

donde muestran cómo los marcadores de HGNA son predictores de síndrome metabólico independientemente de la coexistencia de otras variables.

Por otro lado, también se ha observado que el síndrome metabólico es predictor de HGNA. Hamaguchi et al.²⁸ realizaron un estudio prospectivo para evaluar la participación del síndrome metabólico en el desarrollo de HGNA en 4401 japoneses aparentemente sanos sometidos a check-up. La muestra contenía individuos de ambos géneros de 21 a 80 años de edad. Se obtuvieron valores de enzimas hepáticas, ultrasonido abdominal para valorar la presencia de esteatosis y se evaluó la existencia de síndrome metabólico. Se encontró una prevalencia de HGNA del 18% en el total de la población al inicio del estudio. Durante un período promedio de seguimiento de 414, días se observó una incidencia de 10% de HGNA (308 nuevos casos en 3,147 pacientes que inicialmente no tenían esteatosis). Los hombres y mujeres que presentaron síndrome metabólico desde el inicio tuvieron mayor riesgo de desarrollar HGNA durante el seguimiento (riesgo de 4.0 y 11.2 respectivamente), por lo tanto, el síndrome metabólico resultó un fuerte predictor de HGNA.

Existe cada vez mayor interés sobre la participación de las adipocitocinas en la patogénesis del HGNA. En los últimos años se han ido incrementado las evidencias de la importancia de estas sustancias en la fisiopatología de la obesidad y la esteatosis hepática. Existen estudios hechos en población Mexicana por el grupo del Dr. Méndez-Sánchez que evalúan el papel de las adipocitocinas en el hígado graso no alcohólico. En uno de ellos publicado en el 2005,²⁹ investigaron la relación entre la concentración de adiponectina sérica y la presencia de esteatosis hepática. Incluyeron 98 casos con esteatosis y 98 controles; los sometieron a mediciones antropométricas, bioquímicas y metabólicas además de niveles de adiponectina y leptina. Se determinó la asociación del grado de esteatosis de acuerdo a las cifras de estas adipocitocinas divididas en cuartiles y los compararon entre casos y controles. Observaron que los individuos con esteatosis fueron más obesos y de mayor edad, con obesidad central. La esteatosis se observó menos comúnmente y fue menos grave en los pacientes con nivel de adiponectina en el cuartil más alto, por lo que ésta mostró un efecto protector

estadísticamente significativo para HGNA. Los sujetos con esteatosis severa mostraron niveles mayores de leptina que los controles.

Recientemente, Méndez-Sánchez y cols. evaluaron la expresión hepática de adiponectina y ghrelina y de sus receptores en pacientes con diagnóstico clínico de HGNA. Realizaron un estudio clínico-histopatológico en 21 pacientes (tres con biopsia normal, 14 con HGNA y cuatro con EHNA). Encontraron una sobreexpresión de adiponectina en pacientes con EHNA y la expresión de ghrelina mostró cierta tendencia a ser mayor en pacientes con EHNA y con esteatosis que en aquellos con hígado normal. También se observó mayor resistencia a la insulina y nivel de triglicéridos en pacientes con esteatosis hepática.³⁰

Adicionalmente, Méndez-Sánchez y cols. demostraron la correlación entre adiponectina, leptina, insulina y el síndrome metabólico y su eficacia como predictores de HGNA en sujetos obesos, donde observaron resultados concordantes con los mencionados previamente.³¹

No queda duda de la importante correlación entre las alteraciones metabólicas y el HGNA así como su asociación con aumento en la morbilidad y mortalidad a largo plazo. Muchos otros estudios publicados han coincidido con los hallazgos comentados previamente respecto a la magnitud de la interacción y la asociación positiva entre enzimas hepáticas, HGNA, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.^{32,33,34,35,36}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una correlación importante entre elevación de alanino aminotransferasa y la presencia de hígado graso no alcohólico, aún cuando los pacientes no muestren síntomas de enfermedad hepática.

JUSTIFICACIÓN

Recientemente y gracias a las evidencias de múltiples estudios realizados en diferentes poblaciones, al hígado graso no alcohólico se le ha dado el papel de “componente hepático del síndrome metabólico”. Cada vez es más frecuente encontrar pacientes con enfermedad hepática avanzada secundaria a esteatosis hepática, y lo que antes se denominaba “cirrosis criptogénica” y en la cual después de excluir todas las posibles causas se ignoraba el factor desencadenante del daño hepático, ahora se sabe que su principal factor predisponente es el hígado graso no alcohólico.

La obesidad y el síndrome metabólico son un problema grave de salud pública en nuestro país y los principales factores de riesgo para el desarrollo de hígado graso e hipertransaminasemia; además de que son condiciones cuya incidencia continúa en ascenso y conllevan elevada morbilidad y mortalidad a mediano y largo plazo. Sobrepeso y obesidad son problemas que afectan a cerca de 70% de la población (mujeres, 71.9 %, hombres, 66.7%) entre los 30 y 60 años, en ambos sexos. Sin embargo, entre las mujeres existe un mayor porcentaje de obesidad (IMC \geq 30) que entre los hombres. La prevalencia de obesidad en los adultos mexicanos ha ido incrementando con el tiempo. En 1993, resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC 1993) mostraron que la prevalencia de obesidad en adultos era de 21.5%, mientras que con datos de la ENSA 2000 se observó que 24% de los adultos en nuestro país la padecían y, actualmente, con mediciones obtenidas por la ENSANUT 2006, se encontró que alrededor de 30% de la población mayor de

20 años (mujeres, 34.5 %, hombres, 24.2%) tiene obesidad.³⁷

No se le ha brindado suficiente importancia al componente hepático del síndrome metabólico, ya que generalmente el diagnóstico de esteatosis hepática se realiza incidentalmente y la mayoría de los pacientes no reciben el seguimiento adecuado. Los individuos que presentan niveles limítrofes altos ó elevación sutil de enzimas hepáticas por lo general tampoco reciben seguimiento, y como pudo observarse previamente, estas pequeñas alteraciones en el nivel de aminotransferasas son predictores significativos de síndrome metabólico y mortalidad por enfermedad hepática y cardiovascular.

No existen estudios en población Mexicana que evalúen la relación de elevación de enzimas hepáticas y la presencia de hígado graso no alcohólico en personas asintomáticas ya sea sanas ó con factores de riesgo para síndrome metabólico. Por otro lado, en nuestro país no se conocen las cifras de prevalencia de hipertransaminasemia y de HGNA en la población general; dada su relevancia, la frecuencia observada en otros países y la alta prevalencia en México de obesidad y enfermedades relacionadas, nos dimos a la tarea de investigarlo y comparar nuestros hallazgos con los encontrados previamente en otras poblaciones.

OBJETIVOS

PRIMARIO.-

Determinar la relación entre la elevación de alanino aminotransferasa con la presencia de hígado graso no alcohólico en pacientes asintomáticos además de conocer la prevalencia de hipertransaminasemia y de HGNA en un grupo de población mexicana.

SECUNDARIOS.-

Identificar los factores más relacionados con la presencia de hígado graso no alcohólico y elevación de enzimas hepáticas en población Mexicana.

Determinar la relación que existe entre elevación de ALT y otras alteraciones metabólicas.

Comparar nuestros resultados con los encontrados en otros estudios.

Observar el comportamiento de la frecuencia de presentación de elevación de enzimas hepáticas y esteatosis entre los distintos años incluidos en el estudio.

HIPÓTESIS

a) La elevación de enzimas hepáticas, en particular ALT, se debe principalmente a esteatosis hepática en personas asintomáticas y aparentemente sanas.

b) La elevación de enzimas hepáticas está asociada con la presencia de otras alteraciones metabólicas.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrolectivo.

MATERIAL Y MÉTODO

UNIVERSO DE ESTUDIO.

Se llevó a cabo un estudio con individuos del Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento del Hospital Médica Sur en México, D.F., que se realizaron check-up en el período de Enero del 2003 a Diciembre del 2006.

MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

La población de muestra fue obtenida por muestreo no probabilístico, de una serie consecutiva de sujetos asintomáticos quienes acudieron a realizarse un chequeo por decisión propia ó referidos de sus empresas por requisito y/ó prestación laboral y no debido a síntomas de enfermedad.

El tamaño de muestra se obtuvo a través del cálculo de una proporción de tamaño de muestra para un estudio transversal con grado de precisión de 0.03, utilizando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{z^2 p q}{d^2}$$

con lo que se calculó una muestra de 1067 personas. Se incluyeron un total de 1561 individuos, casi 500 más para incrementar la representatividad de la muestra.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Hombres y mujeres sanos, de 18 años ó mayores, que se hayan realizado check-up en el período comprendido entre Enero del 2003 y Diciembre del 2006, que contaran con

expediente clínico completo que incluyera medidas antropométricas, estudios de laboratorio y reporte del ultrasonido abdominal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Menores de 18 años y aquellos con expediente incompleto que no revelara la información requerida para el estudio.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Variables Dependientes:

Nivel de alanino aminotransferasa.

Nivel de aspartato aminotransferasa.

Variables Independientes:

Esteatosis hepática.

Glucosa Sérica

Triglicéridos

Colesterol HDL

Circunferencia de Cintura

Índice Cintura/Cadera

DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTOS

EXÁMEN FISICO.

El peso corporal y la talla se cuantificaron con los individuos vistiendo ropa ligera y sin zapatos, para obtener cifras con un margen de variación de 0.10 Kg. y 0.5 cm. respectivamente. El índice de masa corporal se calculó con el peso (Kg.) dividido entre la altura en metros al cuadrado. La circunferencia de cintura se midió a la altura del punto medio entre el borde inferior de la última costilla y la cresta ilíaca, y la circunferencia de cadera se midió a nivel del punto más ancho de la misma, ambas mediciones con variación de 0.1 cm. Cuando fue posible se realizó medición del porcentaje de grasa corporal por medio de impedancia bioeléctrica (Analizador de grasa corporal Omron, modelo HBF-3061NT). La tensión arterial se cuantificó con esfigmomanómetro manual.

Se investigó a cerca de la ingesta de bebidas alcohólicas en copas por semana y la actividad física en horas por semana.

ESTEATOSIS HEPÁTICA.

A los participantes se les realizó ultrasonido en tiempo real con presencia de ayuno. Se utilizó un transductor de 3.5-MHz (Elegra; Siemens Medical Systems, Mountain Grove, CA, USA) para obtener las siguientes imágenes: corte sagital del lóbulo hepático derecho y riñón derecho, corte transversal del segmento lateral izquierdo del hígado y el bazo, corte transversal del hígado y el páncreas, y cualquier área focal con alteración en el aspecto sonográfico. La presencia de esteatosis se evaluó de acuerdo a la ecogenicidad hepática, donde un patrón homogéneo de ecogenicidad aumentada sugirió infiltración grasa del hígado.

ESTUDIOS DE LABORATORIO.

Las enzimas hepáticas y glucosa sérica se cuantificaron en ayuno por medio de método enzimático utilizando el instrumento DXC-800 de Beckmann Coulter. El coeficiente de variación de una única determinación es de 1.5%. El colesterol total,

colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos fueron calculados por ensayos colorimétricos y enzimáticos usando el instrumento CHOL, HDL plus (segunda generación) y ensayo enzimático para triglicéridos, (Roche Diagnostics Co, Indianapolis, IN, USA). Cuando no fue posible cuantificar el nivel de colesterol LDL por la presencia de elevación de triglicéridos mayor a 400 mg/dL, se utilizó la fórmula de Friedewald para su cálculo.

Los puntos de corte de cada parámetro de laboratorio para considerar niveles normales ó alterados fueron tomados según el rango de referencia del laboratorio de Médica Sur.

Cuando se realizaron análisis que involucraran a los componentes del síndrome metabólico por separado, los criterios para categorizar las mediciones en cifras normales ó anormales fueron tomados según el consenso del ATP III.³⁸ circunferencia de cintura >88cm. en mujeres y >102cm. en hombres, triglicéridos ≥ 150 mg/dL, glucosa sérica en ayuno ≥ 110 mg/dL, colesterol HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres, tensión arterial $\geq 130/85$.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizaron los valores de media y su desviación estándar para describir la distribución de las variables continuas en comparación entre grupos definidos por la elevación de aminotransferasas. Se aplicó X^2 de Pearson con corrección de Yates ó prueba exacta de Fisher cuando se compararon variables codificadas binarias en tablas de 2 x 2. Se utilizó prueba de X^2 de tendencias lineales al calcular gradiente de dosis-respuesta. Las diferencias de las variables continuas como edad, IMC, triglicéridos, glucosa, etc. entre grupos, fueron calculadas con prueba T para muestras independientes. U de Mann-Whitney fue aplicada debido a la distribución no parmétrica de algunas de estas variables.

Se construyeron modelos multivariados para obtener variables predictivas asociadas con la probabilidad de tener aminotransferasas elevadas a través de pruebas de regresión logística de acuerdo al método Stepwise. La razón de momios (OR) se

derivó del ajuste de coeficientes de regresión. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS/PC versión 14.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En base al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación; Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I. Los procedimientos realizados en este estudio no implicaron ningún riesgo por lo que no se requirió de consentimiento informado.

CALENDARIO DE ACTIVIDADES

ALT COMO MARCADOR BIOQUIMICO DE HGNA EN SUJETOS ASINTOMATICOS

Ago 2007	Sept 2007	Oct 2007	Nov 2007	Ene 2008	Feb 2008	Jul 2008
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO	OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN	OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN	OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN	PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	ELABORACIÓN DEL INFORME TÉCNICO FINAL
(OBTENCIÓN DE ARTÍCULOS RELEVANTES)		(REVISIÓN DE EXPEDIENTES)	(REVISIÓN DE EXPEDIENTES)	(REVISIÓN DE EXPEDIENTES)		

RESULTADOS

Se revisaron un total 1564 expedientes de pacientes que acudieron a check-up al Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento del Hospital Médica Sur en el período comprendido entre el 2003 y el 2006. El número de expedientes revisados por cada año fueron: 473 del 2003, 407 del 2004, 374 del 2005 y 310 del 2006. Se excluyeron tres pacientes por no contar con expediente completo. Del total de la muestra, 1042 (66.8%) correspondió a hombres, y 519 (33.2%) fueron mujeres; la edad promedio de la población general fue de 46.3 años \pm 11.6, con un rango de 18 a 97 años. La mayoría de los individuos (89.1%) tenía entre 30 y 65 años.

Los resultados demográficos y descriptivos además de su significancia estadística de acuerdo al género se muestran en la tabla 1. Como se puede observar, hay diferencia significativa entre géneros en variables como: IMC, circunferencia de cintura, índice cintura/cadera, porcentaje de grasa corporal, tensión arterial sistólica y diastólica, glucosa, ácido úrico, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, ALT y AST.

Mediante ultrasonido abdominal se detectó una prevalencia de esteatosis hepática de 25.8 %, observándose en 32.1% de los hombres y 13.1% de las mujeres, con diferencia estadísticamente significativa entre los géneros ($p < 0.001$).

En nuestra población, el incremento de ALT se relacionó significativamente con la presencia de esteatosis hepática, ya que los individuos con ALT incrementada tuvieron 6.6 veces más riesgo para esteatosis (IC 4.9—8.7, $p < 0.0001$). Este hallazgo mostró diferencias importantes entre hombres y mujeres, ya que los hombres con elevación de esta enzima presentaron hígado graso en un 63.1%, y las mujeres con aumento de ALT mostraron esteatosis en 44.7% ($p < 0.0001$). De igual forma, los pacientes portadores de hígado graso muestran diferencias entre la elevación de ALT según el género, siendo mayor la elevación de la enzima en hombres con esteatosis

que en mujeres (42.4% vs. 25.0%, $p < 0.0001$). En la tabla 2 se muestra la relación de elevación de enzimas hepáticas y el riesgo de padecer hígado graso.

La prevalencia de hipertransaminasemia en el total de la población estudiada fue de 20.3%. La elevación de aminotransferasas a expensas de ALT resultó en 16.8 % ($n=263$), de AST en 14.3%, ($n=223$) y el 10.7% ($n=168$) de los individuos tenían aumento de ambas enzimas.

El 21.6% de los sujetos del género masculino mostraron elevación de ALT, en las mujeres el incremento de esta enzima se encontró en 7.3%. Del total de pacientes que mostraron elevación de ALT, el 85.6% correspondió a hombres y el 14.4% a mujeres, por lo que el género masculino representó riesgo relativo de 3.4 (IC=2.4-5.0) $p < 0.0001$

Se observó asociación directa entre algunas alteraciones metabólicas y el nivel elevado de ALT (tablas 3 y 4). Otras variables que también estuvieron relacionadas fueron ácido úrico, circunferencia de cintura e índice cintura cadera ($p < 0.0001$). Se encontró una relación inversa con nivel de HDL, plaquetas y la edad ($p < 0.0001$).

Los resultados del análisis respecto al IMC revelaron que del total de la población, 37.4% tienen IMC < 25 , el 45.6% IMC de 25-29.9 y el 17% mostró IMC ≥ 30 , lo que indica que el 62.6% de la población total se encuentra en un peso mayor al recomendado. Las diferencias entre hombres y mujeres fueron significativas ya que sólo el 28.8% de los hombres mostraron peso normal comparado con 54.4% de las mujeres; más de la mitad de los hombres tuvieron sobrepeso (53.2%) comparado con las mujeres (30.1%). La obesidad se observó en 17.9% de los hombres y 15.3% de las mujeres ($p=0.026$).

La elevación de ALT se relacionó significativamente con incremento del IMC, dicha elevación se presentó en 30.8% de los pacientes obesos, en 51.7% con sobrepeso y 17.5% con IMC normal ($p < 0.0001$). El IMC se relacionó significativamente con

elevación enzimática, esteatosis hepática y alteraciones metabólicas. En la tabla 5 se muestra la prevalencia de hipertransaminasemia, hígado graso y alteraciones metabólicas según el IMC.

En el análisis de regresión logística con método Stepwise se construyó un modelo multivariado para la probabilidad de tener ALT elevada, donde sexo, edad, IMC, glucosa y la presencia de hígado graso resultaron las variables independientes más asociadas a la elevación de la enzima.

No se encontró significancia estadística al relacionar ALT elevada con colesterol total, LDL y % de grasa corporal, esta falta de correlación también se observó en pacientes con esteatosis hepática.

La proporción de la elevación de ALT, AST y esteatosis separadas por año se muestra en la figura 1. Como puede observarse, las proporciones tienden a conservarse respecto al tiempo, y la línea muestra cierta tendencia a ser parecida entre las variables.

Según la información registrada, el promedio en el consumo de bebidas alcohólicas fue de 3 copas/semana en los hombres y 1.3 copas/semana en las mujeres. El 98.5% de los individuos dijeron consumir menos de 20 copas por semana ó menos de 20 gr./día. No hubo significancia estadística al relacionar elevación de enzimas con ingesta de alcohol.

Tabla 1. Demografía, Características Clínicas y de Laboratorio.

Variable	Hombres promedio (DE)	Mujeres promedio (DE)	p	Total promedio (DE)
Edad (años)	46.2 (11.1)	46.5 (12.6)	0.7	46.3 (11.6)
Rango de edad (años)	18–97	18–82	-	18-97
Actividad física (hrs./sem.)	1.8 (2.4)	1.7 (2.3)	0.1	1.8 (2.3)
Consumo de OH (copas/sem.)	3 (5.3)	1.3 (2.3)	0.001	2.4 (4.6)
Peso (Kg.)	80.8 (13)	63.9 (11)	0.001	75.1 (14.6)
Talla (m.)	1.72 (0.07)	1.58 (0.06)	0.0001	1.67 (0.09)
Índice de masa corporal	27.1 (3.7)	25.4 (4.2)	0.0001	26.5 (4.0)
Circunferencia de cintura (cm.)	94.7 (9.6)	81.9 (11.9)	0.0001	90.3 (12.09)
Circunferencia de cadera (cm.)	102.9 (7.6)	101.4 (9.2)	0.05	102.4 (8.2)
Índice cintura/cadera	0.91 (0.05)	0.80 (0.09)	0.0001	0.87 (0.08)
Porcentaje de grasa corporal	26.1 (5.6)	34.3 (6.2)	0.0001	28.7 (6.9)
Tensión sistólica (mmHg)	118.6 (13.5)	114.5 (17.1)	0.0001	117.2 (14.9)
Tensión diastólica (mmHg)	78 (9.2)	73.8 (10.5)	0.0001	76.6 (9.9)
Hemoglobina (mg/ml.)	16 (1)	14.2 (1.1)	0.0001	15.5 (1.3)
Plaquetas (mg/ml.)	236 (52)	273 (61)	0.0001	248.8 (58.1)
Leucocitos (mg/ml.)	6.2 (1.6)	6,2 (1.6)	0.5	6.2 (1.6)
Glucosa (mg/dl.)	97.5 (22.4)	93.0 (20.5)	0.0001	96 (21.9)
Ácido Úrico (mg/dl.)	6.4 (1.1)	4.6 (1.0)	0.0001	5.8 (1.3)
Triglicéridos (mg/dl.)	198 (134.1)	144.5 (81.5)	0.0001	180.1 (121.8)
Colesterol total (mg/dl.)	209.6 (40.0)	208.8 (42)	0.7	209.3 (40.6)
Col-HDL (mg/dl.)	38.7 (9.1)	49.1 (11.9)	0.0001	42.2 (11.3)
Col-LDL (mg/dl.)	134 (34.4)	132.8 (35.9)	0.5	133.6 (34.9)
Albúmina (gr./L)	4.1 (0.2)	4.0 (0.2)	0.0001	4.1 (0.2)
Globulinas (gr./L)	2.9 (0.37)	3.0 (0.38)	0.0001	2.9 (0.38)
ALT (U/L)	36.1 (20.6)	24.2 (13.6)	0.0001	32.2 (19.4)
AST (U/L)	28.6 (12.5)	24.4 (9.6)	0.0001	27.2 (11.8)

Tabla 2. Elevación de Enzimas y Riesgo de Presentar Esteatosis Hepática.

Enzimas Hepáticas Elevadas	Pacientes n(%)	OR	IC	p
ALT	263(16.8)	6.6	4.9 - 8.7	< 0.0001
ALT y AST	168(10.7)	6.9	4.9 - 9.7	< 0.0001
AST	223(14.3)	4.6	3.4 - 6.5	< 0.0001

Tabla 3. ALT y su Asociación con Alteraciones Metabólicas.

Variable	OR	IC	p
Glucosa (≥ 110 mg/dl.)	2.8	1.9 - 4.0	< 0.0001
Circunferencia Cintura (H >102 cm., M >88 cm.)	2.1	1.36 - 3.29	0.001
Triglicéridos (≥ 150 mg/dl.)	2.1	1.66 - 2.8	< 0.0001
Índice cintura/cadera (H >1, M >0.8)	1.9	1.07 - 3.5	< 0.0001
Colesterol HDL (H <40 mg/dL, M <50 mg/dl.)	1.6	1.2 - 2.2	< 0.0001

Tabla 4. Mediciones Metabólicas y Antropométricas en Sujetos con ALT Normal y Elevada.

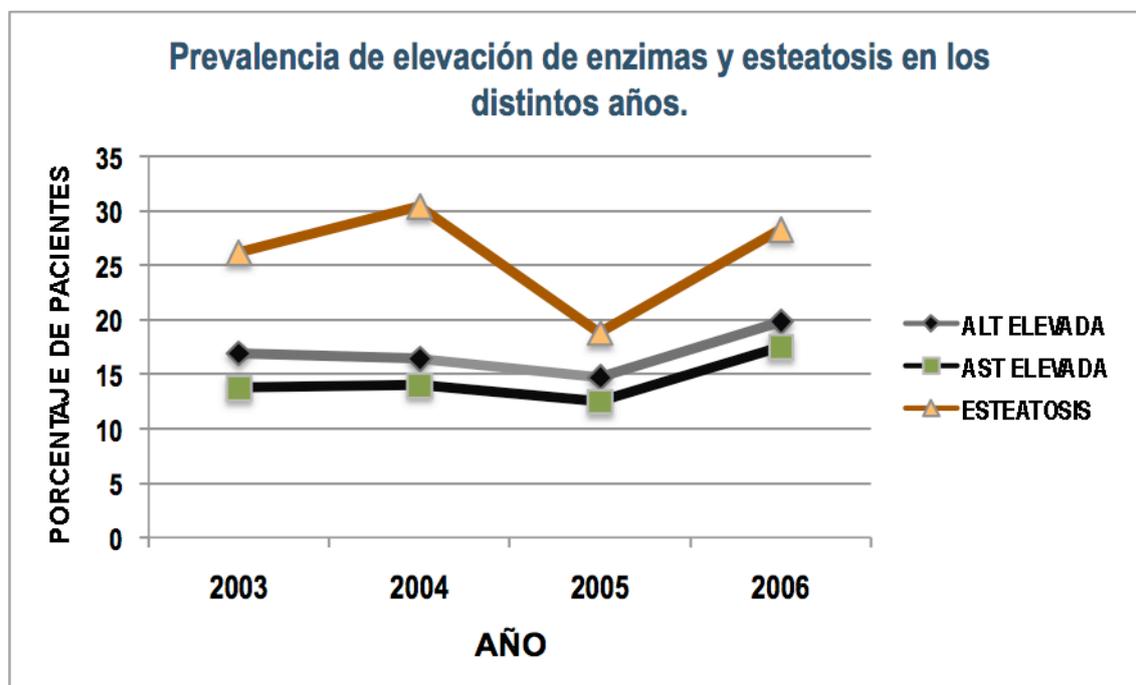
Variable	ALT normal (≤ 44 U/L)	ALT elevada (>44U/L)	p
	(Promedio (DE))	Promedio (DE)	
Glucosa (mg/dl.)	94.5 (19.3)	103.6 (30.9)	< 0.0001
Triglicéridos (mg/dl.)	173.5 (118)	263 (209)	< 0.0001
IMC	26.1 (3.8)	28.6 (4,2)	< 0.0001
Índice cintura/cadera	0.87 (0.09)	0.92 (0.06)	< 0.0001
Circunf. cintura (cm.)	88.9 (12)	97.5 (9.0)	< 0.0001

Tabla 5. Prevalencia de esteatosis, alteraciones metabólicas y enzimas hepáticas elevadas según el IMC.

*p<0.001, (X² para tendencia lineal)

IMC	ALT elevada n(%)	AST elevada n(%)	HGNA n(%)	Triglicéridos ≥150 n(%)	Glucosa ≥110 n(%)
Normal	46(17.5)	48(21.5)	44(10.9)	91(20.4)	28(18.2)
Sobrepeso	136(51.8) *	105(47.1) *	223(55.3) *	245(54.8) *	71(46.1) *
Obesidad	81(30.7) *	70(31.4) *	136(33.8) *	111(24.8) *	55(35.7) *
Total	263(100)	223(100)	403(100)	447(100)	154(100)

Figura 1



DISCUSIÓN

Este estudio muestra que la concentración de ALT más que de AST está asociada con la presencia de HGNA, hallazgo que también fue observado en estudios anteriores. En nuestra población, el tener ALT elevada tuvo un riesgo para esteatosis de 6.6 (IC 4.9—8.7), la AST representó riesgo de 4.6 (IC 3.4—6.5), $p < 0.0001$.

La prevalencia de esteatosis hepática en nuestra población fue ligeramente mayor a la reportada en la mayoría de las series previas (25.8 % versus al rededor del 20%). Nuevamente los hombres mostraron alta prevalencia (32.1 %), en las mujeres fue de 13.1 %, con diferencia estadísticamente significativa entre los géneros ($p < 0.001$). Los pacientes portadores de hígado graso también muestran diferencias entre la elevación de ALT según el género, siendo mayor la elevación enzimática en hombres con esteatosis que en mujeres (42.4% vs. 25.0%) ($p < 0.0001$). Estos hallazgos indican que ALT es un fuerte predictor de HGNA principalmente en hombres.

La prevalencia de hipertransaminasemia en este grupo de adultos Mexicanos aparentemente saludables es de 20.1%; cifra que es mayor a la encontrada en otras series, donde la prevalencia ha oscilado al rededor del 10%. Se encontró que la elevación de ALT es más frecuente que la de AST, datos que también se observaron en otros trabajos.

La elevación de aminotransferasas siguió el patrón de edad reportado previamente, ya que las principales elevaciones se encontraron en pacientes de 30 a 50 años, y después de los 60 años muestra un descenso progresivo en su presentación.

Las diferencias entre géneros donde el género masculino presenta mayor prevalencia de elevación de enzimas coincide con resultados encontrados previamente. Sin embargo, en este estudio los hombres mostraron prevalencia alta de elevación de ALT (21.3 %) comparado con hallazgos anteriores. Nuestros resultados revelaron que el ser hombre representa riesgo de 3.4 para el incremento de ALT.

ALT también se asoció positivamente con alteraciones metabólicas y antropométricas como: niveles de glucosa, triglicéridos, circunferencia de cintura, índice cintura/cadera y colesterol HDL bajo ($p < 0.001$), estos resultados que también coinciden con resultados previos, muestran que en nuestra población, ALT también puede ser predictor de síndrome metabólico.

La prevalencia de obesidad fue menor en nuestro estudio (17%) comparado con los hallazgos observados en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT) donde se mostró una prevalencia de casi 30%. Adicionalmente, en nuestra población la obesidad y sobrepeso fueron más frecuentes en hombres que en mujeres, hallazgo que mostró diferencia marcada respecto a la ENSANUT, donde las mujeres presentaron sobrepeso u obesidad en 71.9 % y los hombres en 66.7%. Estas diferencias posiblemente se deban a la distribución de edades y género en los estudios y las diferencias socioeconómicas y culturales del tipo de población que acude a realizarse chequeos regularmente cuando se compara con la población general.

No obstante, de acuerdo a las cifras encontradas en nuestra población, resulta alarmante que sólo alrededor de una tercera parte de los individuos se encuentren con peso en rango normal y que el resto padezcan sobrepeso u obesidad. Sobrepeso y obesidad estuvieron relacionados significativamente con la presencia de elevación de ALT, AST, glucosa y triglicéridos ($p < 0.001$), hallazgo que no se observó en sujetos con IMC normal, esto corrobora la importante asociación que tienen el sobrepeso y la obesidad con alteraciones metabólicas.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones: el HGNA fue evaluado por medio de ultrasonido y no por el método más exacto que es la biopsia. Aunque el ultrasonido es útil para el diagnóstico de esteatosis hepática con una sensibilidad y especificidad razonables,^{39,40} puede subestimar la verdadera prevalencia de HGNA, debido a que los cambios de infiltración grasa en el hígado son visibles por ultrasonido a partir de un 15 a 30% de contenido hepático de grasa.³⁹ Adicionalmente, por medio del ultrasonido no es posible evaluar la presencia de otras alteraciones dentro del mismo espectro del HGNA como esteatohepatitis o fibrosis, información que hubiera sido de gran utilidad e interés. Otra limitante es que por el tipo de estudio, no fue posible

tener seguimiento del nivel de ALT. Finalmente, la información sobre el consumo de alcohol fue reportada por los sujetos de estudio y existe la probabilidad de que esté subestimada.

El realizar biopsia hepática periódicamente a los pacientes que muestran esteatosis por ultrasonido asociada a alteración de enzimas hepáticas resultaría ideal y de gran utilidad; esto garantizaría su óptimo seguimiento y mayor conocimiento respecto al HGNA, sus diferentes estadios y su correlación con niveles de enzimas hepáticas. Sin embargo, en la práctica clínica real esto es poco viable debido a varias razones como son costos, cooperación del paciente, riesgo-beneficio, entre otras.

De acuerdo a las evidencias, lo que es un hecho, es que este tipo de pacientes deben recibir tamizaje para síndrome metabólico además de seguimiento por lo menos con pruebas de función hepática, y de acuerdo al curso de su patrón enzimático evaluar la realización de biopsia hepática cuando sea necesario así como otras pruebas para valoración del estado metabólico.

Podemos concluir que la obesidad, dislipidemia y el síndrome metabólico son los principales predisponentes para el desarrollo de HGNA, estos son fuertes predictores de elevación de la actividad de alanina aminotransferasa (ALT) en la población general y que nuestros hallazgos concuerdan con los observados previamente en otros trabajos.

Hacen falta estudios prospectivos que evalúen la presencia de hipertransaminasemia y el desarrollo posterior de HGNA, síndrome metabólico y/o enfermedad cardiovascular en población Mexicana. Este trabajo podría ser el iniciador de muchos otros, y fue hecho con afán de motivar a crear más protocolos de estudio al respecto, para que de acuerdo a resultados, se implementen estudios de detección en personas con factores de riesgo, así como estrategias preventivas y de seguimiento en pacientes con hígado graso no alcohólico.

BIBLIOGRAFIA

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *New Engl J Med* 2002;346(16):1221—1231
2. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413—1419
3. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The Prevalence and Etiology of Elevated Aminotransferase levels in the United States. *Am. Coll. Gastroenterol* 2003;98:960—964
4. Clark JM and M.P.H. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(1):S5—S10
5. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko J, et al. Contribution of Metabolic Factors to Alanine Aminotransferase Activity in Persons With Other Causes of Liver Disease. *Gastroenterology* 2005;128:627—635
6. Ruhl CE and Everhart JE. Relation of Elevated Serum Alanine Aminotransferase Activity With Iron and Antioxidant Levels in the United States. *Gastroenterology* 2003;124:1821—1829
7. Ruhl CE and Everhart JE. Determinants of the Association of Overweight With Elevated Serum Alanine Aminotransferase Activity in the United States. *Gastroenterology* 2003;124:71—79
8. Parekh S, Amania FA. Abnormal Lípid and Glucose Metabolism in Obesity: Implications fon Nonacoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2007;132(6):2191—2207
9. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative Review of Diets for the Metabolic Syndrome: Implications for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86(2):285—300
10. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, et al. Chronological Development of Elevated Aminotranferases in a Nonalcoholic Population. *Hepatology* 2005;41(1):64—71
11. Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The Prevalence and Predictors of Elevated Serum Aminotranferase Activity in the United States in 1999-2002. *Am J Gatroenterol* 2006;101(1):76—82
12. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of Elevated Alanine Aminotransferase Among US Adolescents and Associated Factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology* 2007;133:1814—1820

13. Satyajit D, Ben-Menachem T, Vasudevan G, et al. Prospective Evaluation of Unexplained Chronic Liver Transaminasemia Abnormalities in Asymptomatic and Symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3010—3014
14. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of Fatty Liver in a General Population of Okinawa, Japan. *Jap J Med* 1988;27:142—149
15. Wanless IR, Lentz JS. Fatty Liver Hepatitis (Steatohepatitis) and Obesity: an Autopsy Study with Analysis of Risk Factors. *Hepatology* 1990;12:1106—1110
16. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and Risk Factors for Hepatic Steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112—117
17. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002;122:164—1657
18. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844—1850
19. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese. *Gastroenterology* 2001;121:91—100
20. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, et al. Liver Pathology and the Metabolic Syndrome X in Severe Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513—1517
21. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Insulin Resistance. *Am J Med* 1999;107:450—455
22. Yuno E, Tugawa K, Yamaoka K, et al. Test Validity of Periodic Liver Function Tests in a Population of Japanese Male Bank Employees. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:945—951
23. Chang Y, Ryu S, Sung E, Jang Y. Higher Concentrations of Alanine Aminotransferase within the Reference Interval Predict Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Chem* 2007;53(4):686—692
24. Hyeon Chang Kim, Chung Mo Nam, Sun Ha Jee, Kwang Hyub Han, Dae Kyu Oh and Il Suh. Normal Serum Aminotransferase Concentration and Risk of Mortality from Liver Diseases: Prospective Cohort Study. *BMJ* 2004;328:983—988
25. Sattar N, Scherbakova O, Ford I, et al. Elevated Aminotranferase Predicts New-Onset Type 2 Diabetes Independently of Classical Risk Factors, Metabolic Syndrome,

and C-Reactive Protein in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2004;53:2855—2860

26. Hanley AJG, Williams K, Festa A, et al. Elevations in Markers of Liver Injury and Risk of Type 2 Diabetes. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2004;53:2623—2632

27. Hanley AJG, Williams K, Festa A, et al. Liver Markers and Development of the Metabolic Syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2005;54:3140—3147

28. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The Metabolic Syndrome as a Predictor of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Intern Med* 2005;143(10):722—729

29. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia N, Villa AR, y cols. Adiponectin as a Predictive Factor in Hepatic Steatosis. *World J Gastroenterol* 2005;11(12):1737—1741

30. Uribe-Ezquivel M, Zamora-Valdés D, Moreno-Portillo M, y cols. Hepatic Expression of Ghrelin and Adiponectin and their Receptors in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Hepatol* 2008;7(1):67—71

31. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia N, Medina-Santillán R, y cols. The Efficacy of Adipokines and Indices of Metabolic Syndrome as Predictors of Severe Obesity-Related Hepatic Steatosis. *Dig Dis Sci* 2006;51:1716—1722

32. Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, et al. Alanine Aminotransferase as a marker of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Relation to Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:437—443

33. Wannamethee GS, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Hepatic Enzymes, the Metabolic Syndrome, and the Risk of Type 2 Diabetes in Older Men. *Diabetes Care* 2005;28(12):2913—2918

34. Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM Relation between Elevated Serum Alanine Aminotransferase and Metabolic Syndrome in Korean Adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1046—1051

35. Fraser A, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. A Comparison of Alanine Aminotransferase and Gamma Glutamyltransferase with Fasting Glucose, Fasting Insulin and Glycated Hemoglobin in Women with and without Diabetes. *Hepatology* 2007;46(1):158—165

36. Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C, Carter S, McLaughlin. Serum Alanine Aminotransferase Levels Decrease Further with Carbohydrate than Fat Restriction in Insulin-Resistant Adults. *Diabetes Care* 2007;30(5):1075—1080

37. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y

Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006

- 38.** 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* 2001;285:2486-97
- 39.** Siegelman ES, Rosen MA. Imaging of Hepatic Steatosis. *Semin Liver Dis* 2001;21:71—80
- 40.** Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of Liver Histology with Ultrasonography in Assessing Diffuse Parenchymal Liver Disease. *Clin Radiol* 1991; 43:26—31