

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
ISSSTE

CORRELACION ENTRE LOS CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS DE LA
ENFERMEDAD GRASA DEL HIGADO NO INDUCIDA POR ALCOHOL ,
LA TOLERANCIA ANORMAL A LA GLUCOSA Y EL INDICE DE MASA
CORPORAL.

T E S I S

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD MEDICA EN

ANATOMIA PATOLOGICA

PRESENTA:

DRA. ROSA MARGARITA VALVERDE QUINTANA

ASESORA.

DRA. MARIA TERESA GORRAEZ DE LA MORA

MEXICO DF JULIO 2009



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios :

Por permitirme vivir en el tiempo y lugar preciso.

A mis padres Arturo Valverde y Rosa María Quintana :

Por brindarme su amor, su confianza y su apoyo, fuentes de mi esfuerzo.

A mis abuelos :

Por transmitirme la importancia de la honradez y el trabajo.

A mis hermanos Perzy, Andross y Christopher :

Por su cariño y compañía incondicionales.

A Mariana y a Aureliano:

Por compartir conmigo el deseo de conocimiento y superación, por ser los mejores compañeros que pude haber encontrado.

A Máximo:

Por darle complemento a esta etapa tan importante de mi vida.

A Martha Cruz.

Por su amistad y ayuda en la realización de este trabajo.

A mis maestras : La Dra Gorráez y la Dra González Cosío

Por su guía y su paciencia a lo largo de mi residencia.

NUMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO DE TESIS

DR. DI SILVIO LOPEZ

JEFE DE INVESTIGACION

DRA MARIA TERESA GORRAEZ DE LA MORA

JEFA DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA Y ASESORA DE TESIS

DRA MARTHA CRUZ SANCHEZ

COASESORA DE TESIS

DRA ROSA MARGARITA VALVERDE QUINTANA

AUTORA DE TESIS

INDICE

ANTECEDENTES	1
MARCO TEORICO	3
JUSTIFICACION	4
HIPOTESIS	5
OBJETIVOS	6
MATERIAL Y METODO	7
METODOS ESTADISTICOS	8
RESULTADOS	10
ANALISIS BIVARIADO	19
DISCUSION Y CONCLUSIONES	20
APENDICE	22
BIBLIOGRAFIA	26

ANTECEDENTES

La obesidad representa un problema que afecta a más de 300 millones de personas en el mundo y la tendencia temporal va en aumento. En Latinoamérica se ha calificado como el problema más importante dentro de las afecciones nutricionales con implicación directa en el desarrollo de enfermedades crónicas y con la mortalidad asociada, México ocupó el segundo lugar en prevalencia de obesidad según el índice de masa corporal superior a 30 mg/kg², con el 10.4% de las mujeres de 15 a 49 años. Se ha visto asociada con otras enfermedades entre las que se pueden citar a la diabetes mellitus no dependiente de insulina, a la enfermedad isquémica del corazón, a la hipertensión arterial sistémica, a la enfermedad cerebrovascular, la dislipidemia y a la enfermedad grasa del hígado.

Los primeros reportes de esta última entidad datan de 1979, en 1980 Ludwig y colaboradores acuñaron por primera vez el término de enfermedad grasa del hígado no inducida por alcohol (NAFLD por sus siglas en inglés) el cual se utiliza para describir un espectro de hallazgos histológicos que varían desde la simple esteatosis, a la esteatohepatitis no inducida por alcohol (NASH por sus siglas en inglés), con fibrosis progresiva y falla hepática.

En los últimos 15 años la obesidad ha incrementado su prevalencia a nivel mundial y se ha sugerido que el tejido adiposo es un órgano endócrino y que tiene relación con el síndrome metabólico.

La verdadera incidencia y prevalencia de la enfermedad grasa de hígado no inducida por alcohol es desconocida, algunos estudios la señalan en 3% en la población general y en otros estudios basados en autopsias se ha informado la prevalencia de hasta 18.5% en personas obesas y 2.7% en no obesas.

En nuestro país Bernal-Reyes y colaboradores en una muestra de 105 voluntarios del IMSS en el estado de Hidalgo encontraron una prevalencia general de enfermedad grasa no inducida por alcohol de 10.3% con 7.1% en personas no diabéticas y 18.5% en individuos diabéticos. En la mayoría de los estudios, los pacientes con enfermedad grasa no inducida por alcohol fueron mujeres, con

sobrepeso, diabéticas e hiperlipidémicas que se encuentran en la edad media de la vida.

La enfermedad suele ser asintomática y la alteración de laboratorio mas frecuente es la elevación de la alaninaminotransferasa en el 70-100% de los casos.

La enfermedad grasa no inducida por alcohol es una enfermedad crónica que ocurre en pacientes que no consumen alcohol, caracterizada histológicamente por esteatosis macrovesicular y microvesicular, necrosis hepatocelular, degeneración globoide, cuerpos de Mallory y fibrosis.

Se considera que es inducida por dos pasos: Exceso de acumulación de grasa y una subsecuente reacción necroinflamatoria en el hígado.

En el hígado, la resistencia a la insulina provoca el incremento de la producción de glucosa a través de la activación de la vía gluconeogénica, dando como resultado un incremento rápido de la glucosa, la lipogénesis está incrementada también posiblemente debido a la activación directa del factor de transcripción SREBP-1 y junto con la disponibilidad de ácidos grasos elevados resulta un aumento en la producción de triglicéridos VLDL.

Un desequilibrio entre las vías de producción y oxidación de los triglicéridos, dan origen a la esteatosis metabólica. La activación de cinasas lleva a la fosforilación de la serina en el receptor de sustrato de insulina y por lo tanto a su resistencia, la cual se ha mencionado tener una fuerte asociación con la esteatosis.

Se ha demostrado que el tejido adiposo produce y secreta muchas sustancias bioactivas, conocidas como adipocitocinas, se ha observado un desequilibrio en la síntesis de éstas en individuos con obesidad central como parte del síndrome metabólico.

La obesidad central produce esteatosis y alteración en adipocitocinas, incluyendo disminución de adiponectina y elevación de leptina que resulta en el aumento de infiltración en el tejido por monocitos y macrófagos que producen citocinas proinflamatorias y alteración de la función del órgano, dando como resultado origen a la enfermedad que merece nuestra atención en este estudio: la enfermedad grasa del hígado no inducida por alcohol.

MARCO TEORICO

¿ Existe correlación entre la severidad de la obesidad , la alteración en los niveles séricos de glucosa y los cambios histopatológicos en las biopsias de hígado con diagnóstico de enfermedad grasa de hígado no inducida por alcohol?

JUSTIFICACION

La enfermedad grasa de hígado no inducida por alcohol (NAFLD por sus siglas en inglés) explica las pruebas anormales de hígado en personas aparentemente sanas y es la causa de la elevación de los niveles de aminotransferasa en mas de 90% de los casos una vez excluidos otros motivos.

Con la prevalencia de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, se estima que la NAFLD afecta entre 6- 30 millones de personas en Estados Unidos, incluyendo a mas de 600 000 con cirrosis , convirtiéndose en un problema de salud pública emergente, conforme la prevalencia y severidad de la obesidad continúen elevándose, con el concomitante incremento de la prevalencia de diabetes tipo 2 se espera que la prevalencia de todos los grados de NAFLD se incrementen también.

Hacia el 2010 se proyectan entre 8 y 14 millones de personas mayores de 35 años con obesidad en nuestro país, donde no existen estudios concluyentes de la prevalencia de NAFLD asociada a obesidad y diabetes.

HIPOTESIS

Los cambios histopatológicos en las biopsias con enfermedad grasa del hígado no inducida por alcohol, son directamente proporcionales a la severidad de las alteraciones en los niveles séricos de glucosa, así como en aquellos que presentan mayor índice de masa corporal.

OBJETIVO GENERAL

Estudiar las biopsias hepáticas con diagnóstico de Enfermedad grasa no inducida por alcohol en pacientes con obesidad, definiéndose ésta como IMC mayor a 30 Kg/m² e hiperglucemia (elevación en los niveles séricos de glucosa).

OBJETIVO ESPECIFICO

Determinar la severidad de los cambios histopatológicos en las biopsias hígado con diagnóstico de enfermedad grasa no inducida por alcohol de los pacientes con obesidad (IMC mayor a 30 Kg/ m²) e hiperglucemia.

MATERIAL Y METODO

Se trata de un estudio transversal.

La muestra consistió en 80 individuos derechohabientes del ISSSTE. Se revisaron los expedientes clínicos del “Centro Médico Nacional 20 de Noviembre” del ISSSTE de la Ciudad de México, durante los años 2004-2008 y se eligieron a todos aquellos pacientes que tuvieran biopsia hepática y expediente clínico completo.

Los participantes se seleccionaron de acuerdo a los siguientes criterios:

Aquellos que contaran con el diagnóstico por biopsia de enfermedad grasa del hígado no inducida por alcohol, con antecedentes de comorbilidad registrados en el expediente clínico, con antropometría y con reporte de laboratorio de glucosa sanguínea.

Se excluyeron a los individuos que :

Utilizaran medicamentos: Amiodarona, tamoxifén, glucocorticoides, diltiazem y tetraciclinas.

Presentaran pérdida ponderal rápida : Cirugía bariátrica.

Estuvieran sometidos a nutrición parenteral total.

Presentaran desorden en el metabolismo de los lípidos.

Tuvieran consumo de alcohol promedio por arriba de 24g/ día.

La muestra final fue de 69 sujetos

La variable dependiente fue la enfermedad grasa del hígado no inducida por alcohol. Se definió operacionalmente de acuerdo a la clasificación de Brunt 2005 para el grado y estadio de la enfermedad grasa del hígado no inducida por alcohol, la cual define al grado como el índice de actividad esteatohepatítica y lo subdivide en 2 parámetros: Esteatosis y Actividad Necroinflamatoria; del primero se describen 4 grados:

Grado 0.- No existe esteatosis.

Grado 1.- Si la esteatosis está presente en el 33% de la biopsia.

Grado 2.- Si existe esteatosis en el 33 al 66% de la biopsia.

Grado 3.- Si está presente en más del 66 %.

En cuanto a la actividad necroinflamatoria, se describen 3 grados:

Grado 1 (leve): esteatosis en 66%, hepatocitos con degeneración globoide ocasionales principalmente en zona 3, neutrófilos intracinarios esparcidos, con ausencia de inflamación portal.

Grado 2 (moderada): Esteatosis de cualquier grado, degeneración globoide obvia en la zona III, polimorfonucleares intracinarios, puede haber fibrosis perisinusoidal , inflamación intracinar y portal de leve a moderada.

Grado 3 (severa): Esteatosis panacinar, degeneración globoide amplia, inflamación intracinar, polimorfonucleares asociados con hepatocitos globoides, inflamación portal de leve a moderada.

Respecto al estadio, éste corresponde a la cantidad de fibrosis y se categoriza en 4 grupos:

Estadio 0: No existe fibrosis.

Estadio 1: Fibrosis perisinusoidal/ pericelular de la zona III, presente en forma focal o extensa.

Estadio 2: Fibrosis perisinusoidal/ pericelular de la zona III, con fibrosis periportal focal o extensa.

Estadio 3: Fibrosis perisinusoidal/ pericelular y fibrosis portal, con puentes de fibrosis

Estadio 4: Cirrosis

Las variables independientes fueron: edad (en años) , género (categorizado como femenino, masculino), diabetes mellitus por diagnóstico previo (dicotomizada como si/no) e Índice de Masa Corporal (IMC) calculado a partir de peso y talla reportados en el expediente al momento de ingreso (categorizada de acuerdo a los criterios de la OMS: Normal <24.99 kg/m², sobrepeso 25 – 29.99 kg/m², obesidad grado I 30 – 34.99 kg/m², obesidad grado II 35 – 39 .99 kg/m²y obesidad grado III >40 kg/m²).

Métodos estadísticos.

Se realizó análisis descriptivo de las características de la muestra así como la distribución de las variables de interés (media para variables continuas y proporciones en el caso de las variables categóricas). Para el análisis bivariado y análisis de independencia entre las variables de respuesta e independientes, se realizó la prueba de χ^2 para las variables categóricas (en aquellas donde la frecuencia era menor a 5 se aplicó la prueba exacta de Fisher) y se realizó la prueba de ANOVA en el caso de que las variables independientes fueran continuas. De acuerdo a estas pruebas, se analizó cuál de las variables independientes se encontraban asociadas al evento de interés.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

El análisis se realizó en una muestra total de 69 individuos.

La edad media de la población fue de 47 años (± 15.99 , rango 9 - 82). De esta población, el 70% corresponde a mujeres y el 30% a hombres.

Los individuos de esta muestra presentaron las siguientes características:

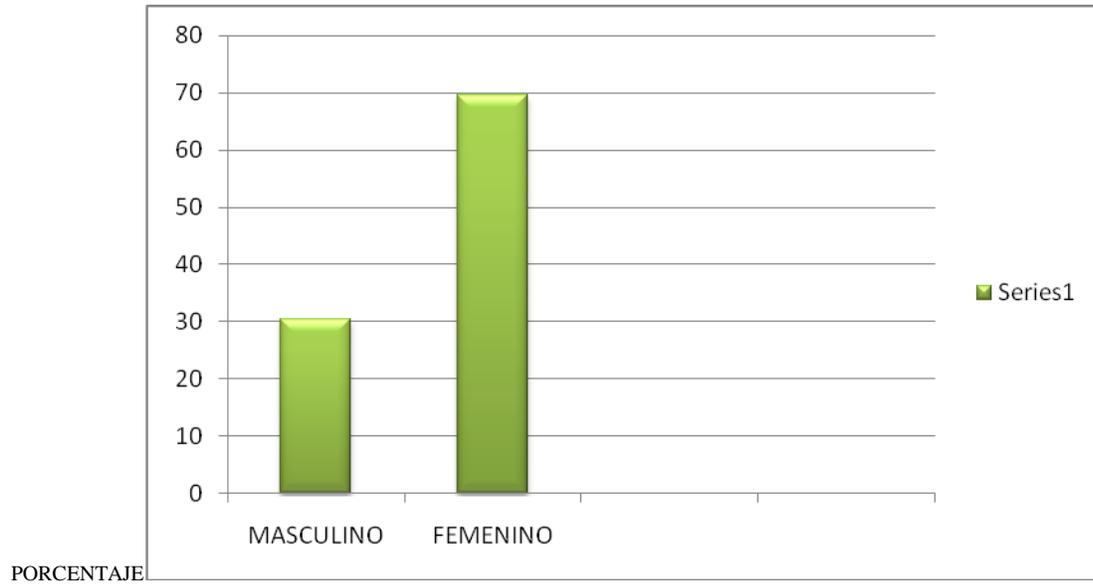
El 39% de los casos presentaron diabetes mellitus tipo 2, la media de glucosa sanguínea de la población en estudio fue de 116 mg/dl (± 32.35). Así mismo, de acuerdo al Índice de Masa Corporal el 13% de los casos se presenta con peso normal, 48% con sobrepeso, 25% se encuentra con obesidad tipo 1, obesidad grado 2 el 11% y solamente el 3% se presentó con obesidad grado 3.

En la siguiente tabla se resumen las características de la población arriba descritas.

EDAD (x)	45.623 años (± 15.99)
MUJERES	69.57 %
HOMBRES	30.43%
DIABETES MELLITUS	39.13%
GLUCOSA SANGUINEA (x)	116.36 mg/dl (± 32.355)
IMC	
NORMAL	13.04 %
SOBREPESO	47.83 %
OBESIDAD I	24.64 %
OBESIDAD II	11.59 %
OBESIDAD III	2.90%

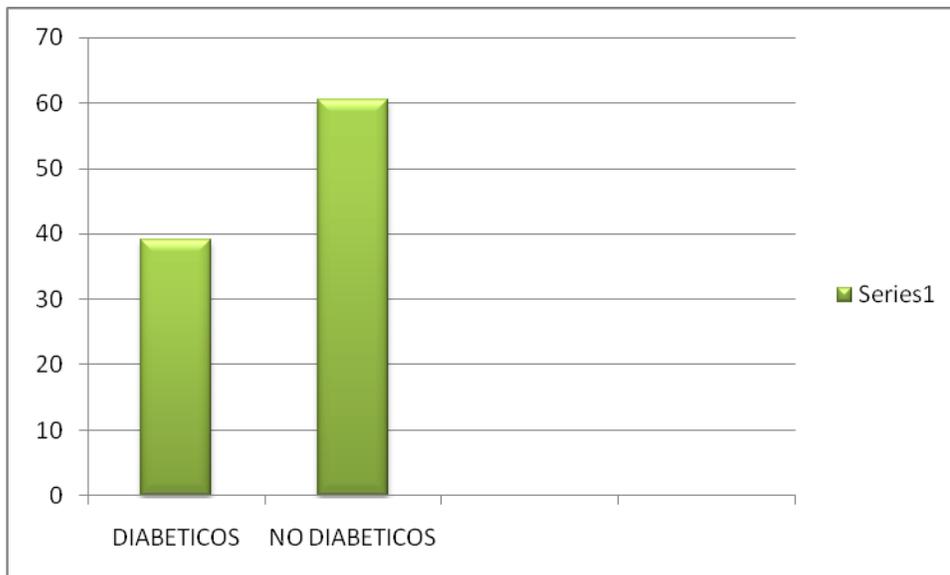
CARACTERISTICAS DE LA POBLACION EN ESTUDIO

GRAFICA 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR SEXO

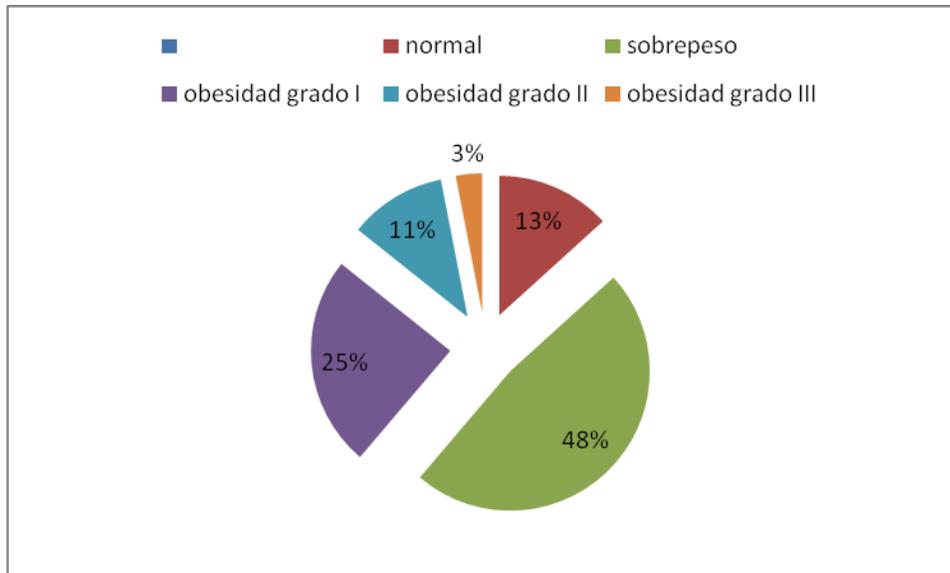


GRAFICA 2. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR PRESENTACION DE DIABETES MELLITUS

PORCENTAJE



GRAFICA 3. DISTRIBUCION DE LA POBLACIÓN DE ACUERDO A INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)



Las variables independientes presentaron la siguiente distribución en la población de estudio:

En cuanto al grado o, el 48% de los individuos presentó grado 1, el 35% se encontró con grado 2 y el 17% tuvo grado 3.

En cuanto a actividad necroinflamatoria (AN), el 4% de la población presentó AN 1, el 64% presentó AN 2 y el 32% presentó AN 3.

En cuanto al estadio, 49% de la población se clasificó en estadio 0, el 39% de los individuos presentó estadio 1, el 10% de los casos se encontró en estadio 2 y un 2% presentó estadio 3.

En la siguiente tabla se resume la distribución de las variables independientes en la población, arriba descrita.

Tabla 2. Distribución de las variables dependientes en la muestra de estudio.		
r(n=69)		
GRADO	Frecuencia	% (IC 95%)
1	33	47.83 (0.3574 - 0.5991)
2	24	34.78 (0.2326 - 0.4631)
3	12	17.39 (0.0822 - 0.2656)
ACTIVIDAD NECROINFLAMATORIA		
1	3	4.35 (-0.0059 - 0.0928)
2	44	63.77 (0.5214 - 0.7540)
3	22	30.99 (0.1801 - 0.3996)
ESTADIO		
0	34	49.28 (0.3718 - 0.6137)
1	27	39.13 (0.2732 - 0.5094)
2	7	10.14 (0.0284 - 0.1745)
3	1	1.45 (-0.0144 - 0.0434)

DISTRIBUCION DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES EN LA MUESTRA

GRAFICO 4. DISTRIBUCION DE ACUERDO AL GRADO DE LA ENFERMEDAD GRASA NO ALCOHOLICA INDUCIDA POR ALCOHOL.

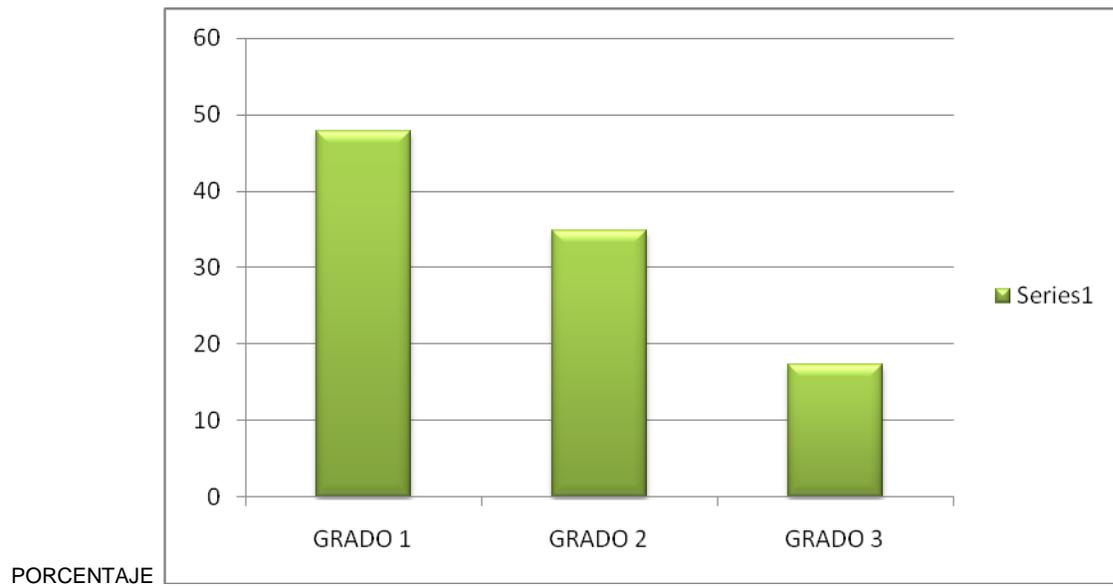
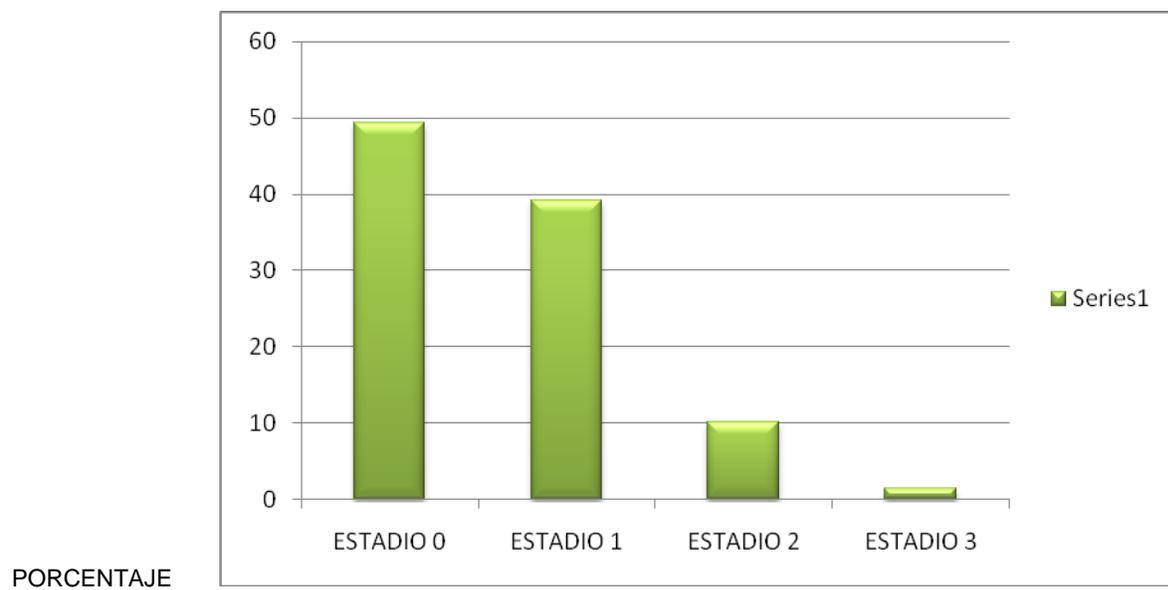


GRAFICO 5. DISTRIBUCION DE LA POBLACION DE ACUERDO AL ESTADIO DE LA ENFERMEDAD GRASA NO INDUCIDA POR ALCOHOL



La distribución de las variables independientes de acuerdo a las variables dependientes se describe en la Tabla 3.

Los sujetos que presentaron grado 1 tuvieron una media de edad de 46 años y de glucosa sanguínea de 113 mg/dl el 51% de los casos presentó sobrepeso.

Los sujetos que fueron clasificados con grado 2 tuvieron una media de edad y de glucosa sanguínea de 46 años y 126 mg/dl respectivamente, el 46% de los casos padecen diabetes mellitus y tuvieron predominantemente sobrepeso y obesidad (33% en los dos grupos).

De los sujetos que presentaron grado 3, tuvieron una media de edad y glucosa de 45 años y 106 mg/dl respectivamente, un 45% padece diabetes y el 67% está con sobrepeso.

Las características de los sujetos que presentaron los diferentes estadios se describen a continuación:

De los sujetos que presentaron estadio 0 presentaron una media de edad y de glucosa sanguínea de 41 años y 108.8 mg/dl respectivamente, sólo un 32% padece diabetes mellitus y el 56% se encuentra con sobrepeso.

Los sujetos que presentaron estadio 1 tuvieron una media de edad y glucosa sanguínea de 51 años y 122.67 mg/dl, el 41% de ellos son diabéticos y el 48% tienen sobrepeso.

De los pacientes que presentaron estadio 2, la media de edad y glucosa sanguínea fue de 45 años y 133 mg/dl, el 71% de los casos son diabéticos y el 57% padecen obesidad grado II.

El individuo con estadio 3, tiene edad de 60 años y glucosa sanguínea de 184 mg/dl, su IMC es normal.

En cuanto a la actividad necroinflamatoria (AN), los sujetos que tienen AN 0 presentan una media de edad de 40 años y una media de glucosa sanguínea de 128.88 mg/dl, el 67% padecen diabetes mellitus y tienen sobrepeso el 67%.

Los sujetos con AN 1, tuvieron una media de glucosa de 111 mg/dl y edad de 43 años, el 32% de los casos es diabético y presentaron sobrepeso el 45%.

Las características de los sujetos con AN 2, fueron: media de edad y glucosa de 54 años y 120.4 mg/dl respectivamente, el 50% de los casos es diabético y el 40% presenta sobrepeso.

De los sujetos con AN 3, la edad media de edad es de 60 años, la media de glucosa sanguínea de 177 mg/dl, el 50% fue diabético y el 50% tuvo sobrepeso y el resto obesidad grado I.

En todas las categorías, el sexo predominante fue el femenino.

Tabla 3. Características de la población de acuerdo al grado, estadio y actividad necroinflamatoria.				
VARIABLES DE INTERÉS (n=69)	GRADO			
	1 (n=33)	2 (n= 24)	3 (n=12)	
EDAD	45.87 (± 16.58)	45.70 (± 15.31)	44.75 (±17.01)	
HOMBRES (%)	10 (30.30%)	7 (29.17%)	4 (33.33%)	
MUJERES	23 (69.7%)	17 (70.83%)	8 (66.67%)	
DM	11 (33.33%)	11 (45.83%)	5 (41.67%)	
GLUCOSA SANGUINEA	113.09 (± 28.89)	125.91 (± 38.67)	106.25 (± 23.91)	
IMC				
NORMAL	7 (21.21%)	2 (8.33 %)	0	
SOBREPESO	17 (51.52%)	8 (33.33%)	8 (66.67%)	
OBESIDAD I	8 (24.24%)	8 (33.33 %)	1 (8.33%)	
OBESIDAD II	1 (3.03%)	4 (16.67%)	3 (25.00%)	
OBESIDAD III	0	2 (8.33 %)	0	
	ACTIVIDAD NECROINFLAMATORIA			
	0 (n=3)	1 (n=44)	2 (n=20)	3 (n=2)
EDAD	39.66 (± 3.51)	43.02 (± 17.96)	50.3 (± 8.33)	65 (±24.04)
HOMBRES	1 (33.33%)	14(31.82%)	6 (30.00%)	0
MUJERES	2 (66.67%)	30 (68.18%)	14 (70%)	2 (100%)
DM	2 (66.67%)	14(31.82%)	10 (50.00%)	1 (50.00%)
GLUCOSA SANGUINEA	128.33 (± 28.50)	110.95 (± 33.07)	120.4 (± 25.69)	177(± 24.04)
IMC				
NORMAL	1 (33.33%)	7(15.91 %)	1 (5.00%)	0
SOBREPESO	2 (66.67%)	20 (45.45%)	10 (50.00%)	1 (50.00 %)
OBESIDAD I	0	12 (27.27%)	4(20.00 %)	1 (50.00%)
OBESIDAD II	0	3(6.82%)	5(25.00%)	0
OBESIDAD III	0	2 (4.55%)	0	0
	ESTADIO			
	0 (n= 34)	1 (n=27)	2 (n=7)	3 (n=1)
EDAD	41.08 (± 16.36)	51 (±14.82)	44.85 (± 13.87)	60
HOMBRES (%)	14 (41.18%)	5 (18.52%)	2(28.57%)	0
MUJERES	20 (58.82%)	22 (81.48%)	5 (71.43%)	1 (100%)
DM	11 (32.35%)	11 (40.74%)	5 (71.43%)	0
GLUCOSA SANGUINEA	108.88 (± 26.34)	122.67 (± 34.80)	133 (± 42.52)	84
IMC				
NORMAL	3 (8.82%)	5 (18.52 %)	0	0
SOBREPESO	19 (55.88%)	13 (48.15%)	2 (14.29%)	0
OBESIDAD I	9 (26.47%)	6 (22.22%)	1 (28.57%)	0
OBESIDAD II	2 (5.88%)	2 (7.41%)	4 (57.14%)	0
OBESIDAD III	1 (2.94%)	1 (3.70%)	0	0

GRAFICA 6. DISTRIBUCION DEL GRADO DE NAFLD EN LA POBLACION DE ACUERDO AL SEXO

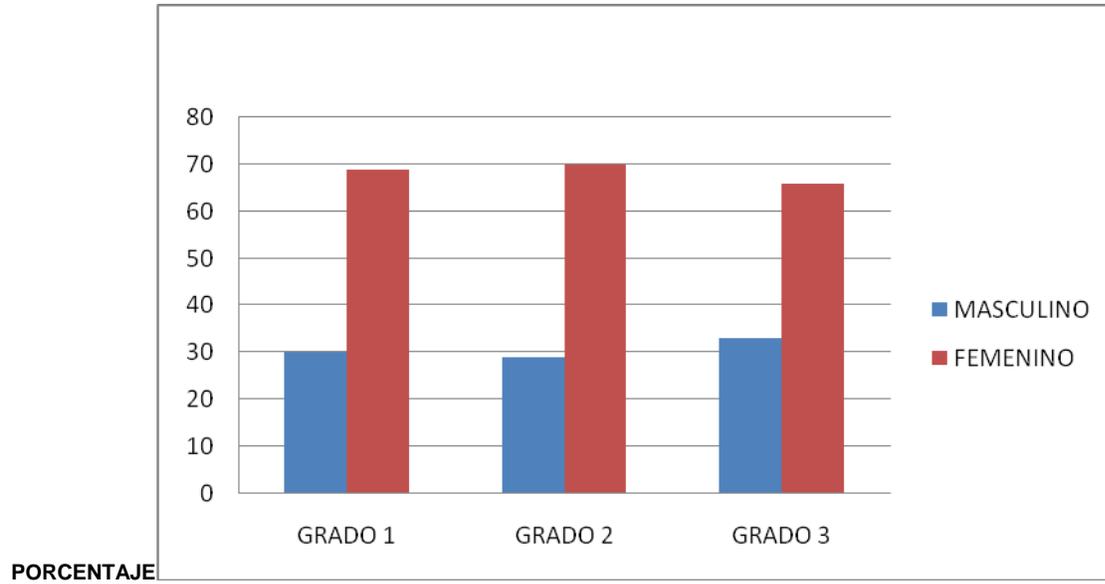
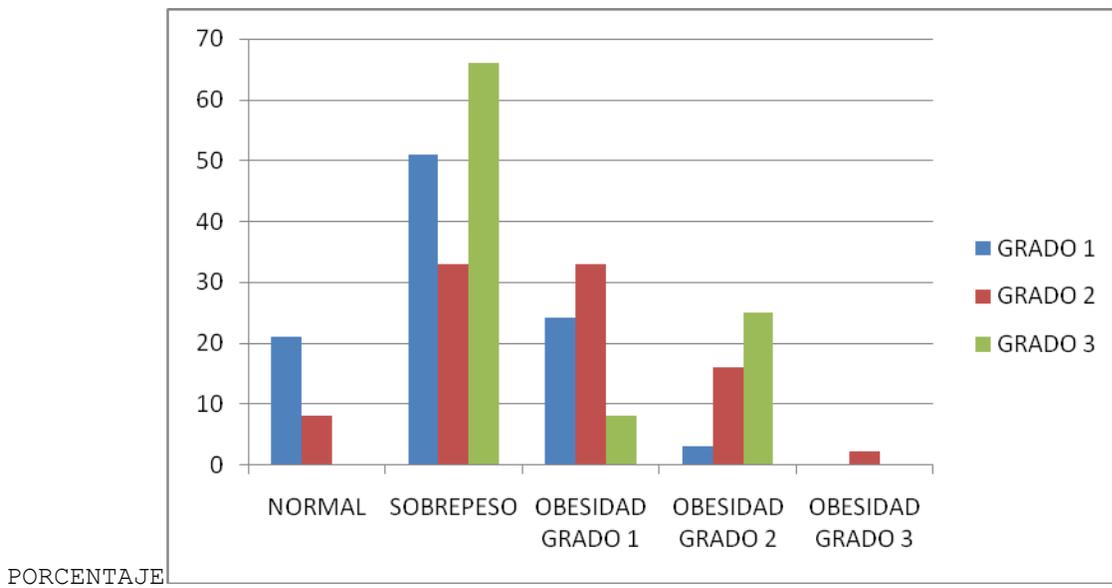
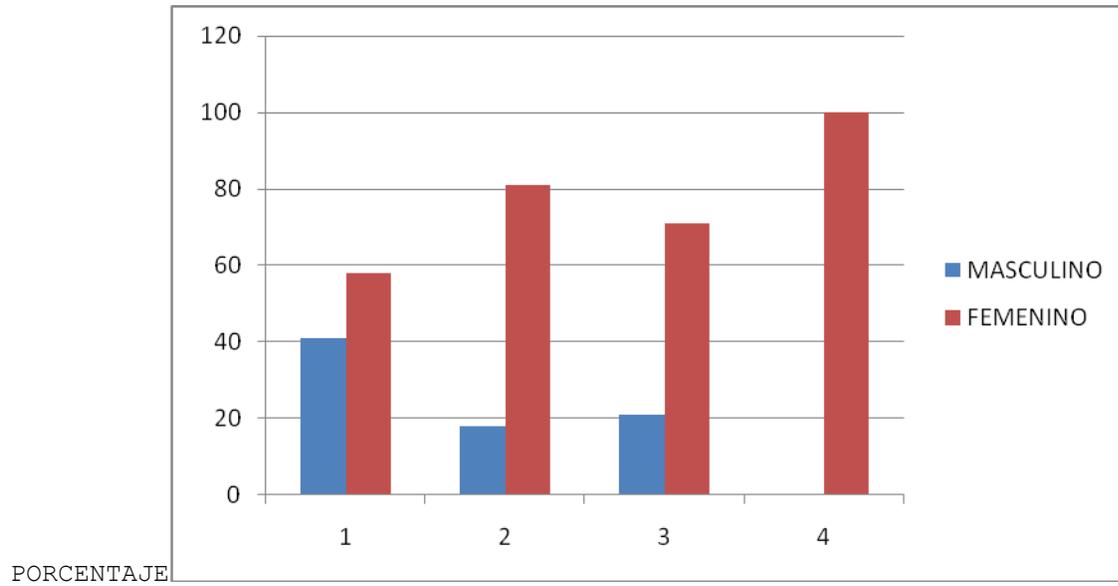


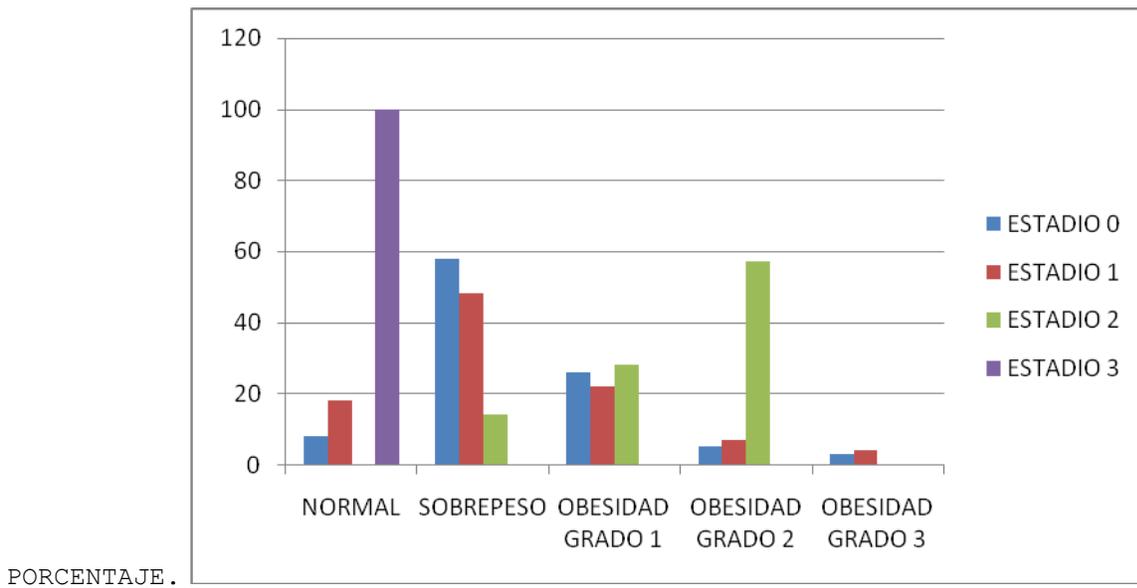
GRAFICO 7. DISTRIBUCION DEL GRADO DE NAFLD EN LA POBLACION DE ACUERDO AL IMC



GRAFICA 8. DISTRIBUCION DEL ESTADIO DE NAFLD EN LA POBLACION DE ACUERDO A SEXO



GRAFICA 9. DISTRIBUCION DEL ESTADIO DE NAFLD EN LA POBLACION DE ACUERDO A IMC



ANALISIS BIVARIADO

Los resultados del análisis bivariado se resumen en la Tabla 4.

De acuerdo a la prueba realizada (prueba chi cuadrada, prueba de Fisher y ANOVA para las variables continuas), se observa que hay una asociación estadísticamente significativa entre las variables dependientes grado y estadio con el Índice de Masa Corporal ($p < 0.05$).

Sin embargo, al evaluar la asociación entre el resto de las variables independientes (edad, diabetes mellitus y glucosa sanguínea), con grado, estadio y actividad necroinflamatoria no se encontró asociación significativa

Tabla 4. ANALISIS BIVARIADO			
VARIABLES INDEPENDIENTES	GRADO	ESTADIO	ACTV. NECROINFLAMATORIA
EDAD**	0.985	0.994	0.973
SEXO	1.000*	0.218*	1.000*
DM	0.622	0.207*	0.323*
GLUCOSA SANGUINEA**	0.953	0.926	0.998
IMC	0.036*	0.042*	0.536*

Valor p obtenido a partir de la prueba χ^2 . *Valor p obtenido a partir de la prueba exacta de Fisher para frecuencias pequeñas. ** Valor p obtenido a partir de la prueba ANOVA. Valor referencia: $p < 0.05$

De acuerdo a los resultados presentados en la tabla anterior, se concluye que existe una asociación estadísticamente significativa entre el IMC y el grado y estadio de la enfermedad grasa del hígado no inducida por alcohol.

DISCUSION

La enfermedad grasa del hígado no inducida por alcohol es una entidad que se definió como tal hace apenas 28 años, la mayoría de las veces tiene un curso subclínico y de la cual solo se tiene idea de su gravedad porque puede evolucionar a cirrosis.

En nuestro país solo existen dos estudios de ésta enfermedad y ambos están enfocados a describir la prevalencia. El primero de ellos, de Bernal Reyes y cols, publicado en el año 2000, fue realizado en 97 voluntarios de una población derechohabiente del IMSS en el estado de Hidalgo, menciona una prevalencia de 10.3% en el grupo estudiado, resultó ser mas frecuente en diabéticos y en mujeres , mientras que la obesidad no resultó ser un factor de riesgo o estar relacionada con ésta.

El segundo estudio, publicado en el 2005, se realizó en una población de 110 pacientes referidos de segundo nivel, derechohabientes del ISSSTE en el estado de Oaxaca, éste estudio menciona una prevalencia de 4.54%, con ligero predominio en varones y asociados a obesidad.

De lo anterior, se puede decir que la enfermedad grasa del hígado no inducida por alcohol está poco estudiada en nuestro país y si bien, los estudios existentes están enfocados a la búsqueda de su prevalencia, no existe un estudio que busque la correlación entre los factores de riesgo y la severidad de los cambios histopatológicos, es entonces que nuestro estudio es el primero de esta clase.

En Estados Unidos existen estudios que señalan a los estadios mas avanzados de NAFLD asociados con edad avanzada, índice de masa corporal mas elevado, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dilipidemia y resistencia a la insulina, sin embargo de igual forma mencionan la necesidad de realizar estudios prospectivos para determinar con certeza a los verdaderos factores de riesgo para la presentación y progresión de la enfermedad grasa no inducida por alcohol y así ayudar a la identificación de los pacientes con alto riesgo de presentarla y beneficiarlos con tratamiento.

La hipótesis que formulamos está parcialmente aceptada, ya que el grado de la enfermedad grasa no inducida por alcohol tiene una relación estadísticamente

significativa con el índice de masa corporal, pero no es posible calcular el grado de asociación entre las variables debido al tamaño de nuestra muestra, el cual resultó ser pequeño al ser elegido por el número total de casos presentados en un periodo de cinco años.

Por otra parte, la hipótesis fue rechazada en el aspecto de que no existe una relación significativa entre la enfermedad grasa no inducida por alcohol y la diabetes mellitus tipo 2, lo cual pudiera ser debido también a la limitante del estudio.

CONCLUSIONES

En conclusión podemos decir que la enfermedad grasa del hígado no inducida por alcohol es una patología que se presenta mas frecuentemente en mujeres, con una media de edad de 45 años y con sobrepeso, que en este estudio no encontramos una asociación significativa con la diabetes mellitus, aunque probablemente sea debido a la principal limitante de nuestro trabajo: el tamaño de la muestra.

En vista de que en nuestro país, según la gaceta médica del 2004, el sobrepeso y la obesidad afecta a mas del 60% de la población y que la prevalencia de la enfermedad grasa del hígado no inducida por alcohol varía del 4 al 10% , se espera que este trabajo, con base en el conocimiento de la asociación existente entre la presencia de sobrepeso , obesidad y el grado y estadio de la enfermedad grasa no inducida por alcohol, sirva como base para ampliar el estudio y señalar la importancia de salud pública que representa esta entidad y enfatizar en la prevención de los padecimientos que son en este caso factores de riesgo para la presentación de esta enfermedad, de tal forma que con el conocimiento de esto la población de nuestro país resulte beneficiada en su salud.

APENDICE

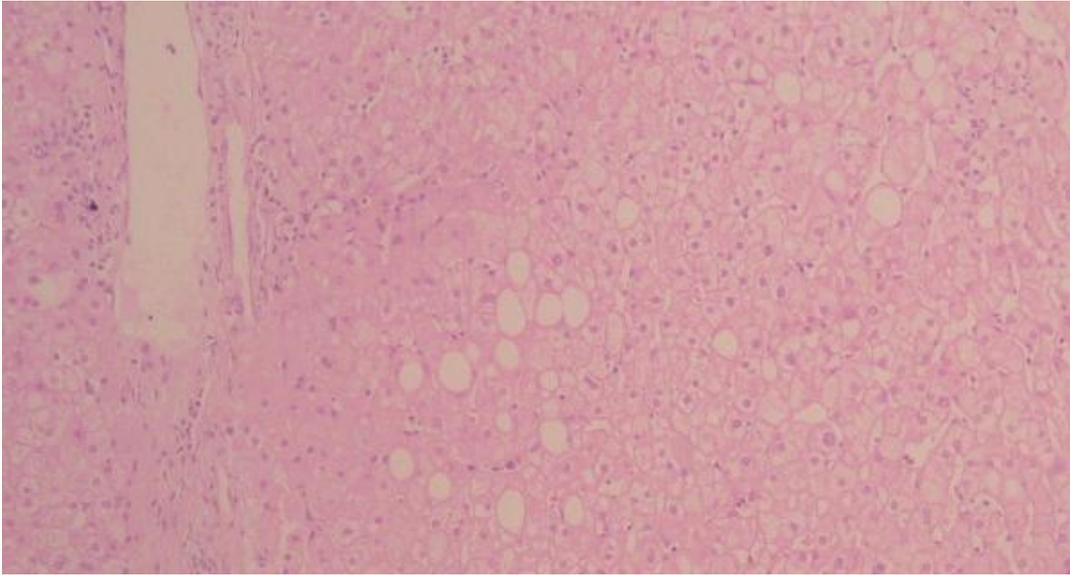


FIGURA 1. Esteatosis macrovesicular en el 33% de la biopisa, con focos ocasionales del células inflamatorias en el lobulillo hepático y degeneración globoide escasa de los hepatocitos. (HE 40x)

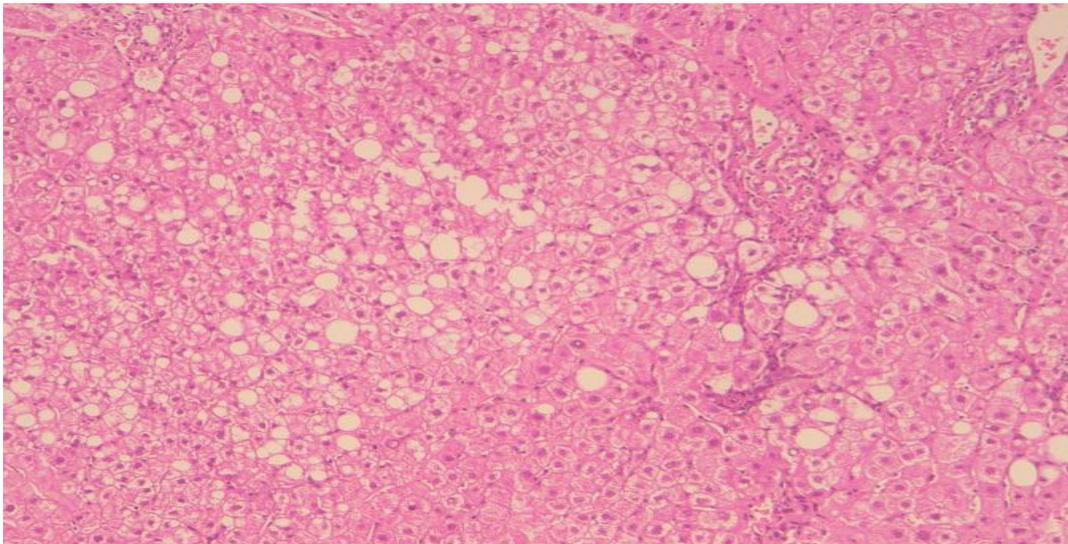


FIGURA 2. Esteatosis macrovesicular en más del 33% de la biopsia hepática.

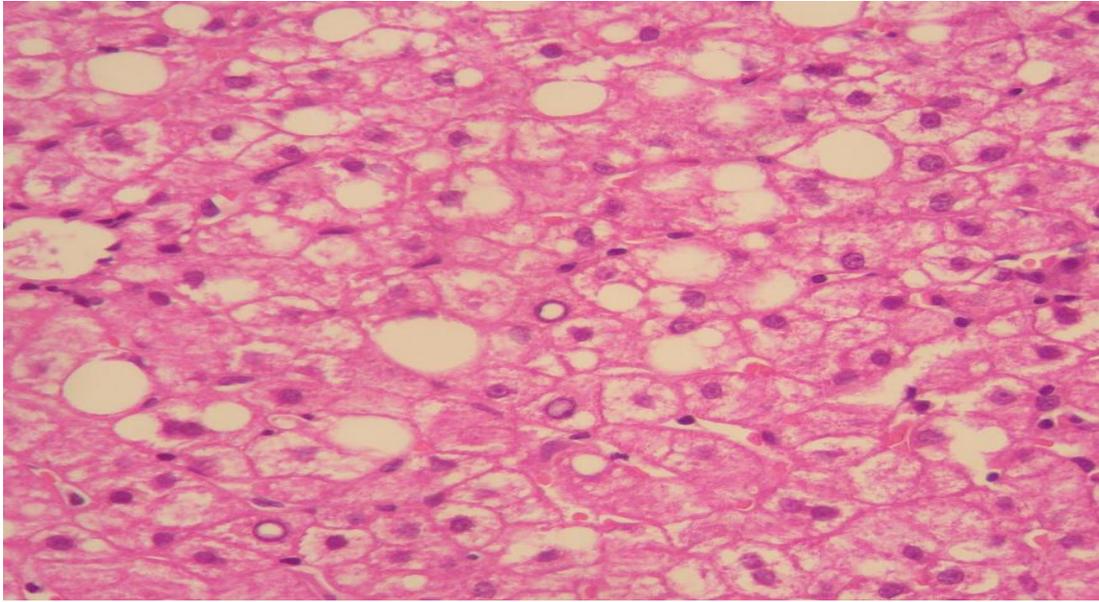


Figura 3. Degeneración globoide de los hepatocitos y glucogenización nuclear. (HE 40%)

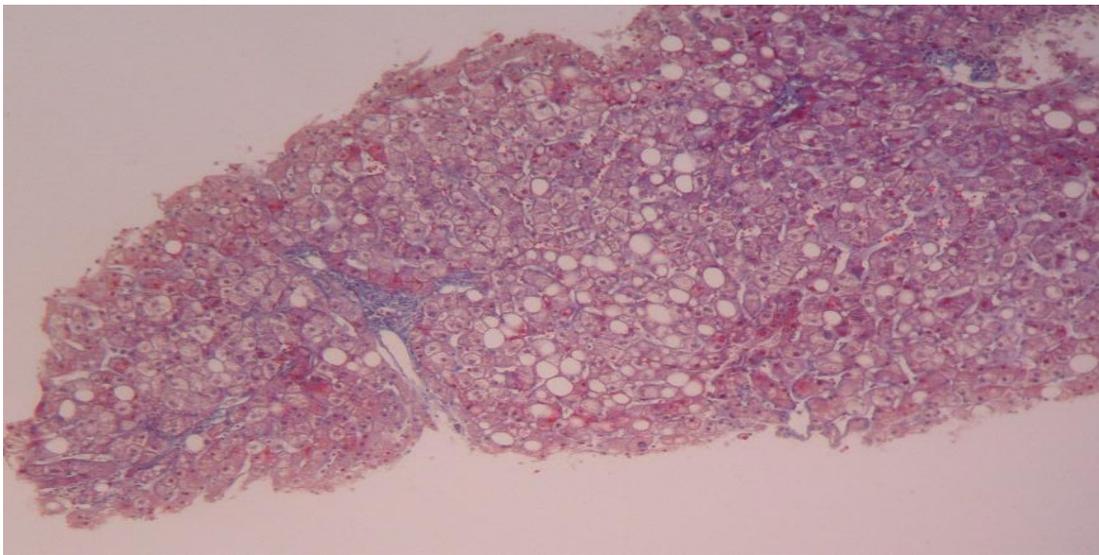


FIGURA 4. Fibrosis perisinusoidal y pericelular presentes focalmente en la zona III.

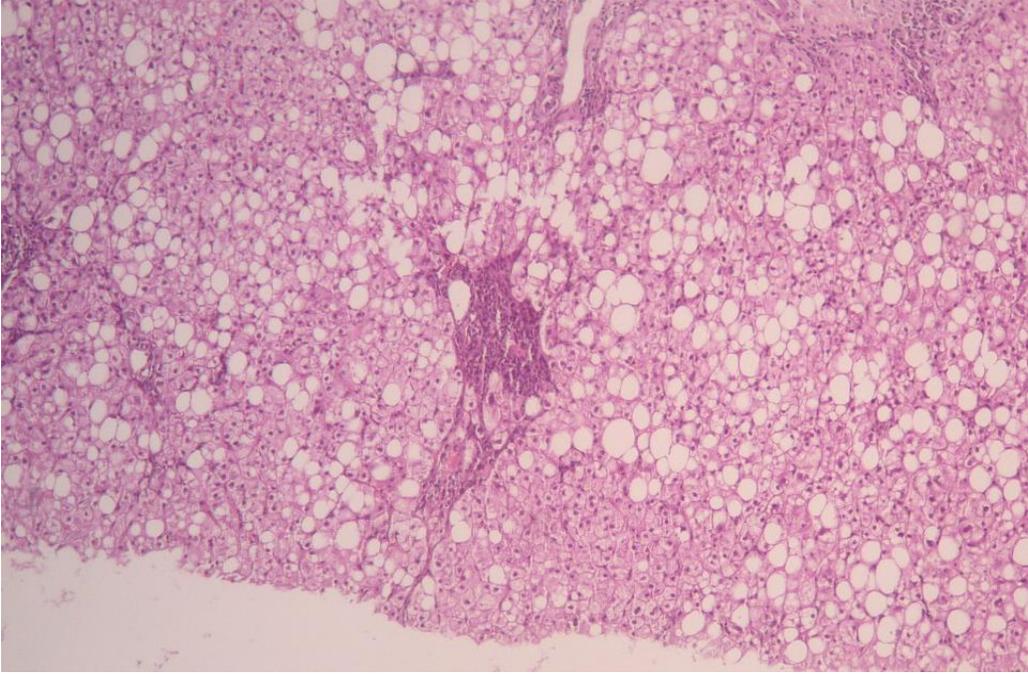


FIGURA 5. Enfermedad grasa no inducida por alcohol grado 3, estadio 1

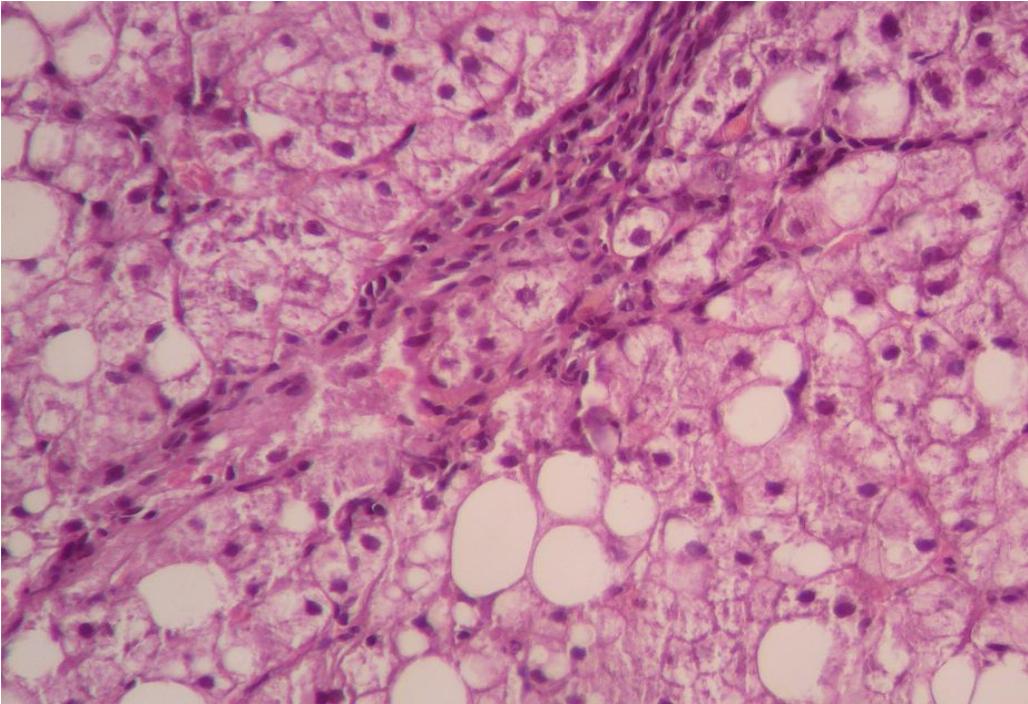


Figura 6. Degeneración hidrópica intensa, inflamación portal leve

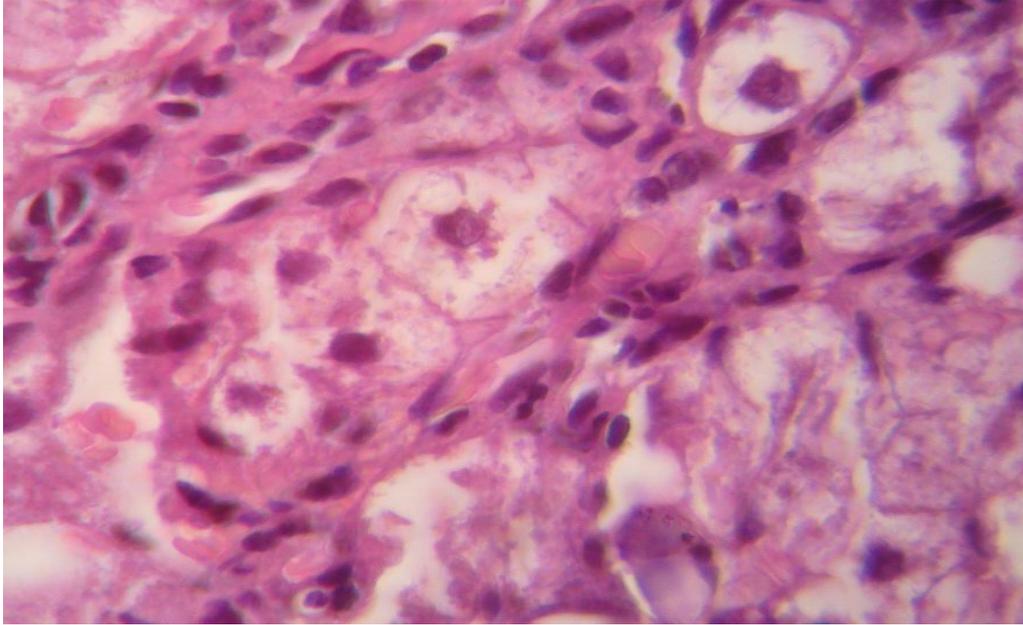


FIGURA 7. Visión a 100 x del caso anterior. En el centro del campo se observa un hepatocito con mrgamitocondrias.

BIBLIOGRAFIA

Byrne CD, Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. Clin Sci Lond 2009 Apr 116 (7) 539-64

Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome Hippokratia 2009 Jan 13(1) : 9-19

González Pérez A, Horrillo R . Obesity induced resistance insulin and hepatic steatosis are alleviated by omega 3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. Fase B J 2009 feb 23

Misael Uribe Esquivel. **Esteatosis hepática, obesidad y comorbilidades** Rev Gastroenterol Mex, Vol. 73, Supl. 2, 2008

González-Pérez B, Salas-Flores R Esteatosis hepática en niños obesos: Prevalencia y correlación con medidas antropométricas y parámetros bioquímicos Rev Edocrinol Nutr 2008; 16 (2): 59-6

Sannetti M, Mazzeo S. Ultrasonographic evaluation of liver and metabolic syndrome in obese women. Journal of endocrinological investigation 30(2); 104-110 feb 2008

Capue J. Insulin resistance and steatosis in humans. Diabetes Metab. 2008 Dec; 34 (6pt2): 649.57

Matthew M, Elizabeth M. Brunt Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. Am J Clin Pathol 2007; 128:837-847

Henry A Pitt, Hepato pancreato biliary fat: the good, the bad and the ugly, HPB 2007; 9: 92-97 Journal of Clinical

Clark, Jeanne M MD, MPH , The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults Gastroenterology 2006

Geoffry C. Farrel, Claire Z Larter Non alcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis.. **HEPATOLOGY 2006;43:S99-S112.**)

Thierry Poynard *Diagnostic value of biochemical markers (NASH TEST) for the prediction on non alcohol steatohepatitis in patients with non alcoholic fatty liver disease BMC Gastroenterology 2006, 6:34*

Héctor Eloy Álvarez-Martínez, Eduardo Pérez-Campos, Paulina Leyva-Bohórquez
Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en adultos con síndrome metabólico en Oaxaca
Gac Méd Méx Vol.141 No. 1, 2005

Antonio R. Villa, Michelle H. Escobedo, Nahum Méndez-Sánchez **Estimación y proyección de la prevalencia de obesidad en México a través de la mortalidad por enfermedades asociadas** **Gac Méd Méx Vol.140, Suplemento No. 2, 2004**

Jhon Willy Hawkeland Abnormal glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with non alcoholic fatty liver disease **Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2005; 40: 1469_1477**

David E. Kleiner, Elizabeth Brunt ,Design and validation of a Histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. **HEPATOLOGY 2005;41:1313-1321.**)

Michael Charlton Non alcoholic fatty liver disease; a review of current understanding and future. **Clinical Gastroenterology and Hepatology 2004; 2; 1048- 1058**

Elizabeth M. Brunt et al, Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease, *Modern Pathology* 2003; 16 (1); 49-56

Paul Angulo, MD. Non Alcoholic fatty liver disease. *N England J Med*, Vol 346, No 16, April 18, 2002

Michael Charlton, Pavla Kasparova, Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transplantation*, Vol 7, No 7 (July), 2001: pp 608-614

AGA Technical Review on Nonalcoholic fatty liver disease, *GASTROENTEROLOGY* 2002;123:1705–1725
Journal of Clinical Gastroenterology The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults

Raúl BernalReyes, Alberto SáenzLabra, Roberto BernardoEscudero, Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Estudio comparativo con diabéticos *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 65, Núm. 2, 2000