



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSTGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

TEMA:

“CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS BIOQUÍMICOS E
HISTOPATOLÓGICOS EN LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA”

AUTOR:

DR. ALBERTO NUQUES MARTÍNEZ

DIRECTOR:

DRA. MARITZA GUERRERO

GUAYAQUIL – ECUADOR

2014



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSTGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

YO, DR. ALBERTO ANÍBAL NUQUES MARTÍNEZ

DECLARO QUE:

El Trabajo de Tesis “CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS BIOQUÍMICOS E HISTOPATOLÓGICOS EN LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA”, previa a la obtención del Título de Especialista, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Tesis mencionado.

Guayaquil, a los 16 días del mes de Febrero del año 2015

EL AUTOR

DR. ALBERTO ANÍBAL NUQUES MARTÍNEZ



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSTGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

AUTORIZACIÓN:

YO, DR. ALBERTO ANÍBAL NUQUES MARTÍNEZ

Autoriza a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del trabajo de Tesis de Especialización titulado “CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS BIOQUÍMICOS E HISTOPATOLÓGICOS EN LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA”, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva y total autoría.

Guayaquil, a los 16 días del mes de Febrero del año 2015

EL AUTOR:

DR. ALBERTO ANÍBAL NUQUES MARTÍNEZ



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSTGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por el Dr. Alberto Aníbal Nuques Martínez, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Especialista en Medicina Interna.

Guayaquil, a los 16 días del mes de Febrero del año 2015

DIRECTOR DE LA TESIS

Dra. Maritza Guerrero Cedeño

DIRECTOR DEL PROGRAMA

Dr. Estenio Cevallos Espinar

REVISOR

Dr. Xavier Landívar Varas

AGRADECIMIENTO

El presente trabajo representa la culminación de una meta trazada, meta a la que no se podría haber llegado sin la ayuda de muchas personas, sobre todo mi padre, Dr. Alberto Nuques Parra, si algo soy es por él y si algo sé es gracias a él.

A los doctores Galo Cornejo y Jimmy Sigüenzia, verdaderos profesores y más que eso, verdaderos amigos.

A la Dra. Maritza Guerrero, sin su ayuda no hubiera podido realizar este trabajo.

A Erika por su apoyo, a mi madre por su tolerancia y sobre todo a mis tres hermanas, a quien con la madurez aprendo a valorarlas cada día más.

ÍNDICE GENERAL

Agradecimiento	I
Índice general	II
Índice de tablas	IV
Índice de gráficos	V
Resumen	VII
Abstract	VIII
1. Introducción	1
2. Planteamiento del problema	3
3. Objetivos	4
3.1 Objetivo general	4
3.2 Objetivos específicos	4
4. Marco Teórico	5
4.1 Marco Teórico	5
5. Formulación de hipótesis	19
6. Método	20
6.1 Justificación de la elección del método	20
6.2 Variables	21
6.2.1 Operacionalización de las variables	21
6.3 Diseño de la investigación	22
6.3.1 Selección de los participantes	22
6.3.2 Técnica de recogida de datos	22
6.3.3 Técnicas y modelos de análisis de datos	22
6.3.4 Criterios de selección y exclusión	23
7. Presentación de datos/resultados	24
7.1 Resultados descriptivos	24
7.2 Resultados analíticos	45

8. Discusión	48
9. Conclusiones	50
10. Recomendaciones	51
11. Valoración crítica de la investigación	52
12. Referencias bibliográficas	53

Índice de tablas

Tabla No.1 Distribución de los pacientes con Hígado Graso de acuerdo a las edades.

Tabla No.2 Relación porcentual entre el grado de infiltración grasa y alteraciones de laboratorio.

Tabla No. 3 Promedio de pacientes con valores de transaminasas y Gamma GT elevadas de acuerdo al grado de infiltración grasa.

Tabla No.4 Correlación de las variantes de acuerdo al Coeficiente de Correlación de Pearson.

Índice de gráficos

Gráfico No 1. Distribución de los pacientes con Hígado Graso de acuerdo al sexo.

Gráfico No 2. Factores que se han encontrado asociados en pacientes con Hígado Graso.

Gráfico No 3. Hallazgos de laboratorio en relación a pacientes con Hígado graso.

Gráfico No 4. Distribución de los pacientes de acuerdo a la clasificación de la esteatosis hepática, por porcentajes.

Gráfico No 5. Distribución de los pacientes de acuerdo a la clasificación de la esteatosis hepática, por número de casos.

Gráfico No 6. Distribución de los pacientes que presentaron elevación de transaminasas de acuerdo al grado de infiltración grasa.

Gráfico No 7. Distribución de los pacientes que presentaron elevación de Gamma GT de acuerdo al grado de infiltración grasa.

Gráfico No 8. Distribución de los pacientes que presentaron elevación de Fosfatasa Alcalina de acuerdo al grado de infiltración grasa.

Gráfico No 9. Distribución de los pacientes que presentaron disminución de Albúmina de acuerdo al grado de infiltración grasa.

Gráfico No 10. Distribución de los pacientes que presentaron prolongación del Tiempo de Protrombina, de acuerdo al grado de infiltración grasa.

Gráfico No 11. Correlación entre Esteatosis Hepática Leve y Transaminasa Glutámico Oxalacética.

Gráfico No 12. Correlación entre Esteatosis Hepática Leve y Transaminasa Glutámico Pirúvica.

Gráfico No 13. Correlación entre Esteatosis Hepática Leve y Gamma GT.

Gráfico No 14. Correlación entre Esteatosis Hepática Moderada y Transaminasa Glutámico Pirúvica.

Gráfico No 15. Correlación entre Esteatosis Hepática Moderada y Transaminasa Glutámico Oxalacética.

Gráfico No 16. Correlación entre Esteatosis Hepática Severa y Transaminasa Glutámico Oxalacética.

Gráfico No 17. Correlación entre Esteatosis Hepática Severa y Albúmina.

Gráfico No 18. Correlación entre Esteatosis Hepática Severa y Gamma GT.

RESUMEN

El presente estudio tiene como objetivo encontrar una correlación entre las pruebas de función hepática y las alteraciones morfológicas encontradas en las biopsias hepáticas de los pacientes con Hígado Graso.

Para su realización se tomó en cuenta un grupo de 53 pacientes a los cuales se les había diagnosticado hígado graso, en el Hospital Luís Vernaza de Guayaquil, durante el año 2.012. El diagnóstico se llevó a cabo mediante toma de muestra realizada en dicho hospital y se realizó el diagnóstico de la misma se realizó en el Departamento de Patología de la institución, a su vez estos pacientes debían de contar con exámenes de laboratorio pertinentes, que se habían realizado también en el Hospital.

Se correlacionaron las variables, mediante el Coeficiente de Correlación de Pearson, encontrándose una escasa correlación, en ninguno de los casos se encontró un índice mayor a 0.500.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se concluyó que no se encuentra una correlación entre los hallazgos bioquímicos e histopatológicos en el paciente con Hígado Graso.

PALABRAS CLAVE:

Hígado graso, biopsia

ABSTRACT

The present study aims to find a correlation between liver function tests and morphological alterations found in liver biopsies of patients with fatty liver.

For its realization took into account a group of 53 patients who had been diagnosed with fatty liver, Luís Vernaza Hospital in Guayaquil, during the year 2012. The diagnosis was performed by sampling liver biopsy performed at the hospital and diagnosis of it was done was done at the Department of Pathology of the institution, in turn these patients had to have relevant laboratory tests , which had also been performed at the Hospital.

Correlated variables, using the Pearson Correlation Coefficient, finding little correlation, in either case rate increased to 0.500 was found.

According to the results, it was concluded that there is a correlation between biochemical and histopathological in patients with Fatty Liver findings are.

KEY WORDS:

Fatty liver, biopsy

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas del Hígado se encuentran entre las primeras causas de muerte en los Estados Unidos, en donde el hígado graso se presenta en aproximadamente el 20% de la población. Esto guarda vital importancia si tomamos en cuenta que estas se encuentran en íntima relación con enfermedades metabólicas, particularmente con la Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID) (1).

El Hígado Graso constituye una entidad clínica más frecuente de lo que se la diagnostica. Se calcula que afecta aproximadamente al 46% de la población, y su cuadro puede ser tan amplio que abarque desde una Esteatosis Hepática Simple, la cual es la más frecuente, o llegar a una Esteatohepatitis No Alcohólica, que, siendo menos frecuente, puede evolucionar a una Cirrosis Hepática, con el fallo hepático concomitante, y esta, complicarse con un Carcinoma Hepatocelular (2, 3).

Pero las complicaciones de un Hígado Graso no se limitan solo al contexto Hepático, de hecho, el porcentaje que degenera en una cirrosis es de tan solo el 5%, en tanto que diversos estudios revelan que el porcentaje de complicaciones metabólicas o cardiovasculares, relacionadas con el Hígado Graso, oscilan entre el 50 y 80% (4), dentro de estas complicaciones se encuentran manifestaciones tales como alteraciones en la presión arterial, dislipidemias, hiperglicemia y enfermedades coronarias, si ponemos atención notamos que son componentes en íntima relación con el Síndrome Metabólico, considerando al Hígado Graso como un componente de esta entidad (5).

Muchas personas consideran al Hígado graso como una consecuencia de la ingesta alcohólica, pero se ha demostrado que a un 80% de los pacientes con esteatosis hepática se los relaciona con obesidad intraabdominal y dieta hipocalórica y solo un 20% con el consumo de alcohol (4).

Por definición, se considera Hígado Graso a la acumulación de grasa que excede el 5 al 10% del peso total del hígado (6).

Haciendo un poco de historia, en 1958 Westwater y Fainer describen la enfermedad al tratar pacientes con sobrepeso.. Estudios corroborados posteriormente en 1975 por Peters y colaboradores y Adler y Schaffner en años posteriores (6)

Pero el termino Esteatosis Hepática No Alcohólica aparece por primera vez aparece en las década de los 80 por parte de Ludwig y colaboradores, para referirse a un grupo de pacientes que presentaban cambios histopatológicos similares a una hepatitis alcohólica,. Pero sin antecedentes de ingesta de alcohol (7).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hígado Graso es una patología muy frecuente en nuestra sociedad, esta situación hace que sea necesario que existan en la actualidad estudios prospectivos que evalúen la eficacia de estos test de función hepática, la realización de una historia clínica detallada, una exploración física adecuada y de pruebas diagnósticas no invasivas como las pruebas de función hepática incluyen tanto test enzimáticos (AST, ALT, GGT o fosfatasa alcalina), así como niveles de bilirrubina sérica, albúmina o pruebas de coagulación como la actividad de protrombina va a permitir diagnosticar la mayoría de las patologías causantes de la alteración de las pruebas hepáticas, quedando en segundo lugar pruebas más complejas incluyendo la realización de una biopsia hepática, las mismas que por su complejidad hace más difícil su aplicación rutinaria, sin embargo es necesario recalcar que la biopsia hepática permite conocer el tipo y extensión de las alteraciones histopatológicas (1, 2. 3).

Por lo tanto se torna importante determinar si existe una relación entre las pruebas bioquímicas y los hallazgos histopatológicos, en conjunto con las manifestaciones clínicas, de laboratorio y de imagen establecen las bases para el diagnóstico específico de diferentes patologías, que no solo es utilizada para el diagnóstico sino también conocer la evolución del daño, establecer el pronóstico y conocer la respuesta al tratamiento.

En los hospitales del tercer nivel que cuentan con las condiciones y requerimientos para realizar tanto estudios de laboratorio completos como los estudios de biopsia hepáticas, es importante conocer en nuestra realidad la relación que podría existir entre las alteraciones detectadas en exámenes de laboratorio y los cambios histopatológicos hallados en pacientes con hígado graso.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Correlacionar las pruebas de función hepática y las alteraciones morfológicas de las biopsias hepáticas en pacientes con Hígado Graso.

3.2. Objetivos Específicos

- D.2.1. Establecer si los niveles séricos de enzimas indicadoras de necrosis hepatocelular se encuentran alterados en relación con los hallazgos histopatológicos encontrados en pacientes con Hígado Graso

- D.2.2. Establecer si los niveles de pruebas de función hepática se encuentran alterados en relación con los hallazgos histopatológicos encontrados en pacientes con Hígado Graso

4. MARCO TEORICO

ETIOLOGÍA

En lo referente al hígado graso no alcohólico, podemos encasillar al Hígado Graso No Alcohólico en dos grupos importantes: El Hígado graso primario, y El Hígado graso secundario

Hígado Graso Primario

En lo que se puede considerar como enfermedad primaria, se lo encuentra íntimamente relacionado con el Síndrome Metabólico, de hecho se considera como la manifestación hepática de dicho síndrome.

Dentro de ellas, son la obesidad y la diabetes los factores de riesgo más importantes para padecer Hígado Graso

En lo que a obesidad se trata, se considera que un índice de masa corporal mayor de 30Kg/m² representa un riesgo de aproximadamente 75% de desarrollar un hígado graso (6), este dato se lo encuentra confirmado si tomamos en cuenta que Méndez Sánchez hace referencia que se ha encontrado hígado graso en un 70% de autopsias de pacientes obesos. (7)

El Síndrome Metabólico y la Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente es un factor de alta predisposición al Hígado graso, independientemente de otros factores de riesgo como obesidad, hipertensión, etc., se ha encontrado esta relación mucho más significativa que en aquellos portadores de Hígado Graso que no sufrían de Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (8)

El tercer factor a tomar en cuenta como causa primaria, la constituye las hipetrigliceridemias, se considera que la Esteatosis hepática es el resultado de un desequilibrio entre la síntesis de triglicéridos a partir de los ácidos grasos y de la secreción del hepatocito bajo la forma de lipoproteínas (9).

Hígado Graso Secundario

Las causas de un Hígado Graso secundario se las puede encuadrar dentro de seis grandes grupos:

- Genéticas
- Farmacológicas
- Quirúrgicas
- Nutricionales
- Repercusiones de otras enfermedades metabólicas
- Otras causas (6)

Genéticas

A favor de esta causa aboga de manera primordial, el hecho de encontrar, dentro de un mismo núcleo familiar, varios portadores, en mayor o menor escala, de Hígado Graso.

Otro hecho trascendental se encuentra representado, en una mayor incidencia en ciertos grupos raciales, representados en países como China, Japón o Filipinas, y que, incluso, en un país de ascendencia multirracial como son los Estados Unidos, esta enfermedad tenga mayor representación epidemiológica en poblaciones de origen latinos, indoamericanos y razas orientales, que entre razas consideradas de origen caucásico y negros. (10).

Se han encontrado alteraciones genéticas, que tiene que ver con alteraciones del metabolismo desde su nacimiento, y que se ha asociado con la aparición de un Hígado Graso, por ejemplo, la abetalipoproteinemia o Hipobetalipoproteinemia, así como enfermedades ligadas al a fallas en el metabolismo de carbohidratos, o la Homocistinuria y la tirosinemia (6).

Farmacológicas

La incidencia de inducción farmacológica al hígado graso no es alta, sin embargo, los fármacos a los cuales se los ha relacionado con esta patología incluyen:

- L-asparginasa
- Azacitidina
- Metotrexate
- Azaserina
- Bleomicina
- Perhexilina
- Tetraciclinas
- Amiodarona
- Dicloroetileno
- Estrógenos
- Isoniacida
- Tamoxifeno
- Glucocorticoides
- Antirretrovirales (7,11)

Entre los principales, sin embargo, la lista podría ser larga, y podría incluirse cierto tipos de exposiciones a metales, tales como el cromo o el bario (11)

Quirúrgicas

Estas incluyen procedimientos quirúrgicos, tales como cortocircuito yeyuno ileal, la derivaciones bilio-pancreática, resecciones de cantidades importantes del intestino delgado, o cirugías gástricas tales como la banda gástrica (7).

Nutricionales

Esta se produce una pérdida de peso mayor a 5 kg en un mes. Hay que tener en cuenta aquí factores tales como trastornos gastrointestinales que podrían desencadenar las mismas, diverticulosis, enfermedad inflamatoria intestinal,

sobrecrecimiento bacteriano.

Desnutrición como Marasmo y Kwashiorkor

Nutrición parenteral total, en que como consecuencia final, hay una mayor elaboración de triglicéridos, proveniente de la glucosa. (12)

Repercusiones de otras enfermedades metabólicas

- Hemocromatosis, en que al haber un exceso de acumulo de hierro en el hígado, altera las funciones mitocondriales, produce una serie de alteraciones intracelulares cuyo desenlace final es una degeneración del hepatocito, produciendo inicialmente un hígado graso que en estadios avanzados puede degenerar incluso en cirrosis hepática. (13)
- Hipotiroidismo, situación en la cual se condiciona alteraciones metabólicas, con repercusión en el metabolismo de ácidos grasos y distribución de obesidad abdominal, estas pueden llevar a la acumulación de grasa en el hepatocito, en estos individuos se encuentra principalmente una T3 elevada (14)
- Ovario poliquístico, tanto esta entidad como el Hígado Graso No Alcohólico se hayan íntimamente vinculados al Síndrome Metabólico y Resistencia a la Insulina. (15)
- Se ha involucrado también a la Enfermedad de Wilson como una causa relacionada al hígado graso no alcohólico (16).

Otras causas

- Se ha ligado al sedentarismo como causa, aunque esta estaría en relación con la obesidad (17)
- Ingesta excesiva de fructosa, produce un aumento de la ingesta de ácidos grasos y el consiguiente depósito de triglicéridos en el Hígado(18)
- Embarazo, constituye una complicación rara y grave del embarazo, en que ocurre una alteración de la beta oxidación de los ácidos grasos. Pudiendo llegar a condicionar la viabilidad del producto. (19)

FISIOPATOLOGÍA

Muchas teorías se han vertido sobre cómo se forma el Hígado Graso, casi todos confluyen en la idea de que una dieta hipocalórica es capaz de llevar al hígado a una infiltración grasa como a un cuadro de resistencia a la insulina. (20).

Esta teoría toma fuerza al haberse demostrado que gemelos homocigóticos, aquel que llega a la obesidad desarrolla hígado graso en tanto que si el otro mantiene un peso estándar no lo desarrolla (20).

Se considera, entonces que para desarrollar un Hígado Graso tendría que haber una predisposición genética, e interacción de factores ambientales (21), y podemos nombrar al sobrepeso, diabetes, hiperlipidemia, tóxicos, etc. (22).

Como dijimos anteriormente, se consideraría que el primer paso para la formación del hígado graso sería una ingesta hipercalórica, que promueve la formación de grasa en los adipocitos intraabdominales, en situaciones normales estos adipocitos son muy poco productores de citoquinas tales como FNT e IL-6, pero al aumentar la formación de grasa sufren una hipertrofia e hiperplasia, como consecuencia de este hecho aumenta su secreción de citoquinas, pasando estas a la circulación portal y por ende, al hígado. Tal como lo sugiere Jaime Gutiérrez en su tratado sobre Hígado Graso no Alcohólico primario (20)

Esto nos lleva a deducir que el hígado graso en el paciente obeso esta mediado por la cantidad de sustancias inflamatoria y proinflamatorias que son liberadas y actúan de manera conjunta, los cuales están liberados por las condiciones tales como su sobrepeso, el cuadro de resistencia insulínica y el síndrome metabólico concomitante (23).

Las citoquinas secretadas por los adipocitos actúan a nivel hepático de diferentes maneras, así, la Interleucina -6 produce modificaciones en la acción de la insulina a nivel de la célula hepática, lo que conlleva a producir resistencia a la insulina. El Factor de Necrosis Tumoral anula la acción antiinflamatoria de las adiponectinas y actúa también alterando la captación de insulina por parte

del hepatocito. (24)

Otro mediador involucrado en este proceso y también secretado por los adipocitos es la resistina que tiene poder inflamatorio importante, tiene rol categórico en la generación de resistencia a la insulina a nivel hepático, pero no a nivel periférico (24)

Esta actividad de las células de Kupffer hace que aumente la cantidad de FNT e IL-6 circulante, las cuales son desplazadas a sitios periféricos siendo, por esta acción responsables de la resistencia a la insulina a nivel periférico. (20)

Hay estudios que avalan que los estrógenos podrían tener un papel protector a este nivel, ya que el hígado graso se ha encontrado con mayor incidencia en mujeres con niveles estrogénicos bajos (25)

Todo lo visto hasta aquí, es lo que se denomina el “primer paso” en la patogénesis del Hígado Graso, ahora veremos lo que ocurre en el intracelular, donde ocurre el daño del hepatocito, aquí se produce el “segundo paso”. (26)

En esta segunda etapa se produce lo que se denomina stress oxidativo, en el cual juega un papel preponderante el factor de necrosis tumoral alfa y al Citocromo P4502E (27). Es en este punto donde todas las sustancias descritas actúan promoviendo un estadio proinflamatorio, haciendo que el stress oxidativo promueva mayor volumen de ácidos grasos libres y estos se depositan en el hígado como ácidos grasos intrahepáticos (26)

Este acumulo de ácidos grasos altera aún más la resistencia a la insulina a nivel intrahepático, lo cual conlleva a un aumento de la producción hepática de glucosa y de lípidos, que termina produciendo su acumulo en el parénquima hepático, produciéndose el hígado graso respectivo (24)

EPIDEMIOLOGÍA

Se piensa que el Hígado Graso se encuentra presente en el 3-36% de la población mundial, viéndose incrementada en presencia de síndrome metabólico, y/o obesidad (11)

Es controversial su incidencia de acuerdo al sexo, ciertos estudio aportan datos de una mayor prevalencia en hombres, en tantos que otros soportan una mayor presentación en el sexo femenino.

Lo que si se encuentran de acuerdo es que su presentación es directamente proporcional a la edad del paciente, y en estrecha relación con sobrepeso, diabetes mellitus e hipetrigliceridemias, reportándose casos de 70 y 86% en pacientes obesos y/o diabéticos (28)

Se sugiere una prevalencia de 2.5% en individuos delgados, entre el 57 y 74% en personas que tenían un IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ y esta prevalencia aumentaba conforme aumentaba el índice de masa corporal, llegando al 90% de quienes presentaban obesidad mórbida. (29).

Racialmente, se ha encontrado una mayor incidencia en raza hispánica, seguidos por la población del este asiático, por encima de caucásicos y negros, que los situamos entre la quinta y sexta década de la vida. (11).

HISTOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista morfológico, se pueden distinguir dos tipos de lesiones:

1.- Esteatosis Macrovesicular, con grandes vacuolas de grasas que desplazan el núcleo. Esta puede ser tan grande que ocasionen la ruptura de la membrana celular produciendo quistes lipídicos, que pueden comprimir las vías biliares, dando lugar a colestasis (27, 30)

2. Esteatosis Microvesicular, como el nombre lo indica, pequeñas vesículas que dan al hepatocito una apariencia espumosa, con núcleo central, este es menos

frecuente y es de índole aguda. (30).

Desde el punto de vista de la extensión de la lesión, Brunt presento una clasificación, la cual será usada en nuestro estudio:

Grado 0: no esteatosis

Grado 1: $\leq 33\%$ de esteatosis en el campo observado

Grado 2: 33-66% de esteatosis en el campo observado

Grado 3: $\geq 66\%$ de esteatosis en el campo observado (11, 16)

CUADRO CLÍNICO

El principal problema con que nos topamos en pacientes con Hígado Graso No Alcohólico, es que su enfermedad puede presentar un curso asintomático (12), de hecho hay estudios que oscilan porcentajes que, entre el 45-100% de los casos de Hígado Graso No Alcohólico no complicado, no refieren ninguna sintomatología y su diagnóstico representa un hallazgo en exámenes de rutina (31).

En ocasiones, puede ocurrir que la enfermedad curse sin dar signos de alarma y el paciente se percate de su enfermedad, ya cuando ha evolucionado a complicaciones mayores, las cuales se trataran en capítulos posteriores.

El síntoma más frecuente es la fatiga, la misma que puede acompañarse de somnolencia, mareos o disfunción del sistema nervioso autónomo. (32)

En el examen físico el hallazgo dominante está constituido por la obesidad, se estima que entre el 35 y 100% de los pacientes son obesos.

El siguiente rasgo característico lo constituye la hepatomegalia, se presenta en el 50% de los pacientes (12,32)

Esta, por lo general, suele ser dolorosa, y de serlo esta mediada por la distensión de la capsula de Glisson (21-31), y puede ser referida como una sensación de pesadez.

La hepatomegalia es proporcional a la cantidad de triglicérido almacenada

Otras manifestaciones están dadas por presencia de acantosis nigra, eritema palmar y arañas vasculares (31)

Dentro de los hallazgos de laboratorio, lo más llamativo es la elevación de transaminasas, lo cual, no solo indica daño hepático, sino que, en exámenes de rutina puede ser la alerta de una resistencia a la insulina y el consecuente síndrome metabólico (33).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hígado graso necesita la evidencia de grasa infiltrando el parénquima hepático en ausencia de antecedentes de ingesta crónica de bebidas alcohólicas (8)

Como se dijo anteriormente, el curso de esta enfermedad puede ser asintomático, y su diagnóstico debe incluirse en aquellos pacientes que muestran antecedentes y que presentan alteraciones en pruebas de laboratorio rutinarias (16), por lo tanto, entraremos a valorar las pruebas de laboratorio e imágenes que se encuentran en estos exámenes, así como las pruebas que nos confirmarían el diagnóstico.

Lo primero que llama la atención en los exámenes de laboratorio es la elevación de transaminasas (34), su elevación no es muy considerable en el Hígado Graso, esta mediada principalmente por la elevación de la Alanino-aminotransferasa, ahora, su elevación deberá descartar otras patologías que pueden cursar con elevación de las mismas, tales como hepatitis viral, cirrosis o falla hepática aguda, en trabajo publicado Trimiño y colaboradores, explican la elevación de las transaminasas, las mismas que aumentan conforme

aumenta el compromiso graso del hígado. (35)

Se puede encontrar una ligera elevación de los valores de la Gamma Glutamil transpeptidasa en aproximadamente la mitad de los casos, pero no es de una relevancia significativa, y de determinar su presencia, estas podrían sugerir que exista algún grado de colestasis o alteraciones estructurales a nivel de conductos intrahepáticos (36), un comportamiento similar se encuentra con la fosfatasa alcalina (33).

Si bien las bilirrubinas no suelen estar elevadas en esta patología, deben incluirse en el esquema de laboratorio, más para soportar un diferencial que como validez diagnóstica en esta patología.

Se ha sugerido, la inclusión de pruebas que valoran la funcionabilidad del Hígado en esta enfermedad, ya que su variabilidad podría sugerir alteración en mayor o menor grado, del parénquima hepático, estas pruebas incluyen albumina, tiempo de protrombina, colinesterasa sérica y bilirrubinas (33).

Los niveles de ferritina sérica se pueden encontrar elevados en la mitad de los pacientes y en un porcentaje menor se encuentran elevados los niveles de transferrina (21, 29).

Actualmente se cuenta con test que abarcan varios marcadores bioquímicos que dan buenos resultados, tales como el FIBROTEST o STEATOTEST, estos abarcan varios parámetros de la química sanguínea (21, 33).

En cuanto a imágenes, la ecosonografía resulta ser el método de más fácil abordaje, en referencia a la tomografía computada y la resonancia magnética (37). Resulta ser menos costoso y permite una adecuada visualización de la grasa hepática, la cual se la observa como imágenes más brillantes o más ecogénicas al ser comparadas con el riñón derecho o el bazo (22).

Tiene una sensibilidad de aproximadamente el 88 a 90% y especificidad de aproximadamente el 90%, este procedimiento es operador dependiente y esto hace que podría fallar en áreas de esteatosis muy pequeñas (38).

El grado de resolución de la ecosonografía ha sido comparado con el de la biopsia hepática (37).

La tomografía computada, se la considera como más seguro que el ultrasonido, la esteatosis se visualiza como una atenuación del parénquima hepático, la cual aumenta conforme es mayor el grado de infiltración. Las imágenes son comparadas con el bazo, usado como órgano de referencia (36).

Los patrones de comportamiento del hígado graso, medidos por TAC se lo cuantifican de la siguiente manera:

- Grado 0: normal
- Grado 1: difuso
- Grado 2: patrón geográfico
- Grado 3: focal limitado (pseudotumor, simulando metástasis) (37).

Tiene una sensibilidad y especificidad que fluctúa el 93% lo que lo hace de diagnóstico muy confiable (12)

El mejor método para diagnosticar y cuantificar el grado de esteatosis hepática es la resonancia magnética nuclear. Esta, al tener distintos tipos de secuencias, permite realizar una mejor diferenciación tisular. (39). En las secuencias de T1 el hígado se observa hiperintenso en relación al bazo, pero conforme avanza el grado de esteatosis estas imágenes pueden tornarse menos intensas (37)

La resonancia por espectroscopía resulta ser, en los actuales momentos, el mejor método de diagnóstico no invasivo (40).

Cuando el hígado y el bazo tienen intensidades iguales se habla de esteatosis leve; y cuando el hígado es menos intenso que el bazo, de esteatosis moderada/severa (11)

Tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 90%. (37)

En conclusión, podríamos decir que los métodos de imágenes, no invasivos, soportan una especificidad y sensibilidad adecuada para el diagnóstico de esta patología.

Sin embargo, se considera que el método más preciso para el diagnóstico de la esteatosis hepática es la biopsia (8) ya que permite establecer la evolución de la enfermedad así como sus posibles complicaciones (32), pero el hecho de ser un método invasivo acarrea limitantes (8).

COMPLICACIONES

Las complicaciones que se presentan en el hígado graso son: esteatohepatitis, cirrosis y hepatocarcinoma (41)

El 33% de los pacientes con esteatosis simple evolucionan a una esteatohepatitis, de estos pacientes con esteatohepatitis, la cuarta parte desarrolla cirrosis hepática, de los cuales entre el 10 y 12% fallece al cabo de una década (42)

Como se vio en líneas anteriores, por efecto del estrés oxidativo, tal como se vio en líneas anteriores, el hígado se ve invadido de tejido fibrótico, esto induce un aumento de prostaglandinas lo que conlleva cada vez a más inflamación, fibrosis y necrosis tumoral

En la anatomía patológica, en los hepatocitos lucen infiltrados de grasa, han aumentado de tamaño observándose hinchados, en un fenómeno conocido como balonización, y con estructuras de consistencia hialina en el citoplasma las mismas que reciben el nombre de cuerpos de Mallory además de megamitocondrias (42).

La cirrosis se define como el estadio hepático caracterizado por pérdida de parénquima, bandas fibrosas y nódulos de regeneración de características anormales, causando una desestructuración del parénquima hepático (43)

El proceso inflamatorio, con liberación de factores mediadores de la inflamación, tales como el FNT y el TGF α promueven una isquemia con la necrosis celular concomitante, que junto a una apoptosis acelerada son capaces de llevar a producir la cirrosis hepática. (42)

Después de un curso lento y progresivo, puede terminar con la degeneración en un hepatocarcinoma (43)

En estos paciente se ha notado una incidencia mayor en la población masculina que en la femenina y con un promedio de edad de aproximadamente 63 años.

Se ha descubierto que dentro del hígado, y como consecuencia del síndrome metabólico, con la resistencia insulínica concomitante, asociado a la infiltración grasa, producen cambios que se encuentran ligados a la generación de hepatocarcinoma (41).

Un alto porcentaje de pacientes con Hígado Graso No Alcohólico, presentan riesgo de enfermedad cardiovascular, principalmente en aquellos que tiene manifestaciones de síndrome metabólico, tales como obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia e hiperglicemia.

En esta patogénesis se encuentra ligado tanto la resistencia a la insulina como el proceso inflamatorio concomitante. (44)

TRATAMIENTO

El tratamiento del hígado graso se basa en 3 pasos fundamentales:

1.- lograr una disminución del flujo de ácidos grasos a al hígado

Para esto se han usado agentes hipolipemiantes, tales como los fibratos y las estatinas. Adicionalmente, se recomienda una dieta que garantice una bajada de peso progresiva (45)

Se ha sugerido que la cirugía bariátrica, para bajar de peso, ha demostrado buenos resultados en la resolución del Hígado graso no alcohólico.(46).

En aquellos pacientes diabéticos se ha encontrado trabajos en que se pondera la acción de la pioglitazona (47), otros apuntan al uso de la metformina 500mg QD, valorando dosis respuesta (48).

2.- Evitar sustancias capaces de producir lesión hepática.

Debe evitarse el consumo de alcohol, medicamentos con algún grado de hepatotoxicidad, etc. (45)

Un estudio sustentado por Parker H. y colaboradores reportan que una dieta rica en omega-3 presento buenos resultados en el manejo del hígado graso (49)

3.- dar tratamiento adecuado a aquellas patologías que de una manera u otra podrían asociarse al Hígado Graso no alcohólico

Deberá tratarse, cada etiología de manera específica, tales como Diabetes Mellitus, Síndrome Metabólico, Hipertensión Arterial, etc. (45).

Finalmente, un plan de dieta y ejercicios que produzca una pérdida de peso del 5 al 10% del peso corporal, es la base del tratamiento del Síndrome Metabólico y su repercusión hepática, el hígado graso. (50).

5. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

Los cambios histomorfológicos de la biopsia hepática se correlacionan con exámenes de laboratorio, resaltando el daño del parénquima hepático en algún grado.

6. MÉTODOS

Para el presente estudio se tomó en cuenta a un grupo de pacientes a los cuales se les diagnosticó Hígado Graso, en el Hospital Luis Vernaza de la ciudad de Guayaquil, durante el año 2012. Diagnóstico que se llevó a cabo mediante la toma de muestra realizada en dicho hospital y diagnosticada en el departamento de patología de la institución y que a la vez, estos pacientes cuenten con los exámenes de laboratorio necesarios para el estudio, realizados también en el Hospital Luis Vernaza.

El estudio fue un trabajo investigativo, de corte transversal, observacional, donde se estudió las variantes, tanto bioquímicas como histopatológicas que se presentaron en cada uno de los pacientes y observando la potencial existencia de una correlación entre las mismas.

El nivel del estudio fue explicativo, tomando en cuenta que se llevó a cabo una investigación de las variantes confrontándolas para demostrar la existencia de una correlación entre los cambios histopatológicos que se presentaron en los pacientes con hígado graso y las pruebas de laboratorio reportadas.

6.1 Justificación del método

Es importante encontrar una correlación entre las pruebas bioquímicas y los hallazgos histopatológicos que se encuentren en la esteatosis hepática, ya que sabemos que esta es una entidad clínica subdiagnosticada y que muchas veces su diagnóstico constituye un hallazgo.

Al encontrar una correlación entre las pruebas de laboratorio y la entidad patológica como tal, se podrá tornar más práctico su diagnóstico (2, 3).

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de tipo retrospectivo, en el que se incluyeron 53 pacientes atendidos en el Hospital Luis Vernaza, con diagnóstico histopatológico de Hígado Graso no Alcohólico, en el periodo

comprendido entre enero y diciembre del año 2012.

6.2 Variables

Independientes

Cambios histopatológicos Hepáticos

Dependientes

Enzimas indicadoras de necrosis hepatocelular

Enzimas colestásicas

Albumina plasmática

Tiempo de protrombina

6.2.1 Operacionalización de las variables

- **Enzimas indicadoras de necrosis hepatocelular**, son la Aspartato aminotransferasa y la Alanina aminotransferasa, enzimas intrahepática para valorar necrosis hepática, escala de 10 – 40 U/l, variable cuantitativa dependiente
- **Enzimas Colestásicas**, son la Gamma Glutamil Transpeptidasa y la Fosfatasa Alcalina, son marcadores de disfunción biliar, escala para Gamma Glutamil Transpeptidasa es de 10-50 U/l y de la Fosfatasa Alcalina es de 60-240U/l, variable cuantitativa dependiente
- **Albumina Plasmática**, Proteína producida por el hígado, su disminución se asocia a destrucción del tejido hepático, escala 3.5 – 5.5, variable cuantitativa dependiente
- **Tiempo de Protrombina**, mide factores de coagulación sintetizados por el hígado, escala de 14.1 a 16.1, variable cuantitativa dependiente

- **Cambios Histopatológicos Hepáticos**, muestra el grado de infiltración grasa en el hígado, pudiendo ser este:
Leve, moderado o severo, de acuerdo al grado de esteatosis encontrado, variable cuantitativa independiente.

6.3 DISEÑO DE INVESTIGACION

Se trata de un estudio de corte transversal, observacional, en los que se incluyeron a aquellos pacientes que, se les había realizado biopsia hepática con resultados diagnósticos de hígado graso y que contaban con exámenes de laboratorio requeridos para realizar la respectiva correlación, y que se hayan realizado en el Hospital Luís Vernaza de la ciudad de Guayaquil, durante el año 2012.

6.3.1 Selección de los participantes

De acuerdo a las estadísticas del Hospital Luis Vernaza, se contaba con 62 muestras de biopsia a las que se les había diagnosticado Hígado graso, efectuadas por el Servicio de Patología de dicha institución en el año 2012. De las cuales se escogió a 53 como muestra de este universo, ya que eran las que cumplían con los criterios necesarios para ser incluidos en el estudio.

6.3.2 Técnica de recogida de datos

Como método de muestreo se revisaron los informes del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Luis Vernaza, que contengan los datos clínicos y pruebas de laboratorio de 2012.

Para la recogida de datos se revisaron los informes histopatológicos del Servicio de Patología del Hospital Luis Vernaza.

6.3.3 Técnica de modelo y análisis de datos

Los resultados obtenidos se procesaron en una hoja de cálculo, en la que constaban los datos a trabajarse. A las variables continuas se les hallaron la media y la desviación estándar y para el tratamiento de las variables nominales

se emplearon porcentajes. Los datos obtenidos se los confrontó utilizando el coeficiente de correlación de Pearson.

Los resultados se presentan en tablas y gráficos para facilitar su análisis y presentación.

6.3.4 Criterios de inclusión

Se tomó como criterio de inclusión:

- Que tengan un diagnóstico de Hígado Graso, realizado por biopsia en el Hospital Luis Vernaza durante el periodo 2012
- Que tengan resultados de pruebas de función hepática, realizado en el Hospital Luis Vernaza durante el periodo 2012
- Que tengan datos clínicos, edad, sexo, antecedentes de diabetes, hepatitis y otros, los mismos que constan en la historia clínica

6.3.5 Criterios de exclusión

- Se excluyeron a aquellos pacientes que tenían asociada otra patología hepática y a aquellos cuyo Hígado Graso era atribuible a una etiología Alcohólica.

7 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

7.1 Resultados descriptivos: a continuación, se entrega un análisis descriptivo del estudio realizado

Gráfico No.1. Distribución de los pacientes con Hígado Graso, de acuerdo al sexo

EN EL CUADRO No.1 se observa la distribución de acuerdo al sexo, observándose un claro predominio del sexo masculino de 62%, por encima del sexo femenino con 38%

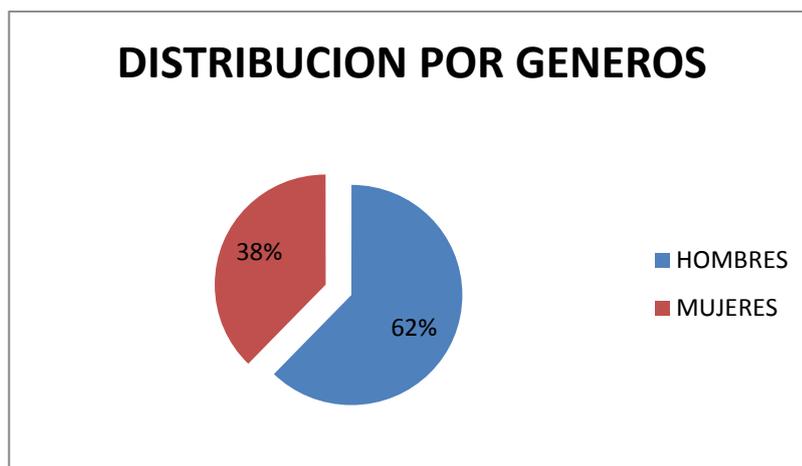


Tabla No.1. Distribución de los pacientes con Hígado Graso, de acuerdo a las edades

La tabla No.1 muestra la distribución de los pacientes con Hígado Graso de acuerdo a los grupos etarios, encontrándose congruencia con lo descrito en la literatura presentada, que la principal incidencia se la encuentra entre la quinta y sexta década de la vida.

GRUPOS DE EDAD	No.
≤ 30	6
31 – 40	6
41 – 50	13
51 – 60	19
61 – 70	4
≥ 70	5

Gráfico No.2. Factores que se han encontrado asociados en pacientes con Hígado Graso

El gráfico No.2 nos indica los factores que se han encontrado asociados al Hígado Graso, demostrando que la obesidad con un 66%, la dislipidemia con 20% y la Diabetes Mellitus con un 15%, son los principales factores asociados a esta patología, pero cabe recalcar que todos ellos son componentes del Síndrome Metabólico.

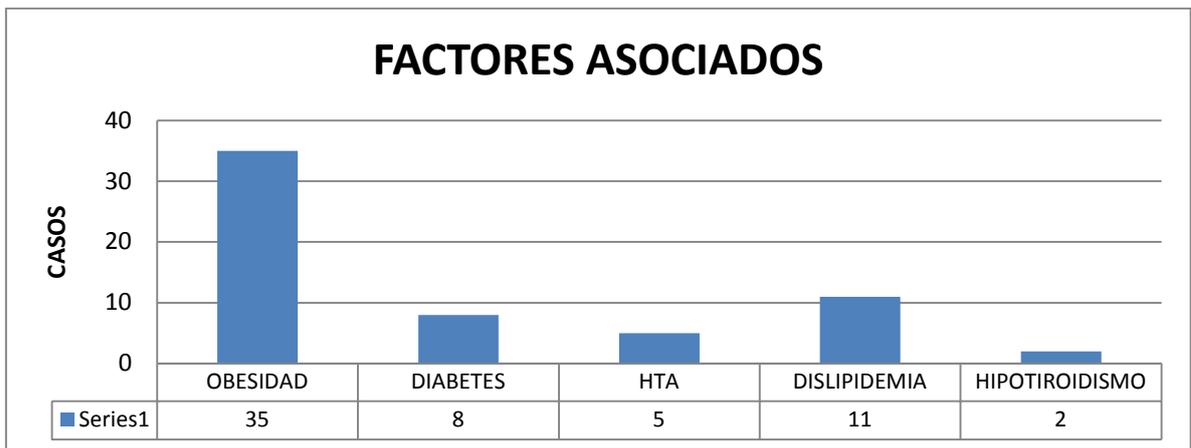


Gráfico No.3. Hallazgos de laboratorio en relación a pacientes con Hígado Graso

El gráfico No. 3 nos indica los resultados de las pruebas de laboratorio que se encontraron en estos pacientes, llama la atención que la variante transaminasa es la que se encuentra más elevada, en casi el 50% de los pacientes, y la Gamma GT se encuentra elevada en el 35.84% de los mismos.

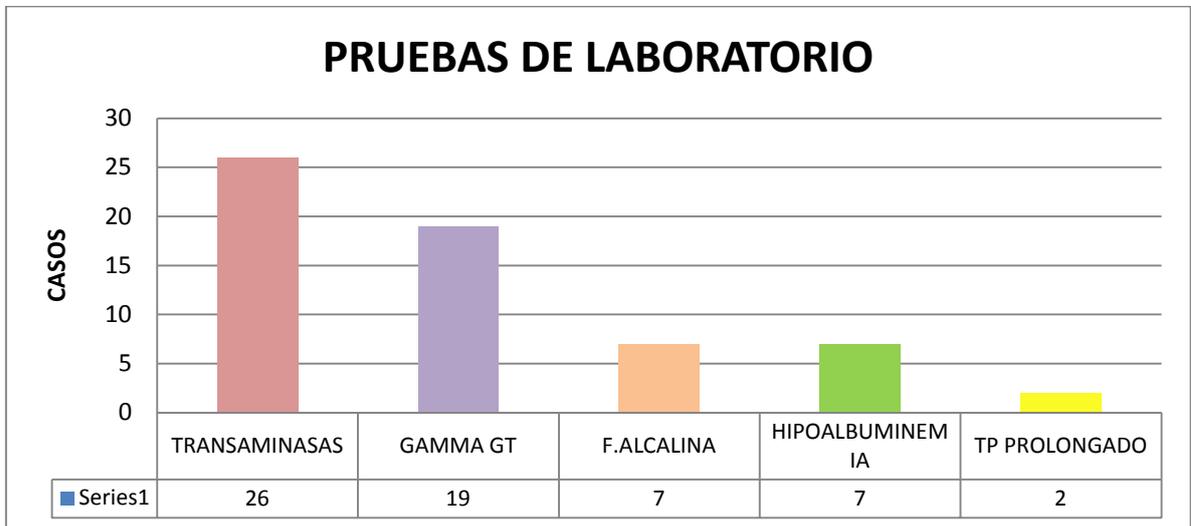


Gráfico No. 4 Distribución de pacientes de acuerdo a la clasificación de la esteatosis hepática, por porcentajes

El Gráfico No. 4 nos muestra la distribución de pacientes de acuerdo a la clasificación de la esteatosis hepática, en estos se muestra un claro predominio de los pacientes con esteatosis hepática Grado I con 45%, seguido del Grado II con 34% y finalmente el Grado III con 21%

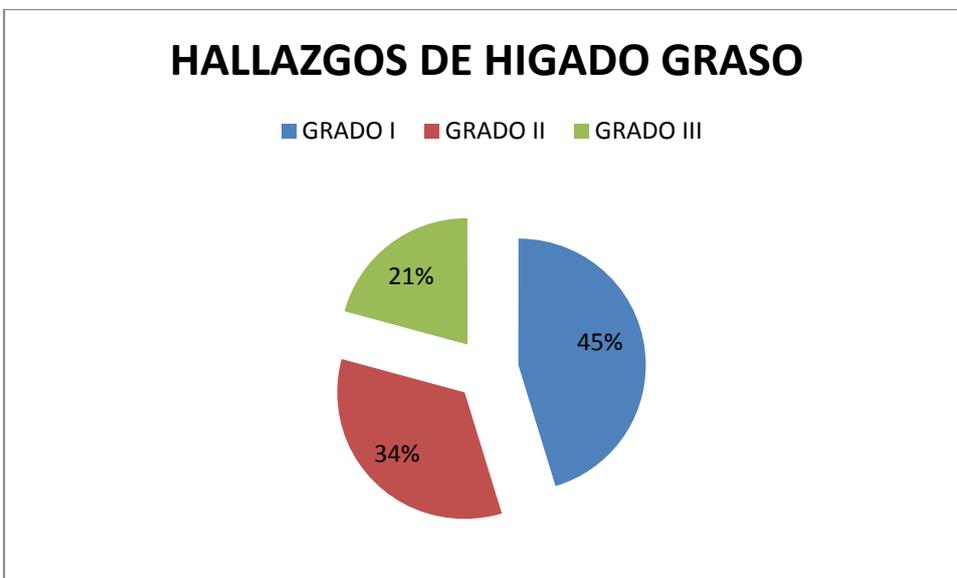
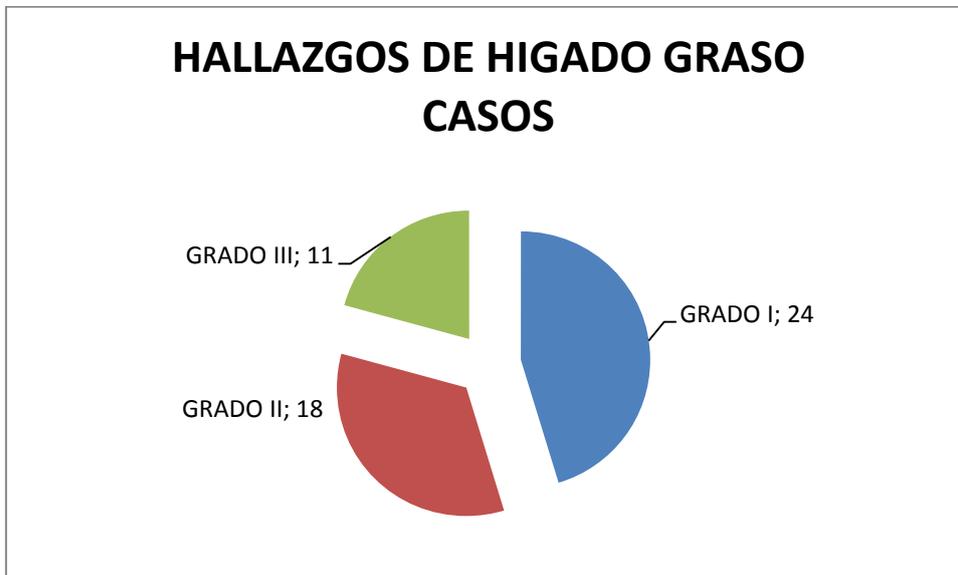


Gráfico No. 5 Distribución de pacientes de acuerdo a la clasificación de la esteatosis hepática, por número de casos



El gráfico No. 5 nos indica los casos de hígado graso, de acuerdo al grado de infiltración grasa, así podemos evidenciar que grado 1 se presentan 24 casos, grado 2 son 11 casos y grado 3 evidencian 18 casos.

Grafico No. 6 Distribución de los pacientes que presentaron elevación de transaminasas, de acuerdo al grado de infiltración grasa

El Grafico No. 6 nos muestra la distribución de los pacientes que presentaron elevación de transaminasas, distribuidos de acuerdo al grado de infiltración grasa.

Donde vemos claramente que, la mayoría de casos son reportados en la esteatosis grado dos.

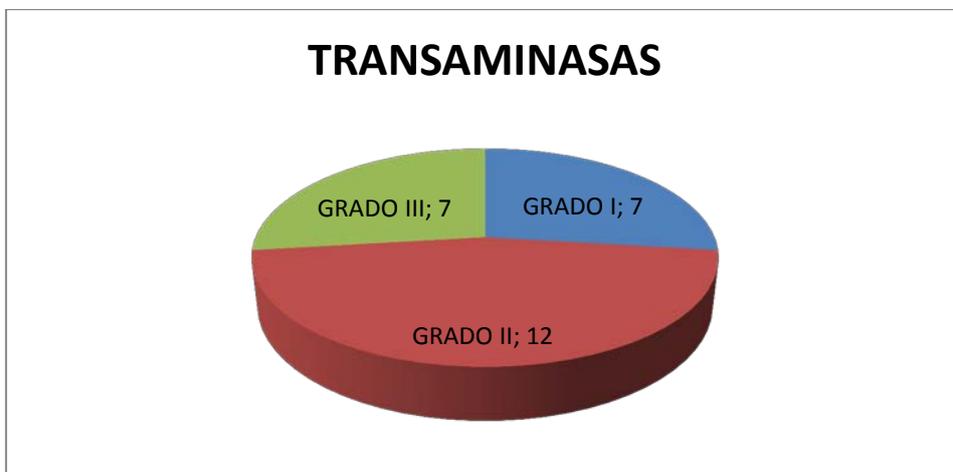


Grafico No. 7 Distribución de los pacientes que presentaron elevación de Gamma GT de acuerdo al grado de infiltración grasa

El Grafico No.7 nos muestra la distribución de los pacientes que presentaron elevación de Gamma GT, distribuidos de acuerdo al grado de infiltración grasa. Donde vemos claramente que, la mayoría de casos son reportados en la esteatosis grado dos.

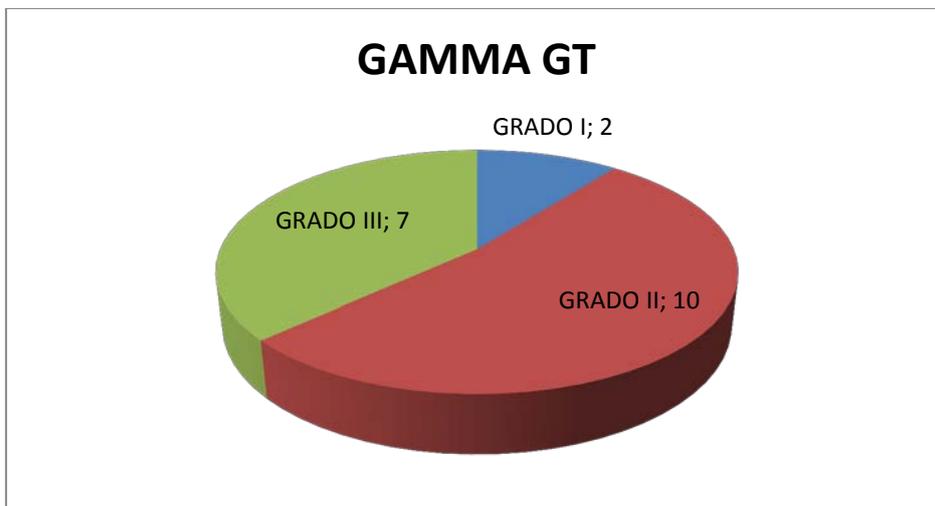


Grafico No. 8 Distribución de los pacientes que presentaron elevación de Fosfatasa Alcalina de acuerdo al grado de infiltración grasa

El Grafico No.8 nos muestra la distribución de los pacientes que presentaron elevación de Fosfatasa Alcalina, distribuidos de acuerdo al grado de infiltración grasa.

Se reporta que la mayoría de casos son reportados en la esteatosis grado dos, llamando la atención que no hay casos en la esteatosis grado II.

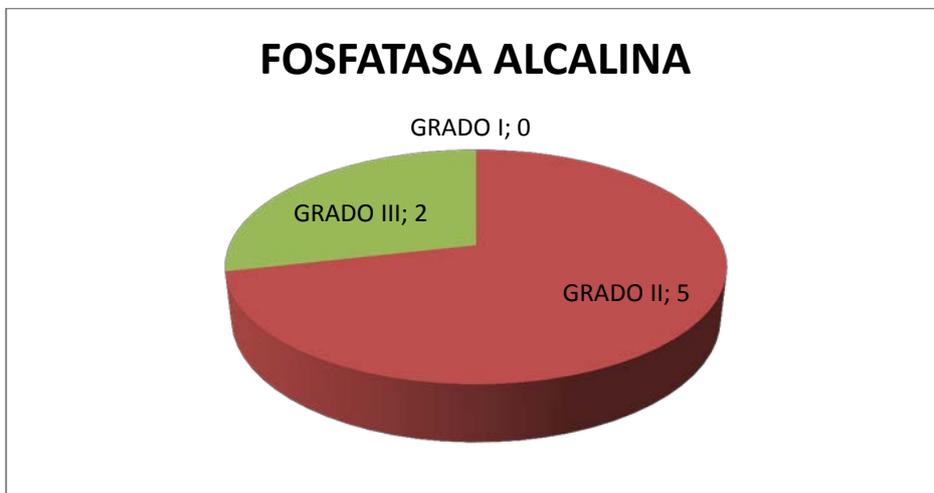


Grafico No. 9 Distribución de los pacientes que presentaron disminución de los valores de albumina de acuerdo al grado de infiltración grasa

El Grafico No.9 nos muestra la distribución de los pacientes que presentaron disminución de los valores de albumina sérica, distribuidos de acuerdo al grado de infiltración grasa.

Podemos ver aquí mayor número de pacientes con hipoalbuminemia en el grado II.

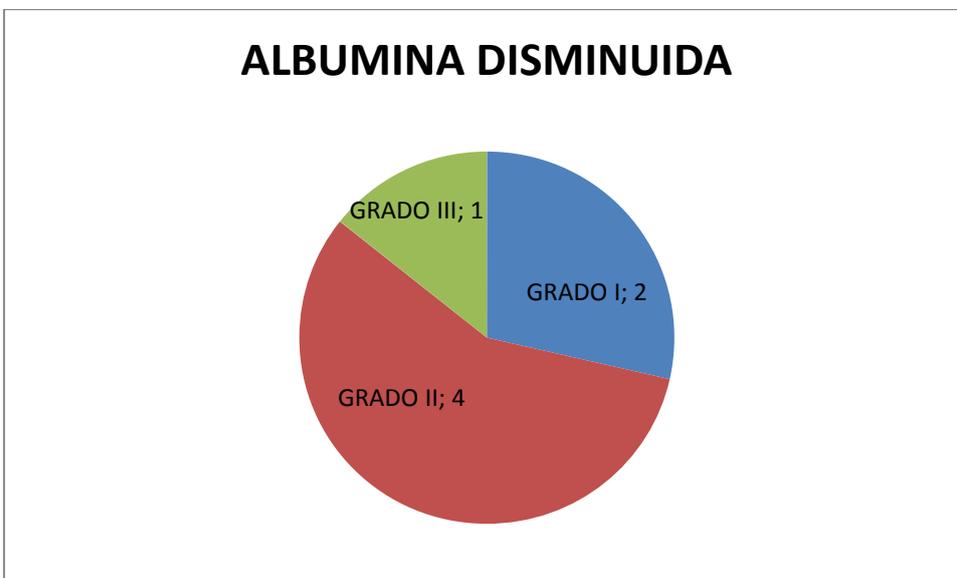


Grafico No. 10 Distribución de los pacientes que presentaron Tiempo de Protrombina prolongado de acuerdo al grado de infiltración grasa

Finalmente, el Grafico No.10 nos muestra la relación entre el Tiempo de Protrombina prolongado y el grado de infiltración grasa que presentaron estos pacientes.

Definitivamente, el número de casos es bajo, reportándose únicamente dos casos en el grado II y un caso en el grado III.

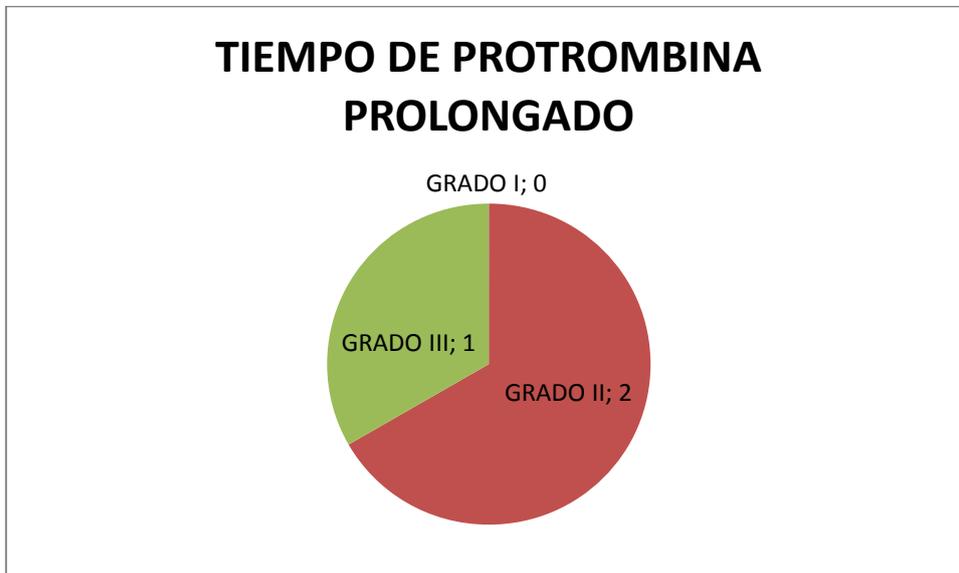


Tabla No. 2 Relación porcentual entre el grado de infiltración grasa y las alteraciones de laboratorio

La Tabla No. 2 nos muestra la relación porcentual entre el grado de infiltración grasa y las alteraciones de laboratorio.

Así tenemos que, de los pacientes con esteatosis grado I, el 38% de ellos elevó transaminasas, el 8% elevó Gamma GT, el 4% presentó hipoalbuminemia y no se presentaron alteraciones respecto a la Fosfatasa Alcalina y tiempo de protrombina.

En aquellos que presentaron Hígado Graso grado II, el 66% presento elevación de transaminasas, el 55% elevó Gamma GT, el 27% Fosfatasa Alcalina, un 11% presentó hipoalbuminemia e igual número para tiempo de protrombina prolongado.

Respecto al Hígado Graso grado III, el 63% presento elevación de transaminasas, igual proporción para Gamma GT, un 18% presentó Fosfatasa Alcalina elevada, hipoalbuminemia el 16% y un 9% prolongó el tiempo de protrombina.

	Transaminasa		Gamma GT		F. Alcalina		Albumina		T. Protrom.	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Grado I 24 casos	7	38	2	8	0	0	1	4	0	0
Grado II 18 casos	12	66	10	55	5	27	2	11	2	11
Grado III 11 casos	7	63	7	63	2	18	4	16	1	9

Tabla No.3 Promedios de pacientes con valores de Transaminasas y Gamma GT elevadas, de acuerdo al grado de infiltración hepática

La tabla No.3 nos muestra los valores promedio de las transaminasas y de la gamma GT. Podemos observar que el comportamiento de cada una de estas variables, GOT; GPT y GAMMA GT es similar. Las encontramos con valores normales en el Grado I, con valores de elevación correspondiente a 1.5 veces el valor normal para las transaminasas y de 1.7 veces el valor de Gamma GT, y en el grado III se encuentran valores correspondientes a casi el doble de los valores normales

VARIABLES	GRADO DE INFILTRACION GRASA		
	GRADO I	GRADO II	GRADO III
GOT	32.69	59.83	69.39
GPT	26.95	55.22	64.72
GAMMA GT	59.68	170.44	210.20

Gráfico No.11 Correlación entre Esteatosis hepática leve y Transaminasa Glutámico Oxalacética

El gráfico 11 nos muestra la correlación entre la esteatosis hepática leve y las transaminasas glutámico Oxalacética, se observa dispersión en los puntos, con un Coeficiente de correlación de Pearson de -0.414.

Resultados que nos indica una escasa correlación.

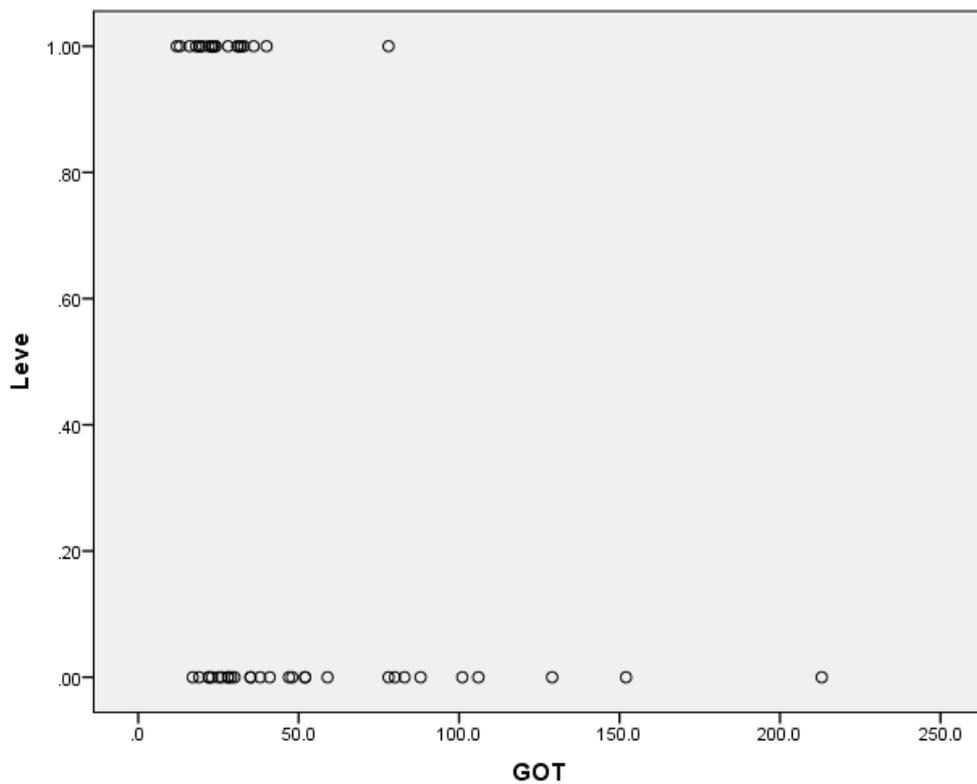


Gráfico No.12 Correlación entre Esteatosis hepática leve y Transaminasa Glutámico Pirúvica

El gráfico 12 nos muestra la correlación entre la esteatosis hepática leve y las transaminasas glutámico pirúvica, aquí el Coeficiente de correlación de Pearson de -0.416.

Resultados que nos indica una escasa correlación, similar a lo presentado en el grafico 11.

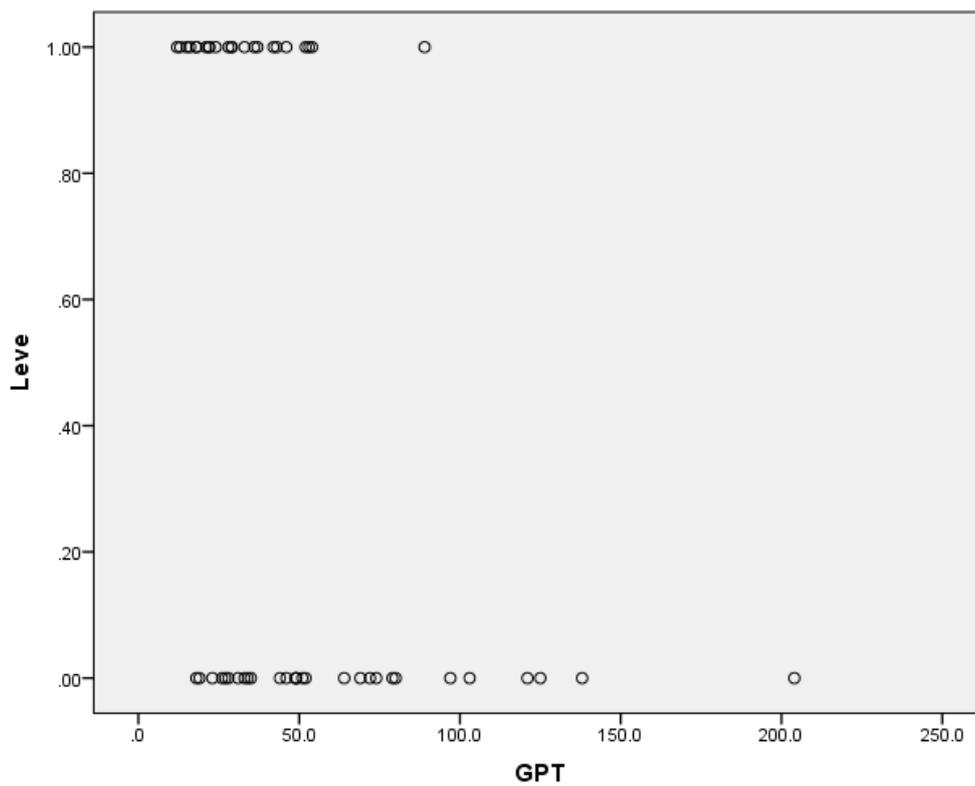


Gráfico No.13 Correlación entre Esteatosis hepática leve y la Gamma GT

Este gráfico 13 nos muestra la correlación entre la esteatosis hepática leve y la Gamma GT, donde encontramos un Coeficiente de correlación de Pearson de -0.407.

Ratifica la escasa correlación encontradas en los casos anteriores.

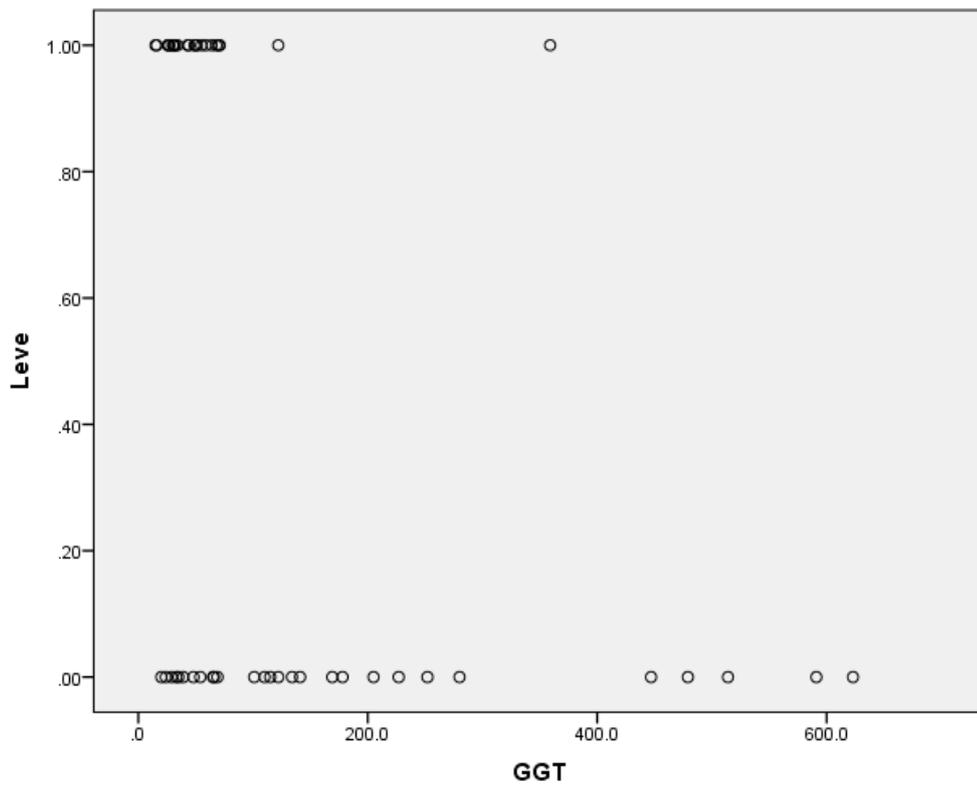


Gráfico No.14 Correlación entre Esteatosis hepática moderada y la Transaminasa Glutámico Pirúvica

Este gráfico 14 nos muestra la correlación entre la esteatosis hepática moderada y la Transaminasa glutámico pirúvica, donde el Coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.198.

Mostrando una escasa correlación encontradas en los casos anteriores.

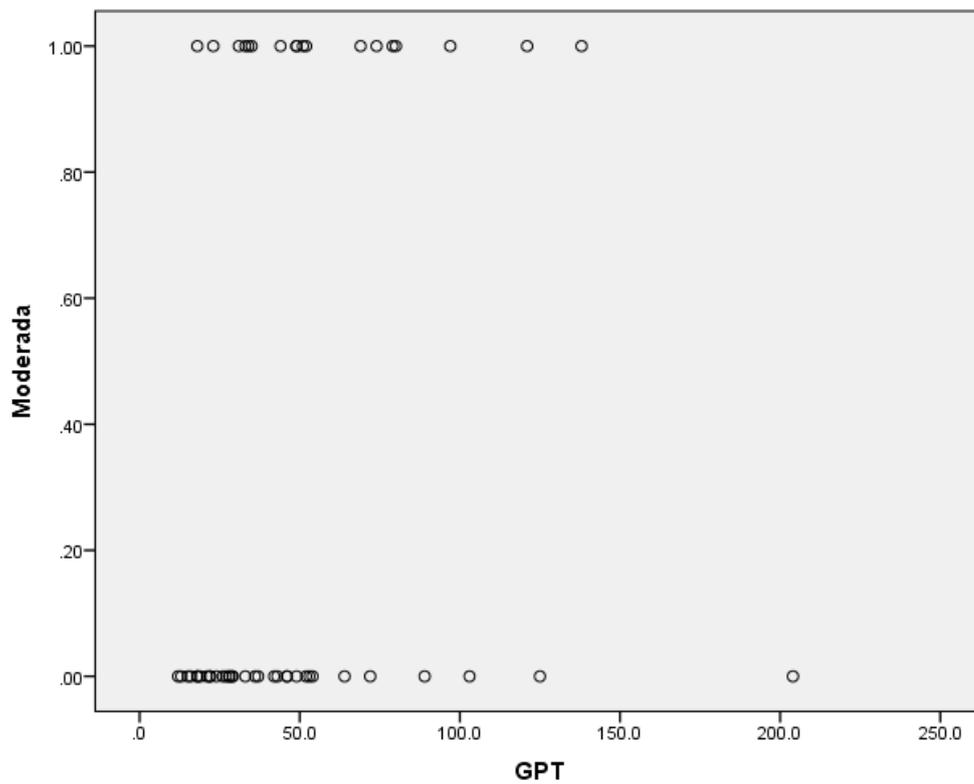


Gráfico No.15 Correlación entre Esteatosis hepática moderada y la Fosfatasa Alcalina

Este gráfico 15 nos muestra la correlación entre la esteatosis hepática moderada y la Fosfatasa Alcalina, donde el Coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.346

El resultado es similar, una escasa correlación.

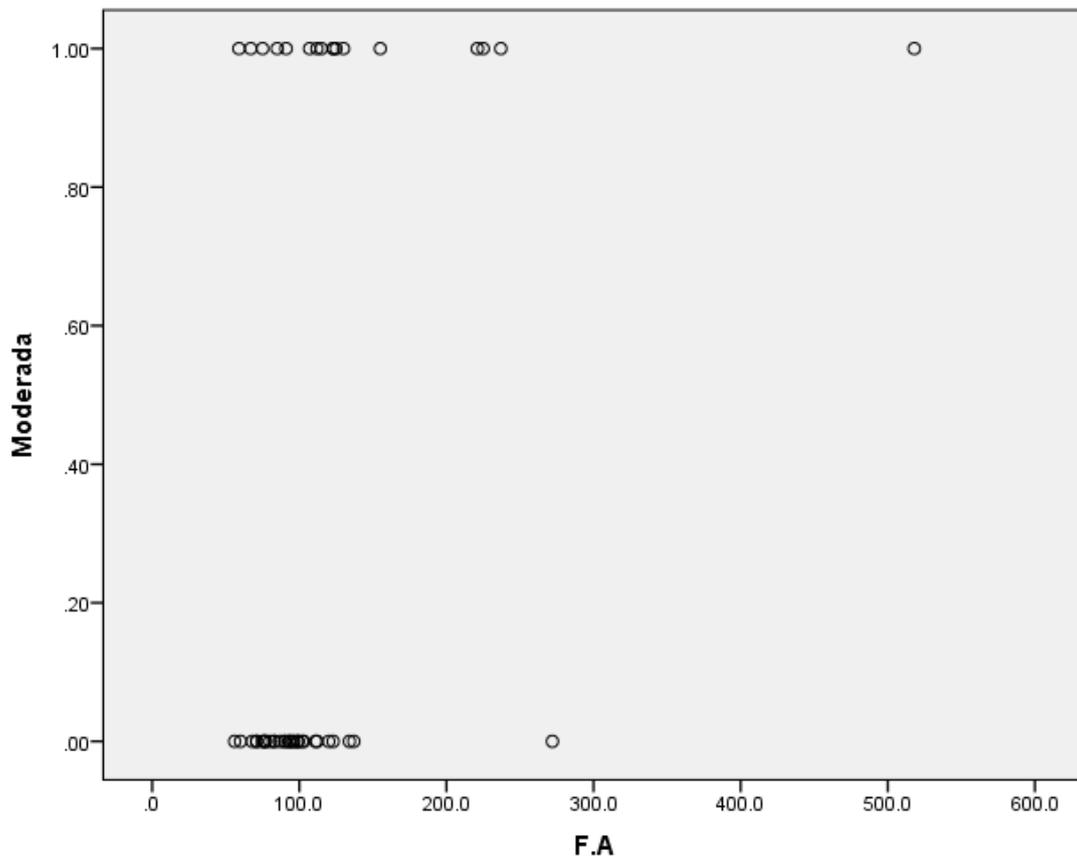


Gráfico No.16 Correlación entre Esteatosis hepática severa y la Transaminasa Glutámico Oxalacética.

Este gráfico 16 nos muestra la correlación entre la esteatosis hepática severa y la Transaminasa Glutámico Oxalacética, aquí encontramos un Coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.271.

La escasa correlación se ratifica, aun en estos casos más severos.

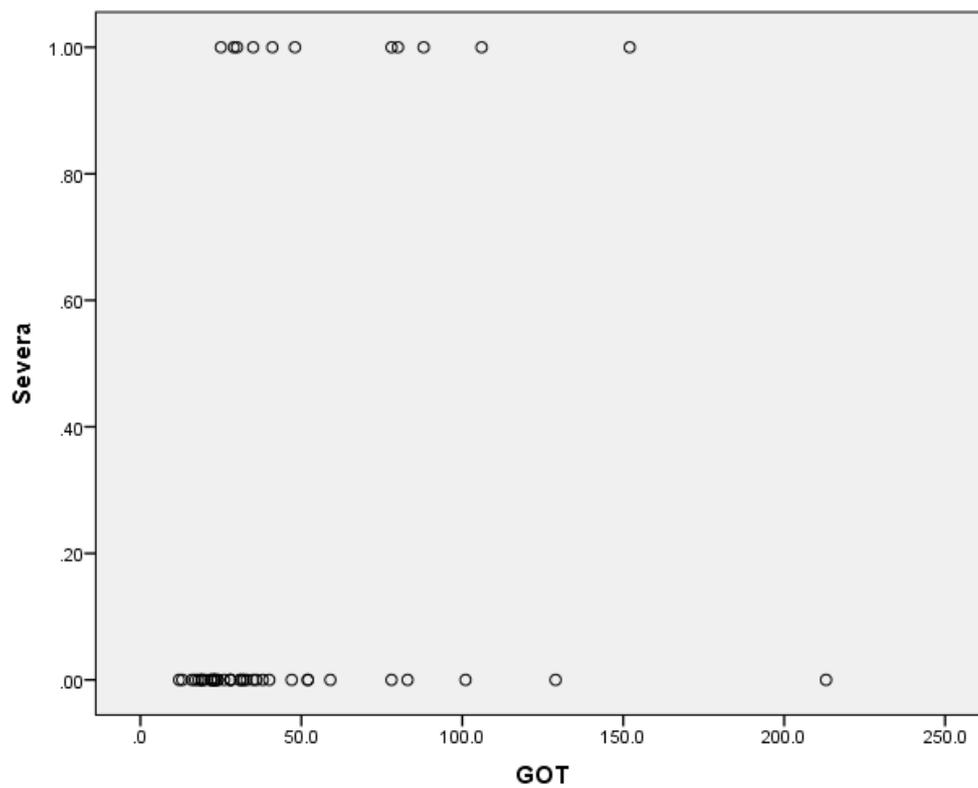


Gráfico No.17 Correlación entre Esteatosis hepática severa y la Albúmina.

Este gráfico 17 nos muestra la correlación entre la esteatosis hepática severa y la albúmina, aquí encontramos un Coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.201.

Podemos ver que el coeficiente de correlación se mantiene bajo, indicando una escasa correlación entre las variantes

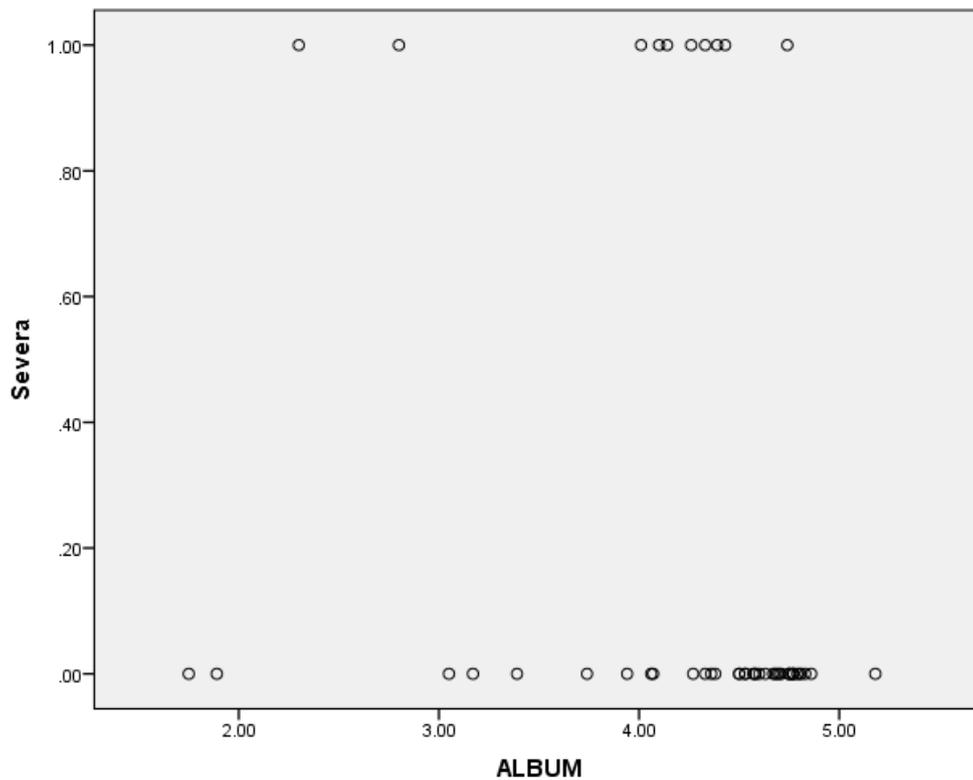
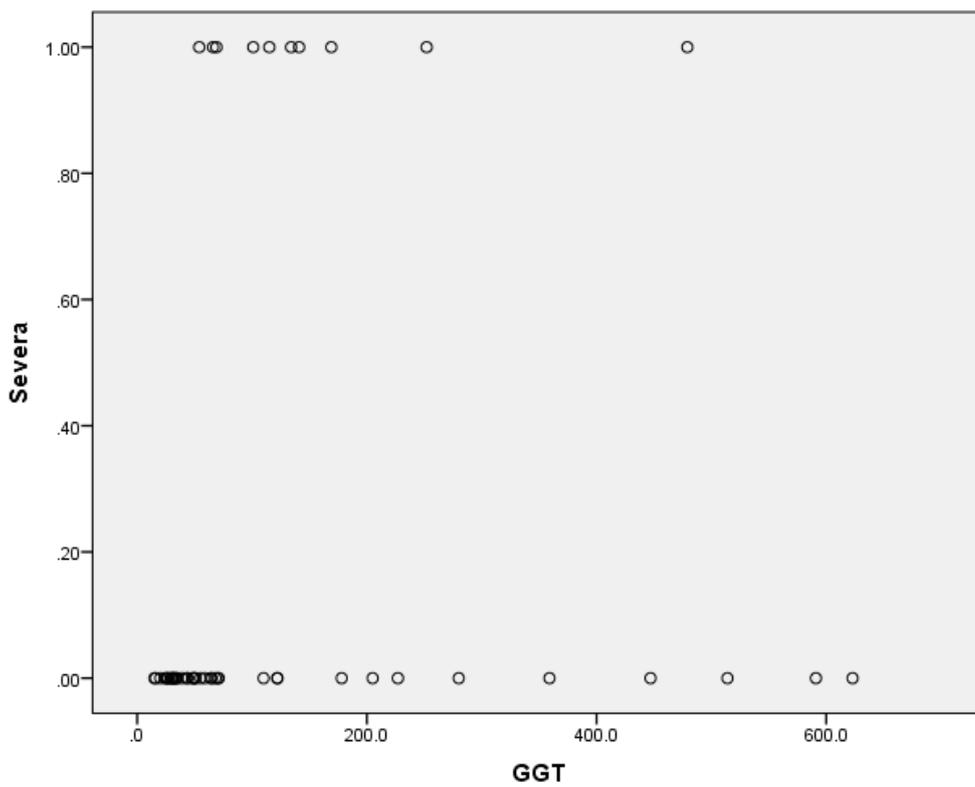


Gráfico No.18 Correlación entre Esteatosis hepática severa y la Gamma GT.

En este gráfico 18 podemos ver la correlación existente entre la esteatosis hepática severa y la Gamma GT, aquí encontramos un Coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.096.

Con esta enzima colestásica, podemos ver que la tendencia se mantiene, a una correlación escasa.



7.2 Resultados analíticos

Se procede a la presentación de los resultados analíticos

Tabla No. 4 Correlación de las variantes de acuerdo al Coeficiente de Correlación de Pearson

A continuación la tabla 4 nos grafica la correlación existente entre las variantes de acuerdo al coeficiente de Pearson, demostrando que todas ellas tienen escasa correlación.

Correlaciones

Correlación de Pearson

	EDAD	GPT	GOT	GGT	F.A	ALBUM	T.P	Sexo	Est. Leve	Est. Moderada	Est. Severa
EDAD	1	-.196	-.054	.132	-.028	-.218	.379	.038	-.098	.105	-.003
GPT	-.196	1	.855	.325	.469	-.603	.342	-.148	-.416	.198	.275
GOT	-.054	.855	1	.519	.594	-.774	.292	-.114	-.414	.200	.271
GGT	.132	.325	.519	1	.807	-.594	.370	-.109	-.407	.344	.096
F.A	-.028	.469	.594	.807	1	-.655	.266	-.118	-.342	.346	.015
ALBUM	-.218	-.603	-.774	-.594	-.655	1	-.623	.067	.398	-.251	-.201
T.P	.379	.342	.292	.370	.266	-.623	1	-.537	-.265	.091	.171
Sexo	.038	-.148	-.114	-.109	-.118	.067	-.537	1	-.074	-.017	.110
Leve	-.098	-.416	-.414	-.407	-.342	.398	-.265	-.074	1	-.652	-.466
Moderada	.105	.198	.200	.344	.346	-.251	.091	-.017	-.652	1	-.367
Severa	-.003	.275	.271	.096	.015	-.201	.171	-.110	-.466	-.367	1

Del grupo de pacientes estudiado con Hígado graso no Alcohólico, resultaron ser predominantemente masculinos, con mayor incidencia en edades comprendidas entre los 40 y 60 años, aunque se reportaron casos tanto en jóvenes como en personas de la tercera edad.

Dentro de los parámetros clínicos, debe destacarse que la obesidad (66%), la dislipidemia (20%) y la diabetes (15%) como los fenómenos más frecuentes, en congruencia con lo descrito dentro del marco teórico, donde se describe a la obesidad como el principal factor asociado a esta patología, y como se indicó en líneas anteriores, todas ellas componentes del síndrome metabólico.

En la tabla No. 4 se muestran los resultados de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson, en el mismo que podemos ver como se han

comportado las variables al ser correlacionadas.

Al observar la Transaminasa Glutámico Pirúvica, y ser correlacionada con la esteatosis leve nos revela un índice de correlación de Pearson de -0.416.

En aquellos pacientes que presentaron una esteatosis hepática moderada, esta enzima mostró un índice de correlación 0.198.

Finalmente en los pacientes con hígado graso severo, el coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.275.

La enzima Transaminasa Glutámico Oxalacética muestra un comportamiento similar, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0.414 en aquellos pacientes con hígado graso leve.

En los pacientes que presentaron hígado graso moderado, el coeficiente de correlación dio valores de 0.200.

Y en los pacientes con esteatosis hepática severa, el valor del coeficiente de correlación de Pearson se situó en 0.271.

Al estudiar el comportamiento de la Gamma Glutamil Transpeptidasa, vemos que los valores reflejados de su correlación de acuerdo al coeficiente de Pearson fue, para los pacientes con hígado graso leve, de -0.407.

Esta enzima, la Gamma GT, en aquellos pacientes que presentaron hígado graso moderado, el coeficiente dio valores en 0.344.

Y esta misma enzima, en los pacientes que presentaron esteatosis hepática severa, el coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.096.

La Fosfatasa Alcalina dio valores de -0.342 de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson, para aquellos pacientes que presentaron un hígado graso leve.

La Fosfatasa Alcalina, en pacientes con Hígado graso moderado, se comportó con valores de 0.346, en pacientes con Hígado graso moderado.

Y finalmente, en los pacientes con hígado graso severo, los valores del coeficiente de correlación de Pearson fueron de 0.015.

La albúmina plasmática muestra valores, en el hígado graso leve, de 0.398 de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson.

Esta albúmina reporta valores de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson, de -0.251, en los pacientes que presentaron hígado graso moderado.

Y la albúmina reportó valores de -0.201 en los pacientes con esteatosis hepática severa.

La variante, Tiempo de Protrombina, reveló valores de -0.265 de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson, en los pacientes con hígado graso leve.

El tiempo de protrombina, en los pacientes con esteatosis hepática moderada reportó valores de 0.091 de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson.

En los pacientes con hígado graso severo, el tiempo de protrombina dio valores de 0.171 de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson.

8. DISCUSIÓN

Se sabe que el Hígado Graso es una de las patologías más frecuentes encontradas en nuestro medio y que muchas veces ha sido subdiagnosticada, entre otras causas, por carecer de exámenes que sean de simple elaboración para facilitar su diagnóstico.

Se han publicado muchos trabajos acerca del Hígado graso, donde se describen alteraciones en exámenes de laboratorio, entre ellos el Trimiño y colaboradores (35), por citar un ejemplo, donde describen las alteraciones presentadas en laboratorio, sobre todo acerca de las transaminasas.

Se estudiaron 53 pacientes, atendidos en el Hospital Luis Vernaza de la ciudad de Guayaquil, que en el año 2012 se habían realizado biopsia hepática y como protocolo se les había solicitado una batería de exámenes de laboratorio que incluyan enzimas marcadoras de necrosis hepática, enzimas colestásicas y marcadores de función hepática como lo son la albumina y el tiempo de protrombina.

Si bien se encontró que las enzimas marcadoras de necrosis hepatocelular, las transaminasas, se elevó en un porcentaje importante de pacientes, en el 49% de ellos, y que esta elevación era mayor conforme aumentaba en severidad el grado de infiltración grasa, sin embargo al realizar el coeficiente de correlación de Pearson queda demostrado que en ningún caso este excedió al 0.500, lo cual demuestra correlación que no tiene significancia estadística, dejando descartada esta variante como marcador de la misma.

Los índices de correlación de Pearson, en pacientes con hígado graso y elevación de enzimas colestásicas, como son la Gamma GT y la Fosfatasa Alcalina, presentaron un comportamiento similar al respecto de las transaminasas. La Gamma GT se elevó en el 35.84% de los pacientes, pero su coeficiente de correlación de Pearson osciló en valores de 0.407 para la esteatosis leve, 0.344 para la moderada y 0.096 para la severa. Valores que, al igual que en lo referente a las transaminasas, no representa valor estadístico importante. El comportamiento de la Fosfatasa Alcalina es muy similar, siendo esta menos frecuente aún que la Gamma GT en estos pacientes, y con coeficientes de correlación menores que esta enzima referida.

Dentro de las pruebas de funcionamiento hepático, se tomaron como referencia a la Albúmina y al Tiempo de Protrombina.

El coeficiente de correlación de Pearson demostró que las alteraciones de los valores de albúmina no guardaban una correlación con los cambios estructurales en el parénquima hepático, los valores de esta variante se situaron oscilando el 0.400. El Tiempo de Protrombina tuvo un comportamiento muy parecido al de la albúmina, con valores similares. Dejando, como consecuencia, la interpretación de que no existe una correlación entre estos valores y la alteración del parénquima hepático.

9. CONCLUSION

Tomando en cuenta lo expuesto en el presente estudio, los datos presentados, los resultados expuestos, y en consideración de la hipótesis planteada, se observa que los coeficientes de correlación se encuentran muy bajos.

Entonces, por lo expuesto, se puede concluir que no se encuentra una correlación entre los hallazgos bioquímicos e histopatológicos en el paciente con Hígado graso.

10. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Considero que los resultados obtenidos son claros al respecto de la conclusión obtenida, sin embargo, el tamaño de la muestra pudo haber sido una limitante.

Tal vez con una muestra más grande, se podría obtener patrones de valoración más claros, una forma de ampliar la muestra sería aumentar el periodo de tiempo necesario para la investigación o plantear la posibilidad de realización de un estudio multicéntrico.

11.RECOMENDACIONES

Las recomendaciones se dirigen en torno a que una enfermedad tan importante y frecuente como lo es el Hígado Graso debe ser estudiada a profundidad, y como investigadores ahondar esfuerzo en buscar la posibilidad de encontrar métodos de diagnóstico más prácticos y poco invasivos que nos permita llegar al mejor diagnóstico de esta enfermedad.

12. BIBLIOGRAFIA

- 1) Sánchez William, Santana Quindo, Buelvas José, Camargo Rafael. Relación entre insulinemia e hígado graso en pacientes con índice de masa corporal normal, sin antecedentes de consumo de alcohol crónico ni diabetes mellitus. *Acta Med Colomb*, 2011; 36 (2): 74-77.
- 2) Zapata Rodrigo, Sanhueza Edgar, Contreras Jorge, Rollan Antonio; Diagnóstico y tratamiento del Hígado Graso no Alcohólico; *Revista Clínica Alemana de Santiago*; 2011; 1:1-9.
- 3) Angulo Paul, Lindor Keith; Non-alcoholic fatty liver disease; *J Gastroen hepatol*; 2002; 17; 186-190
- 4) Jaime Gutiérrez, La Clínica del Hígado Graso no Alcohólico, *Avances de Medicina*. 2011, 1, 1 – 19.
- 5) Kotronen Anna, Yki-Jarvinen; Fatty liver: A novel component of the Metabolic Syndrome; *Arterio scler Thromb Vasc Biol*; 2008; 28; 27-38.
- 6) Córdova Víctor, Alemán Gonzalo, Cantú Amanda; Hígado Graso no alcohólico: Un encuadre didáctico para un problema latente, 1era parte; *Med Int Mex*; 2009; 25(1): 38-57.
- 7) Méndez Sánchez Nahum, Gutiérrez Grobe Yise, Chávez Norberto, Kobashi Ramón, Uribe Misael; Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica: conceptos actuales; *Rev Gastroenterol Mex*; 2010; 75: 143-148.
- 8) Puri Punnet, Sanyal Arun. Definiciones, factores de riesgo y pruebas diagnósticas en la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Clinical Liver disease*. 2013; 2(4):48-52.
- 9) Cohen Henry, González Matilde, Ramírez Margarita; Etología y diagnóstico de la esteatosis hepática; *Rev Med Uruguay*; 1998; 13: 4-11.

- 10) Solís-Herinzó J.A., Solís-Muñoz P. Factores genéticos en la enfermedad grasa del Hígado no alcohólica, Rev Esp Enferm Dig, 2008 (4):195-201.
- 11) Carrillo Raúl, Muciño Jimena, Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica, Rev Facultad de Med Unam, 2011 (54)3:29-44
- 12) Universidad La Frontera, Unidad Gastroenterología, Temuco; La Frontera, 2009 (citado 2013 agosto 02). Disponible: www.med.ufro.cl.
- 13) Bacon Bruce, Adams Paul, Kowdley Kris, Powell Lawrie, Tavill Anthony. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. HEPATOLOGY, Vol. 54, No. 1, 2011, 328-331.
- 14) Baudrand René, Arteaga Eugenio, Moreno Manuel. El tejido graso como modulador endocrino: Cambios hormonales asociados a la obesidad. Rev Med Chile, 2010, 138: 1294-1301.
- 15) Cabreizo Lucio, Rubio Miguel. Complicaciones Asociadas a la Obesidad. Rev Esp Nutr Comunitaria, 2008; 14(3):156- 162.
- 16) Calderin Raul, Dominguez Carlos, Velbes Pedro, Pererz Luis, Cabrera Eduardo Orlandi Neraldo. Insulinorresistencia e Hígado Graso No Alcohólico, ¿Existe relación causa-efecto entre ambas condiciones?. Rev. Cubana Endocrinol (revista en la internet). 2009 Abr (citado 2013 Nov 26); 20(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532009000100008&lng=es.
- 17) Soca Pedro Enrique Miguel. El Síndrome Metabólico: Un alto riesgo para individuos sedentarios. ACIMED (revista en la internet) 2009 Ago (citada 2013 Ago 02); 20(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?scropit=sci_arttex&pid=S1024-94352009000800007&lng=es.
- 18) Ouyang X, Cirillo P. Sautin Y, McCall S, Bouchete J et als; Fructose consumption as a risk factor non-alcoholic fatty liver disease; J Hepatol; 2008; 48: 993-999

- 19) Duarte Jesus, Diaz Salvador, Lee Victor, Castro Jorge. Hígado graso agudo del embarazo y defectos de la beta oxidación. Med Int Mex 2007; 23(5):424-435
- 20) Jaime Gutiérrez, Hígado Graso no Alcohólico Primario, Avances de Medicina; 2011, 06, 1 – 7.
- 21) Santos Luisa, Hernández Giovanny, Varón Adriana, Beltrán Oscar, Botero Rafael. Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica. La nueva pandemia del milenio. Rev Col Gastroenterol. 2010; 25(4): 381-398.
- 22) Fernández Vicente, Paz Carmen, Gómez-Ulla Dolores, Graña Sabela. Apuntes de ecografía (II). Cad Aten Primaria. 2008; 15: 305-310.
- 23) Almarza Johan. Hígado graso no alcohólico: un componente inflamatorio del síndrome metabólico?. Perspect Nutr Humana. 2010; 12: 163-175.
- 24) Macías-Rodríguez Ricardo, Torre Aldo. Fisiopatología de la esteatohepatitis no alcohólica. Un enfoque especial en la Resistencia a la insulina. Revista de investigación clínica. 2009. 61(2): 161-172
- 25) Bernal Raul. Hígado graso no alcohólico. Rev Gastroenterol Mex, 2010, 75: 181-183
- 26) Calderin Raul, Dominguez Carlos, Velbes Pedro, Perez Luis, Cabrera Eduardo, Orlandi Neraldo. Insulinorresistencia e Hígado graso no alcohólico ¿existe relación causa efecto entre ambas condiciones? Revista Cubana de Endocrinología. 2009, 20 (1): 1-20
- 27) Barba José; Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática; Rev Mex Patol Clin; 2008; 55(4): 216-232.
- 28) Méndez Sánchez Nahum, Chávez-Tapia Norberto C., Uribe Misael, Hígado graso no alcohólico, nuevos conceptos. Rev Invest clin (revista en la internet) 2004 Feb (citado 2013 Ago 02); 56(1): 72-82. Disponible en: http://www.scielo.org.mx.php?script=sci_arttex&pid=S0034-83762004000100011&lng=es

- 29) Israel Montesdeoca. Obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Acta Med Colomb 2007; 32(3): 185-186.
- 30) Tagle Martin. Hígado graso no alcohólico. Rev Gastroenterol Perú. 2003;23:49-57
- 31) Córdova Víctor, Alemán Gonzalo, Cantú Amanda; Hígado Graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente, 2da parte; Med Int Mex; 2009; 25(2): 129-153.
- 32) Idrovo Víctor, Guevara Gonzalo. Enfermedad grasa no alcohólica: NAFLD. Rev Colomb Gastroenterol. 2004; 19(2): 44-49.
- 33) Barislo María Gabriela, Mariel Andrea, Outomoro Delia. Hígado graso no alcohólico: una entidad cada vez más frecuente y de pronóstico incierto. Rev Gastroenterol. Perú. 2009; 29(1): 44-50.
- 34) Younossi Z, Otgonsuren M, Venkatesan C, Mishra A; In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not; Metabolism; 2013; 62; 352-360.
- 35) Trimiño Leydiana, Galeano Caridad, Padrón Marco, Guardarramas Layanis, Zangronis Danae. Esteatosis hepática no alcohólica, Relación bioquímica-eco-histopatológica. Rev Med Electron (revista en la internet). 2011 Dic (citado 2013 Dic 19); 33(6):682-693. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttex&ptd=S1684-18242011000600001&lng=es
- 36) Córdova Víctor, Correa Alejandra, Artigas José, De la Torre María, Vargas Miriam. Hígado graso no alcohólico: su diagnóstico en la actualidad. Tercera parte. Med Int Mex. 2009;25(3): 217-228
- 37) Roldan-Veladez E, Favila R, Martinez-Lopez R, Uribe M, Mendez-Sanchez N; Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease; An Hepatol; 2008; 7: 210-220

- 38)Hernaez R. Bonekamp S. Lazo M. Kamel I. Brancati F. y colaboradores. Diagnostic accuracy and reability of ultrasonography for vthe detection of fatty liver: a meta-analysis. The University of York. Centre of Reviews and Dissemination. 2013: 1-3
- 39)Pulgarin Luis, Rascovsky Simon, Delgado Jorge, Llano Juan, Vélez Jorge y colaboradores. Enfermedades difusas del Hígado: evaluación con resonancia magnética. Medicina & Laboratorio. 2010. 16(9-10): 459-468
- 40)Massaro Maurizio, Huertas Claudia, Ruiz Tania. Espectro de Tomografía Computada e imágenes por resonancia magnética de la esteatosis hepática. Rev Colomb Radiol 2013; 24(1): 3654-3660
- 41)Chirinos Jesus. Relación entre Carcinoma Hepatocelular, síndrome metabólico y la enfermedad grasa no alcohólica del hígado. Rev Med Hered. 2013; 24:260
- 42)Jaime Gutiérrez; Complicaciones del Hígado Graso: su evolución a diferentes cuadros patológicos hepáticos; Avances de medicina; 2011; 6; 1-7
- 43)Garcia L, Gonzalez F, Moreno R. Cirrosis hepatica. Medicine. 2012; 11(11):625-633
- 44)Targher Giovanni, Day Christopher, Bonora Enzo. Risk of Cardiovascular Disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2010; 363: 1341-1350.
- 45)Herrera Alfredo, Nasiff Alfredo, Aros Enrique, Cano Cosme, León Nancy. Hígado graso enfoque diagnostico y terapéutico. Rev Cubana Med. 2007 (revista en la internet) 2007 mar (citado 2013 agosto 02) 46(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?>
- 46)Mummandi R, Kasturi K, Chennareddygari S, Sood G. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. Cin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6(12):1396-1402.

- 47) Gastadelli A, Harrison S, Belfort-Aguilar R et al; Pioglitazone in the treatment of NASH: The role of adiponectin; Aliment Pharmacol Ther; 2010; 32: 769-775
- 48) Crespo Sonia. Metformina, a 50 años de su uso: eficacia, tolerancia, seguridad y nuevas indicaciones. Rev Cient Cienc Med. 2009; 12(2):23-25
- 49) Parker Helen, Johnson Nathan, Burdon Catriona, Cohn Jeffrey, O'Connor Helen, George Jacob. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Journal of Hepatology. 2012; 56: 944-951
- 50) Paredes Angelo, Torres Dawn, Harrison Stephen. Tratamiento de la enfermedad por Hígado graso no alcohólico: papel de las modificaciones dietéticas y el ejercicio. Clinical liver disease. 2013; 54(2): 53-55

