

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE LA SALUD EN EL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA**

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA.**

TITULO

**“ALTERACIONES HEPATICAS EN EL PACIENTE CON OBESIDAD
MORBIDA SOMETIDO A CIRUGIA BARIATRICA”**

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DR. FERNANDO GUTIERREZ COTA

PARTICIPANTES

**DR ALBERTO ACEVES , DRA MARIA ELENA MARIN , DR. JOSE MANUEL
AVENDAÑO REYES, DR. JORGE GONZALEZ, DR. ELIAS GARCIA FLORES**

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a Dios, que me ha permitido estar en el lugar y las circunstancias que me han permitido me llegar hasta este punto en la vida y por poner en mi camino:

A mi familia, que su aliento, confianza y ayuda han sido pilar invaluable en mi desarrollo personal y profesional.

A la familia Soto Curlango y Curlango Rosas, quienes son sin duda, cómplices, amigos y familia, demostrando apoyo incondicional, del cual estoy eternamente en deuda.

A mis maestros, en especial al Dr. José Manuel Avendaño Reyes, quien para mí ha sido un maestro insuperable y amigo.

A mis compañeros residentes, que la cotidianidad nos ha hecho hermanos, unidos en todo momento, que los lazos hechos ahora duren por siempre.

A los pacientes, fuente interminable de sabiduría, los cuales a pesar de su enfermedad, depositan su confianza y esperanza en nosotros.

CONTENIDO

1. MARCO TEORICO.....	4
a. Introducción.....	4
b. Antecedentes.....	6
c. Justificación.....	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
3. OBJETIVOS.....	9
4. HIPOTESIS.....	9
5. MATERIAL METODO Y SUJETOS.....	10
a. Diseño del estudio.....	11
b. Elegibilidad.....	11
c. Criterios de inclusión.....	11
d. Criterios de exclusión.....	11
e. Descripción de la maniobra.....	12
f. Variables de desenlace.....	12
6. MANEJO DE LOS DATOS Y ANALISIS ESTADISTICO.....	12
a. Manejo de base de datos.....	12
b. Pruebas estadísticas.....	12
c. Cálculo de mínimo número de enfermos requeridos.....	13
7. ASPECTOS ETICOS.....	13
a. Consentimiento.....	13
8. FACTIBILIDAD, INFRAESTRUCTURA Y RECURSOS HUMANOS...13	
9. CALENDARIO DE ACTIVIDADES.....	14
10. RESULTADOS.....	15
11. DISCUSION.....	19
12. CONCLUSIONES.....	21
13. ANEXOS.....	22
14. REFERENCIAS.....	28

1. MARCO TEORICO

A. INTRODUCCION:

Iniciamos por definir obesidad como la presencia de un índice de masa corporal de 30 kg/m² o mayor. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera obesidad clases I (IMC,30–34.9 kg/m²), obesidad clase II (IMC, 35–39.9 kg/m²), y Obesidad extrema, clase III (IMC >40 kg/m²)

La obesidad es considerada como un problema de salud emergente, y de gran impacto en México, así como en muchas otras partes del mundo. En las personas mayores de 20 años, la prevalencia de sobrepeso y obesidad (IMC \geq 25) se ha incrementado de manera alarmante. Actualmente, 71.9% de las mujeres y 66.7% de los hombres mexicanos tienen exceso de peso. (1)

La prevalencia nacional de sobrepeso reportada en la encuesta nacional de salud 2006, fue mayor en hombres (42.5%) que en mujeres (37.4%), mientras que la prevalencia de obesidad fue mayor en mujeres (34.5%) que en hombres (24.2 por ciento). La suma de las prevalencias de sobrepeso y obesidad en los mayores de 20 años fue de 71.9% para las mujeres (alrededor de 24 910 507) y 66.7% para los hombres (alrededor de 16 231 820). La prevalencia de desnutrición (IMC<18.5) en los dos sexos fue menor a 2 por ciento.(1)

La prevalencia de sobrepeso más obesidad en el estado de Baja California fue de 67.9% en los adultos mayores de 20 años (64.5% para hombres y 70.5% para mujeres). La prevalencia en las localidades rurales fue ligeramente mayor (68.5%), en comparación con las localidades urbanas (67.8 por ciento).(1)

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos del estado de Baja California se ubica ligeramente abajo del promedio nacional. (1)

La prevalencia de sobrepeso, pero especialmente la de obesidad, tendió a incrementarse con la edad hasta los 60 años. En mayores de 60 años la tendencia de ambas condiciones disminuyó, tanto en hombres como en mujeres. De manera concordante, la prevalencia de IMC compatible con desnutrición alcanzó hasta 1.4% en los hombres y 1.1% en mujeres entre 70 y 79 años, mientras que en adultos de 80 años o más llegó hasta 4.0% en hombres y 5.2% en mujeres. En el grupo de edad de 20 a 29 años la prevalencia de desnutrición se ubicó en 3% en hombres y en mujeres, mientras que en la población de hombres y mujeres de 30 a 59 años la prevalencia varió entre 0.3 y 0.9% (1)

La disminución en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en las décadas más tardías de la vida puede explicarse por varias razones. La primera es el mayor riesgo de muerte en los que tienen sobrepeso y obesidad, lo que llevaría, por selección, a mayor sobrevivencia de los sujetos con IMC adecuado. La segunda es la pérdida de peso ocasionada por enfermedades crónicas y degenerativas como la diabetes tipo 2 y la enfermedad de Parkinson, que son altamente prevalentes en adultos mayores. La tercera es la desnutrición carencial debida a

menor protección social o a la depresión y el deterioro fisiológico que suele suceder durante la senectud.

El problema de la obesidad, tanto en los países desarrollados como en los que se encuentran en vías de desarrollo, está tomando dimensiones dramáticas. Se ha observado un aumento importante de la prevalencia de obesidad en la última década con predicciones ascendentes hacia el futuro.(14,15,16)

El aumento en la prevalencia de obesidad se asocia con un incremento en el riesgo de diversas enfermedades, una disminución de la calidad de vida del paciente, un deterioro de la capacidad laboral de los individuos y un aumento de los factores de riesgo cardiovascular (FRC), lo que conlleva un incremento importante de los costos asistenciales.

El tejido adiposo es muy activo, produce distintos tipos de citocinas o péptidos de regulación. Los más importantes son: leptina, adiponectina, resistina, interleucina -6 (IL-6), IL-18 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), entre otros. La presencia de estas citocinas asociadas a la obesidad, es responsable del componente inflamatorio crónico subyacente. La ausencia de leptina se asocia con una obesidad importante. La resistina es un péptido producido en los adipocitos que facilita la resistencia a la insulina. Se han asociado las concentraciones elevadas de PCR con el exceso de peso y los distintos componentes del síndrome metabólico. Se ha observado que tanto la IL-6 como la PCR son marcadores adversos en cuanto al riesgo de enfermedad cardiovascular.

Tanto la obesidad como la aterosclerosis son procesos multifactoriales con varios puentes de unión entre sí. Muchos de los elementos fisiopatológicos asociados con la obesidad son factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. La obesidad se asocia con múltiples factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, la resistencia a la insulina y la DM2. No es exactamente el exceso de tejido adiposo lo que contribuye a la aparición de los distintos factores de riesgo cardiovascular, sino su distribución. Al ser la grasa visceral abdominal la vinculada con alteraciones importantes en el metabolismo de la glucosa y la insulina y con el aumento de la prevalencia de cardiopatía isquémica, el obeso central será el que mayor riesgo presente.

La hiperinsulinemia, promovida por las dietas hipercalóricas y el sedentarismo, se produce por un aumento de la secreción pancreática de la hormona y por la disminución de la extracción hepática de insulina. Algunos pacientes presentan resistencia a la insulina sin obesidad, por lo que cabe pensar que en el desarrollo de la resistencia a la insulina no sólo participan factores medioambientales, sino también genéticos.

La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo pueden promover *per se* la HTA. La prevalencia de HTA entre los pacientes obesos es alta; esta relación entre obesidad e HTA es reversible con la pérdida de peso. En el paciente obeso también se producen cambios en el perfil lipídico: el denominado fenotipo lipoproteínico aterogénico.

La obesidad se asocia con alteraciones de la hemostasia que promueven la enfermedad macrovascular. La obesidad, y más concretamente la obesidad severa, se ha asociado con alteraciones estructurales y funcionales cardíacas; estas alteraciones están en relación con el grado y la duración de la obesidad. La pérdida de peso tiene implicaciones importantes en cuanto a mejoría del riesgo cardiovascular, al disminuir la prevalencia del factor de riesgo. Pérdidas discretas de peso de alrededor de un 5% del peso corporal se asocian con importantes beneficios en el riesgo cardiovascular.

La obesidad, hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus tipo 2 y la dislipidemias son condiciones coexistentes frecuentemente asociadas con la enfermedad del hígado graso no alcohólico. La prevalencia reportada de obesidad en personas con hígado graso no alcohólico varía de un 30 hasta un 100%, la prevalencia de diabetes tipo 2 varía entre 10 a 75% y la de dislipidemia entre un 20 a 92%. La esteatohepatitis se relaciona más sólidamente con los portadores de obesidad y obesidad mórbida (10).

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), es un término usado para describir una entidad clínica específica, en la cual los pacientes, no consumen alcohol de manera significativa, pero cuentan con alteraciones morfológicas muy semejantes a las de la esteatohepatitis alcohólica y los dos procesos patológicos generalmente no se pueden distinguir en bases exclusivamente histológicas. Otros términos que se han utilizado de manera infrecuente para describir esta condición son hepatitis pseudoalcohólica, hepatitis similar a la alcohólica, hepatitis por hígado graso, esteatonecrosis y hepatitis diabética. [2,3]

ANTECEDENTES:

La biopsia hepática percutánea se utiliza desde hace 125 años, cuando fue descrita por primera vez por Paul Ehrlich y posteriormente modificado por Menghini en 1958 (2). La biopsia continúa siendo la mejor herramienta diagnóstica para confirmar la presencia de hígado graso no alcohólico, fibrosis y cirrosis así como el método más sensible y específico para proveer información pronóstica importante (1). También es útil para determinar el efecto del manejo médico (9).

El hígado graso no alcohólico es conocido en la actualidad como la enfermedad hepática crónica más común en los Estados Unidos y en muchas regiones del mundo y comprende un espectro de entidades clínico-patológica, que tienen en común la presencia de esteatosis en ausencia del consumo de alcohol de una manera significativa (6). Por el momento en México, no existen trabajos que determinen la prevalencia e incidencia de la enfermedad, así como los cambios histopatológicos y bioquímicos presentes en la población Mexicana.

En la literatura se documenta que la esteatohepatitis no alcohólica, es un problema que va en aumento, relacionado a las tendencias regionales de la Diabetes Mellitus tipo 2, síndrome metabólico y obesidad, (7). Se ha visto un aumento de hasta 6 veces en la

prevalencia asociada a esta enfermedad en pacientes de raza hispánica, lo que da relevancia en nuestro medio (8)

En la EHNA el daño hepatocelular es generalmente más severo y a veces restringido a las áreas perivenulares. Los hepatocitos presentan degeneración balonoide, junto con la presencia de cuerpos hialinos de Mallory (3,4). Las células afectadas a menudo no contienen obvias vacuolas de grasa, pero estas son visibles en otras partes del parénquima. Los hepatocitos también exhiben megamitocondrias y otro dato histológico importante son los hepatocitos con apoptosis. El infiltrado inflamatorio es característicamente rico en neutrófilos, pero pueden estar presentes los linfocitos. Estos son principalmente células T de fenotipo CD4 y CD8 y se encuentran tanto en las áreas de esteatohepatitis, como en los espacios porta. Los neutrófilos rodean o aún infiltran a los hepatocitos balonoides o con cuerpos de Mallory. Los macrófagos y otras células sinusoidales también toman parte en el proceso. Las células de Kupffer pueden contener vacuolas de grasa y los macrófagos y las células endoteliales sinusoidales hierro. Grandes cantidades de hierro en los hepatocitos son una indicación para investigar y excluir hemocromatosis hereditaria coexistente. Otro dato patológico que a veces existe es la reacción ductular biliar.

La fibrosis es una parte integral de la lesión en la esteatohepatitis. La forma más característica de fibrosis es pericelular. Bandas delgadas o gruesas de colágena rodean hepatocitos balonoides para formar una malla que se observa mejor con la tinción tricrómica. La localización corresponde a la del daño celular e inflamación. En la esteatohepatitis severa, la fibrosis se extiende a los espacios porta, así como entre las áreas perivenulares, formando puentes de fibrosis. La fibrosis portal se observa algunas veces en ausencia del componente pericelular. (3,4)

La EHNA se puede observar en hombres, mujeres y niños. En estos últimos algunas veces se identifica un cuadro histológico de esteatosis, fibrosis portal, con o sin septos de fibrosis e infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos. La progresión de la lesión a cirrosis es variable pero a menudo lenta. Como otras formas de cirrosis tiene el riesgo de insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. La lesión histológica de EHNA generalmente no es tan severa como la de la EHA. La presencia de abundantes neutrófilos y cuerpos de Mallory debe hacer sospechar abuso de alcohol. La vacuolación glicogénica del núcleo es común en la EHNA. Ocasionalmente los cambios lobulares son periportales, más que perivenulares, pero esto puede ser un reflejo de la dificultad de localización exacta en cortes bi-dimensionales. Para diagnosticar EHNA es necesaria la búsqueda minuciosa para evidencia convincente de alcoholismo no relevante, mediciones al azar de etanol deben ser realizadas, ensayos para la presencia de transferrina deshiyalizado en suero, como marcador de consumo de alcohol, también debe ser negativo. Además, se requiere de marcadores virales B y C negativos. (3,4)

La esteatohepatitis no alcohólica se caracteriza por elevación de enzimas hepáticas, principalmente alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en igual proporción, así como, hipertrigliceridemia. Puede existir hepatomegalia, y presencia histológica de características típicas de hepatitis alcohólica en ausencia de ingesta excesiva de alcohol o evidencia de hepatitis viral crónica B o C.

Los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica son típicamente obesos, y hasta dos tercios se presentan con diabetes tipo 2. (11,14,15)

En virtud de que la pérdida ponderal es el recurso más efectivo en el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones, se han diseñado diferentes estrategias para lograrlo de ellas destaca la dieta, el ejercicio y los fármacos con resultados generalmente pobres. Entre las indicaciones para la cirugía bariátrica se consideran : a) Los pacientes con un índice de masa corporal mayor a los 40 kg/m² b) Enfermos con un IMC de 35 Kg/m² y comorbilidades asociadas (Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial , Dislipidemia, Osteoartrosis Degenerativa, Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, etc). Se considera que no deben existir contraindicaciones para cirugía abdominal. Se debe demostrar intentos previos de ensayos dietéticos de disminución del peso, mostrar motivación para bajar de peso, se necesita la existencia de alguna de las comorbilidades asociadas a la obesidad, aunque se sabe que es extraño que no exista esta. El paciente debe entender y aceptar los riesgos de la cirugía bariátrica y sus complicaciones. El alcoholismo activo o adicción a drogas son contraindicaciones absolutas para la cirugía, así como una patología psiquiátrica sin tratamiento. Los candidatos por edad se encuentran entre los 20 y 60 años.

En las revisiones recientes, se considera importante la realización de biopsia hepática transoperatoria en los pacientes con obesidad mórbida, pues solo así se logra documentar cambios significativos en la histología hepática, en comparación con las biopsias selectivas, lo que hace sospechar que la apariencia de la glándula hepática, no es predictivo de EHNA. La biopsia hepática, sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de EHNA, la biopsia hepática es importante en el obeso mórbido sometido a cirugía bariátrica pues nos permite conocer la historia natural de la EHNA, así como las posibles implicaciones terapéuticas. (12)

Se sabe que la obesidad es la causa mas común de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).En un estudio italiano (13) se encontró esteatosis hepática significativa en un 77.8% de pacientes; actividad necroinflamatoria en un 6.0% fibrosis hepática en 21.3%, de los cuales 2.3% padecían de cirrosis hepática asintomática.

La prevalencia e incidencia de esta patología (EHNA) en nuestro país es desconocida, considerando que los métodos no invasivos para el diagnóstico, tienen sensibilidad limitada. El hígado graso no alcohólico, es la patología hepática más común. En los países orientales industrializados, afecta del 20 al 40% de la población en general (7). Los estudios de la prevalencia actual, tienen un rango del 5 al 30% en la región Asia-Pacífico, dependiendo de la población estudiada (8).

A pesar que la etiología de EHNA es desconocida, se asocia frecuentemente con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia, (1,10) .Ahora sabemos que una de las causas más importantes de cirrosis hepática y enfermedad hepática terminal en todo el mundo es precisamente la EHNA.

JUSTIFICACION:

La principal justificación de este estudio, es conocer la frecuencia de las alteraciones hepáticas, en el obeso mórbido, sometido a cirugía bariátrica en el medio local. El conocimiento de las alteraciones bioquímicas e histopatológicas nos permitirá identificar a los pacientes de mayor riesgo para intentar detener la progresión de la enfermedad y establecer tratamientos específicos

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La obesidad es un grave problema de salud pública en nuestro país y en nuestra entidad. La EHNA y la cirrosis hepática ocurren con mayor frecuencia en el obeso mórbido. Conocer el tipo y gravedad de la enfermedad hepática en el obeso resulta de gran importancia.

3. OBJETIVOS:

1. Conocer las alteraciones de laboratorio más importantes en los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica en tres hospitales de la ciudad de Mexicali, Baja California.
2. Conocer la frecuencia de alteraciones estructurales hepáticas a través de estudio histopatológico en pacientes obesos mórbidos, sometidos a cirugía bariátrica, en tres hospitales de la ciudad de Mexicali, Baja California.
3. Conocer la frecuencia de hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis hepática en los obesos mórbidos, sometidos a cirugía bariátrica, en tres hospitales de la ciudad de Mexicali, Baja California.

4. HIPOTESIS:

Hipótesis alterna: Los pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica en tres hospitales de la ciudad de Mexicali Baja California, tienen mayor frecuencia de alteraciones bioquímicas e histopatológicas en comparación con la información reportada en la literatura mundial.

Hipótesis nula: Los pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica en tres hospitales de la ciudad de Mexicali Baja California, tienen la misma frecuencia de alteraciones bioquímicas e histopatológicas en comparación con la información reportada en la literatura mundial.

5. MATERIAL Y METODOS:

Pacientes

Se estudiaron a 72 pacientes portadores de obesidad mórbida provenientes de la Clínica de obesidad del Hospital Almatér, Hospital General de Mexicali e IMSS, que contaron con indicación para tratamiento quirúrgico con cirugía bariátrica.

Se obtuvo tejido hepático por medio de biopsia hepática con aguja Tru-Cut 14 GA del lóbulo izquierdo del hígado en 72 pacientes, que se sometieron al procedimiento quirúrgico Bypass Gástrico o Manga Gástrica, en el periodo comprendido entre el primero de Junio y 30 de Diciembre del 2010.

Los pacientes contaron con un índice de masa corporal igual o mayor de 40 kg/m².

El tejido hepático, fue revisado por una patóloga general con amplia experiencia en patología de hígado. El cilindro hepático debió medir un mínimo de 15 mm. Para ser considerado como útil la biopsia o material para biopsia hepática debió tener > 10 espacios porta. El material fué teñido con hematoxilina y eosina (HE), tricómico de Masson, Perls y PAS para la evaluación de las alteraciones histopatológicas y fibrosis. Los hallazgos para el diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica incluyeron principalmente la presencia de esteatosis, infiltrado inflamatorio con neutrófilos polimorfonucleares con o sin linfocitos, degeneración balonoide de los hepatocitos, fibrosis pericelular, cuerpos hialinos de Mallory.

El grado necroinflamatorio y la fibrosis fueron clasificados de acuerdo con el Sistema adaptado de Brunt para esteatohepatitis. El grado necroinflamatorio 1 (leve) con esteatosis (predominantemente macrovesicular) que afecta hasta el 66% de los lóbulos; hepatocitos balonoides perivenulares ocasionales; escasos neutrófilos con o sin linfocitos, ausencia o leve inflamación portal crónica. El grado necroinflamatorio 2 (moderado) con esteatosis de cualquier grado, degeneración balonoide de los hepatocitos obvia (principalmente perivenular); neutrófilos intralobulares que pueden estar asociados con fibrosis pericelular perivenular evidente; leve a moderada inflamación crónica portal o intralobular. Grado 3 (severo) Esteatosis panlobular, degeneración perivenular balonoide obvia y desarreglo, inflamación lobular marcada, los neutrófilos pueden estar concentrados en las áreas perivenulares con degeneración balonoide y en las áreas de fibrosis pericelular evidente. Inflamación portal leve o moderada.

El Sistema de graduación de Kleiner modificado por Brunt (2007) valora los parámetros morfológicos de esteatosis hepática, grado de degeneración balonoide e inflamación lobulillar, a cada uno de estos parámetros se le da un valor semicuantitativo y la suma de todos los puntos corresponde al NAS (puntuación de actividad de hígado grasa no alcohólica). Las biopsias con NAS de 5 y más se diagnosticaron como “EHGNA definitivo para esteatohepatitis”, las de 0-2 “EHGNA definitivo para no esteatohepatitis” y las de 3-4 como “EHGNA con probable esteatohepatitis, ya que aunque no tenían NAS de 5 o más,

presentaban fibrosis perisinusoidal o alteraciones de zona 3 como se observa en los adultos con EHGNA

En el Sistema de Estadificación de Kleiner adaptado por Brunt (2007) se valora la fibrosis con estadios de 0 a 4 (E 0: Sin fibrosis, E 1 a y b: Fibrosis perisinusoidal de la zona 3, E 1c : Fibrosis portal y periportal solamente, E 2: Fibrosis de zona 3, portal y periportal, E 3: Todo lo anterior y fibrosis en puente, E 4: Cirrosis).

Se recibieron 72 biopsias hepáticas, 54 fueron adecuadas en calidad y 18 inadecuadas porque presentaban menos de 10 espacios porta (16/18), estaban aplastadas (4/18), mal fijadas (1/18), sin biopsia en el recipiente (1/18) y solo tejido conectivo (1/18).

Diseño del estudio:

Estudio transversal, observacional, no aleatorizado, para encontrar las alteraciones hepáticas en el paciente obeso mórbido, sometido a cirugía bariátrica.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Mayores de 18 años de edad
2. Sometidos a cirugía bariátrica
3. Ambos sexos
4. Índice de masa corporal $> 40 \text{ kg/m}^2$
5. Contar con carta de consentimiento informado
6. Material de biopsia adecuado para el estudio histopatológico
7. Exámenes de coagulación dentro de parámetros normales

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. No desear ingresar al protocolo
2. Falta de firma del consentimiento informado
3. Historia de alcoholismo : ingesta diaria $> 30 \text{ g.}$ en hombres y $> 20 \text{ g.}$ en mujeres
4. Historia de hepatopatía por alcohol
5. Historia de hepatopatía metabólica
6. Historia de hepatopatía autoinmune
7. Consumo de fármacos hepatotóxicos relacionados con EHNA (amiodarona, maleato de perhexiline, nifedipino, diltiazem, stilboestrol, y tamoxifen)
8. Haber ingerido aspirina, 5 días previos al evento quirúrgico.
9. Tiempos de coagulación anormales
10. Portadores del virus B o C de la hepatitis
11. Trombocitopenia

CRITERIOS DE ELIMINACION:

1. Material de biopsia considerado como inadecuado por el patólogo (menos de 10 espacios porta, pérdida del material o calidad insuficiente o mala para el estudio de la biopsia)

DESCRIPCION DE LA MANIOBRA

Antes de la biopsia se realizó historia clínica completa y se reunió la información más relevante en una hoja especial de recolección de datos. Asimismo, se obtuvo una muestra de sangre periférica (10 cc) para la realización de los exámenes de laboratorio, a saber : perfil SMA 24, Biometría Hemática Completa, Tiempos de Coagulación , perfil viral (Antígeno de Superficie del Virus de Hepatitis B, Anticuerpo contra el virus de Hepatitis C) Los pacientes seleccionados al estudio, fueron sometidos a cirugía bariátrica , y el tipo de procedimiento dependió de la elección del cirujano, a saber: Banda gástrica, Manga gástrica o Bypass gástrico . Durante la cirugía se realizó biopsia hepática dirigida con aguja Tru-Cut calibre 14 GA, obteniendo la muestra del lóbulo izquierdo, colocándose en un frasco con formol para su transporte.

Las biopsias hepáticas se analizaron con los siguientes parámetros de estudio: Calidad de la muestra, tinciones con hematoxilina y eosina y especiales (PAS, Perls” y tricrómico de Massón), graduación y estadificación de enfermedad de hígado graso no alcohólica del Sistema de Kleiner adaptado por Brunt (2007) y los criterios de diagnóstico del NASH Clinical Research Network (NASH CRN) Kleiner, USCAP 2010. Los parámetros de calidad que se utilizaron fueron: Biopsias bien fijadas y conservadas, mayores de 1.5 cm. de longitud, con más de 10 espacios porta.

Variable dependiente:

1. Alteraciones histopatológicas (esteatosis/fibrosis/cirrosis) la cual fué medida en grados según su estadiaje.
2. Alteraciones bioquímicas las cuales fueron medidas en variables continuas.

Variable independiente:

1. Obesidad mórbida

6. MANEJO DE LOS DATOS Y ANALISIS ESTADISTICO:

Los resultados de las variables se mostraron en medias, medianas, desviación estándar y porcentajes. Las diferencias grupales se obtuvieron con la prueba T de Student o Xi cuadrada. La correlación entre ALT y fibrosis se realizó mediante la prueba de correlación de Pearson. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS V18 para Windows.

C) CALCULO DEL NUMERO MINIMO DE PACIENTES REQUERIDOS

Población de estudio

El tamaño de la población en el periodo de tiempo comprendido entre el primer día de junio y el 30 de noviembre del 2009 se estimó en 150 pacientes. La frecuencia esperada de la alteración hepática se estima en 77 % y la frecuencia esperada más baja en 60 %. El número de pacientes necesario para un nivel de confianza del 95 % (alfa 0.05) es de 20 y para un nivel de confianza del 99 % (alfa de 0.01) resultó de 32.

PRUEBAS ESTADISTICAS

Las variables se mostraron en medias, medianas, desviación estándar y porcentajes.

Las diferencias integrales se obtuvieron con la prueba T de student o X cuadrada.

La correlación entre ALT y fibrosis se realizó mediante la prueba de correlación de Pearson.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS V18 (Chicago, IL) para Windows.

7. ASPECTOS ETICOS:

El presente estudio se llevó a cabo de acuerdo a los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki y que tienen consistencia en las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios nacionales, locales e institucionales aplicables a ello.

Información y Consentimiento del Paciente

El investigador y los colaboradores se aseguraron que las personas participantes recibieran información adecuada verbal y escrita acerca de la naturaleza, propósitos, beneficios y riesgos posibles del estudio. También se les notificó a los pacientes que estaban en la libertad de no participar, de hacer preguntas y tiempo para considerar su participación.

El investigador y los colaboradores fueron responsables de obtener la Carta de Consentimiento informado con el nombre y la firma de las personas encuestadas, dando una copia a cada una de ellas, así como de la información sobre el problema a estudiar y del estudio. El investigador guardó las originales de las Cartas de Consentimiento Informado, que se adjuntan como ANEXO

8. FACTIBILIDAD, INFRAESTRUCTURA

Recursos humanos:

Dr. Alberto Aceves, Dra. Maria Elena Marín Fragoso, Dr. Fernando Gutiérrez Cota, Dr. Elias Garcia Flores, Dr. Jorge Gonzalez Altamirano, Dr. Edgar Campos, Dr. José Manuel Avendaño Reyes

Recursos humanos y físicos:

Se requieren de los siguientes recursos:

- 3 personas que apliquen encuestas, 1 en el Hospital Almater, 1 en la clínica de especialidades del IMSS #30, 1 en el Hospital General de Mexicali.
- 2 cirujanos
- 1 histopatologo
- 2 Computadoras personales
- Impresora
- Hojas con encuesta
- Lápices.

9. CALENDARIO DE ACTIVIDADES:

B. GRAFICA DE GRANTT

Actividades	Mayo 2010	Junio 2010- Dic 2010	Ene 2010	Feb 2011
Diseño del Protocolo	xxxxxxxx			
Recolección de material de biopsia y laboratorio		xxxxxxxxxxx		
Desarrollo del Estudio		xxxxxxxxxxx	xxxxxxxx	
Análisis de Resultados				xxxxxxxx
Resultados Finales				xxxxxxxx

10. RESULTADOS:

Se estudiaron 72 pacientes portadores de obesidad mórbida provenientes de la Clínica de obesidad del Hospital Almater y HG de Mexicali. BC., que contaban con indicación para tratamiento quirúrgico con cirugía bariátrica y sin antecedentes de enfermedad hepática. Se obtuvo tejido hepático por medio de biopsia hepática con aguja Tru-Cut 14 GA del lóbulo izquierdo del hígado en todos los pacientes, que se sometieron al procedimiento quirúrgico Bypass Gástrico o Manga Gástrica, en el periodo comprendido entre el primero de junio del 2009 y el 30 de enero del 2010. Los pacientes contaban con un índice de masa corporal igual o mayor de 40 kg/m². Las características demográficas se señalan en la tabla 1. Destaca que el 84% de los pacientes estudiados eran del género femenino, la media de peso resultó en 132 kg (97-178), el promedio de edad en 42 años (23-61) y un IMC de 47 kg/m² (40-61).

Tabla 1 . Características demográficas de los pacientes

Pacientes estudiados	72 pacientes
Pacientes incluidos	54
Pacientes excluidos	18
Raza	Hispanos 20.31% (n=11)
Sexo	Femenino 84%
Edad	42 años (23-61)
Peso	132 kg (97-178)
Índice de masa corporal	47 Kg/m ² (40-61)

Las enfermedades comorbidas que se encontraron con mayor frecuencia fueron : Hipertensión arterial sistémica en un 70% de los pacientes, Diabetes Mellitus tipo 2 en un 30% de los pacientes y 24% de los pacientes cursaban con dislipidemias.

De acuerdo con los criterios histopatológicos utilizados en el estudio encontramos, 25 de los 54 casos (47%) se clasificaron como “ EHGNA definitivo para esteatohepatitis ”, 28 (52%) para “EHGNA definitivo para no esteatohepatitis” y el caso restante (2%) no presentaba esteatosis, ni otra alteración de hígado graso no alcohólica, pero los hepatocitos exhibían pérdida del patrón trabecular. En ninguno de los casos se observó patrón de zona 1 como en la EHGNA que se presenta en los niños. (tabla 2)

Tabla 2 .Hallazgos Histopatológicos

<i>Diagnostico histopatológico</i>	<i>Número de pacientes (%)</i>
EHGNA* definitivo para esteatohepatitis	25 (47%)
EHGNA* definitivo para no esteatohepatitis	28 (52%)
Cirrosis Hepática	(1)
No esteatosis	1 (2%)
TOTAL	N=54

***EHGNA: Enfermedad hepática grasa, no alcohólica**

Con respecto a la presencia de fibrosis hepática encontramos lo siguiente:

De los 25 casos con diagnóstico de EHGNA definitivo para esteatohepatitis, 4 estaban en E0, 11 en E1 a y b y 10 en E3. De los 28 casos con enfermedad de hígado graso no alcohólica, sin esteatohepatitis 18 no presentaron fibrosis (E0), 5 exhibían E1, 3 E2, 1 E3 y 1 E4 (cirrosis) (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de grados de fibrosis y esteatosis hepática en pacientes estudiados.

<i>Grado de esteatosis</i>	<i>Grado de fibrosis</i>	<i>Número de pacientes</i>
EHGNA* definitivo para Esteatohepatitis (n:25)	E0 (sin fibrosis)	4
	E1 a y b	11
	E3 (fibrosis significativa).	10
EHGNA* definitivo para No Esteatohepatitis (n:28)	E0 (sin fibrosis)	18
	E1	5
	E2 (fibrosis significativa)	3
	E3 (fibrosis significativa)	1
	E4 (fibrosis significativa)	1
Sin Esteatosis	E0	1
	TOTAL	54

***EHGNA: Enfermedad hepática grasa, no alcohólica**

El único caso que no presentaba alteraciones de enfermedad de hígado graso, tampoco mostraba fibrosis. 52 de los 54 casos presentaban patrón de zona 3, los dos casos restantes corresponden al caso de cirrosis y al único caso sin alteraciones de enfermedad de hígado graso no alcohólica. En ninguno de los casos se observó patrón de zona 1 como se reporta en la enfermedad de hígado graso no alcohólica que se presenta en los niños. 37 de 54 casos exhibían glicogenosis nuclear, 49/54 infiltrado inflamatorio portal y 10 casos presentaban hemosiderosis asociada (5 con esteatohepatitis, 2 con probable esteatohepatitis y 3 con EHGNO sin esteatohepatitis).

Se detectó fibrosis hepática de cualquier grado en el 57 % del grupo total, siendo significativa ($E \geq 2$) en la mitad de ellos (48 %). Se encontró fibrosis significativa en todos los grupos de pacientes con EHGNA, siendo más frecuente en los enfermos con esteatohepatitis definitiva (tabla 4).

Tabla 4 .Porcentaje de fibrosis significativa en relación a los grados de esteatohepatitis

<i>Grado de esteatosis</i>	<i>Porcentaje de fibrosis significativa</i>
EHGNA* definitivo para esteatohepatitis	40%
EHGNA* definitivo para NO esteatohepatitis	15%
TOTAL	55%

***EHGNA: Enfermedad hepática grasa, no alcohólica**

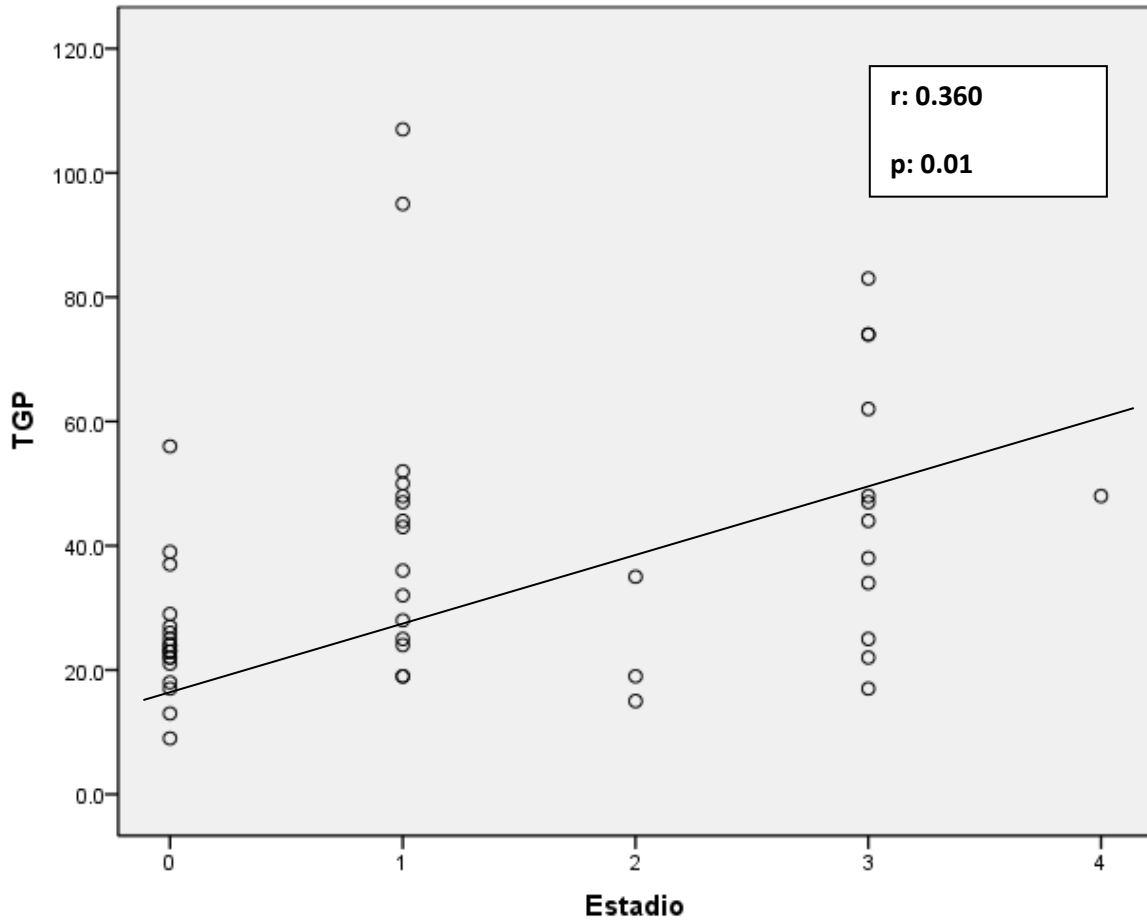
Las pruebas de laboratorio más frecuentemente alteradas fueron las amino-transferasas (ALT y AST), sin embargo, no encontramos correlación con la fibrosis hepática significativa. Tampoco encontramos relación entre el grado de fibrosis hepática significativa ($E > 2$) y las principales variables demográficas (sexo, edad, IMC) y otros exámenes de laboratorio (PLAQUETAS y COLESTEROL). (Tabla 5).

Tabla 5. Correlación entre el grado de fibrosis hepática y variables demográficas y laboratoriales.

	Fibrosis significativa	NO	Fibrosis significativa	Diferencia (p)*
Edad	42.3 (12.1)		41.38 (9.0)	NS**
Sexo Masc	7		4	NS*
Fem	31		12	
IMC	44 (4.3)		49 (6.4)	NS**
TGO	21.67 (9.3)		31.18 (13.91)	NS**
TGP	33.73 (20.75)		42.81 (21.4)	NS**
PLT	292 (65)		288 (71)	NS**
COL	203 (45.8)		196 (39.58)	NS**

(Aspartato amino transferasa (AST-TGO), Alanino amino transferasa (ALT-TGP), plaquetas (PLT), colesterol total (COL), relacionadas con el índice de masa corporal (IMC) *Se utilizó Chi Cuadrada como prueba estadística.Prueba T de Student**

Utilizando otro método estadístico, la correlación de Pearson , tampoco se pudo encontrar una relación estadísticamente significativa entre los valores de ALT y el grado de fibrosis hepática (r 0.360, p 0.01) a diferencia de lo informado en otros estudios. (Gráfica 1.)



Gráfica 1. Correlación entre valores de TGP y estadio de fibrosis

11. DISCUSION:

Como se ha informado en la literatura, prácticamente todos los paciente con obesidad mórbida tienen afección hepática. Confirmamos a través del estudio histopatológico, la gran frecuencia de alteraciones histopatológicas en nuestro grupo de pacientes con obesidad mórbida (solo un paciente tuvo biopsia hepática sin esteatosis).

Los estrictos criterios de selección utilizados para definir el material de la biopsia hepática como útil para el estudio diagnóstico así como la experiencia y capacidad del médico patólogo que las examinó con los criterios internacionales más recientes, abonan a la confiabilidad de los resultados. Sin embargo, no dejamos de reconocer que la variabilidad intra e interobservador en la interpretación de hallazgos histopatológicos introduce sesgos que pueden resultar importantes. Esto se reduciría con los procesos de validación y concordancia que no fueron realizados en el presente estudio.

Nuestros pacientes con obesidad tuvieron frecuentemente enfermedades comórbidas, como se ha informado en otros estudios. La obesidad forma parte del síndrome metabólico, entidad que se caracteriza por la afección multiorgánica. La presencia de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica y Dislipidemias en nuestros pacientes es solo el reflejo de tal situación.

Destaca el alto porcentaje de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (47 %) entidad que sabemos, representa la condición de mayor riesgo para la progresión de la enfermedad hepática hacia la cirrosis. De igual forma, se documentó la presencia de fibrosis hepática de cualquier grado en el 57 % de nuestros pacientes, siendo histopatológicamente significativa en la mitad de ellos. La identificación de este subgrupo de pacientes es de gran relevancia pues la investigación clínica actual enfoca sus esfuerzos en la terapia farmacológica precisamente sobre los pacientes con mayor riesgo para desarrollar una enfermedad hepática grave y que eventualmente ponga en peligro la vida del enfermo.

Solo uno de nuestros pacientes resultó con cirrosis hepática, entidad considerada como el estadio terminal de la Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica. Esto es importante si conocemos que la historia natural de esta entidad incurable e irreversible es hacia la falla hepática y la muerte, teniendo al trasplante hepático como la única alternativa de tratamiento efectivo.

A diferencia de lo que se ha observado en otros trabajos, no encontramos relación entre la fibrosis hepática significativa ($E > 2$) y las principales variables demográficas estudiadas como son el sexo, la edad y el índice de masa corporal. De la misma forma, no se encontró relación entre la fibrosis significativa y las principales variables laboratoriales (AST, ALT, PLAQUETAS y COLESTEROL). Esta discrepancia, es probable que se explique debido al tamaño de la muestra.

Con los hallazgos de nuestro trabajo resultó imposible la identificación de marcadores clínicos o bioquímicos que permitieran identificar a los pacientes obesos con fibrosis

hepática significativa. Es necesario promover la investigación de otros marcadores serológicos que logren la identificación de los pacientes en mayor riesgo de desarrollar una enfermedad hepática progresiva , como son los portadores de esteatohepatitis y/o fibrosis significativa.

Hasta entonces , la biopsia hepática , procedimiento invasivo y con riesgos, seguirá siendo el estandar dorado para la identificación de las principales alteraciones hepáticas en el obeso mórbido.

12. CONCLUSIONES .

La enfermedad de hígado graso no alcohólica es un padecimiento muy frecuente en los pacientes con obesidad mórbida (98%) en la población que estudiamos.

Es de destacar la alta prevalencia de Esteatohepatitis no Alcohólica entre la población estudiada, 47%.

Se encontró fibrosis hepática en el 55 % de los pacientes observando fibrosis significativa en la mitad de ellos. El caso de cirrosis confirma el riesgo de esta enfermedad para evolucionar a un padecimiento hepático crónico incurable y mortal.

No encontramos relación entre las alteraciones en las pruebas hepáticas convencionales y la magnitud de la fibrosis hepática. Por ello, la biopsia hepática sigue siendo el estandar de oro para la adecuada valoración de la afección hepática en la Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica .

Es necesario desarrollar exámenes no invasivos que detecten a los pacientes obesos con afección hepática importante y una enfermedad de curso eventualmente agresivo.

13. ANEXOS:

ANEXO 1

Carta de Consentimiento Informado e Información al Participante

Por el presente, yo _____,
he sido informado(a) de los objetivos y procedimientos del estudio:

“ALTERACIONES HEPATICAS EN EL PACIENTE CON OBESIDAD MORBIDA SOMETIDO A CIRUGIA BARIATRICA”

Se me ha comunicado que el personal que participa en la recolección de la información y conducción del estudio está adecuadamente entrenado con los conocimientos necesarios sobre el tema de salud en cuestión, por lo que estoy de acuerdo en responder lo más apegado a la realidad cada una de las preguntas que se hacen en un cuestionario que se me aplica en la investigación.

Estoy enterado(a) que mi participación consistirá en contestar unas preguntas acerca de las características de mis estados de comorbilidad asociada, fármacos que consumo, así como sustancias como el alcohol, tabaco o drogas ilícitas. Así mismo estoy enterado que durante el procedimiento quirúrgico que he accedido a realizar independientemente de este estudio, se tomara una pequeña porción de mi hígado (biopsia por tru cut) explicándome ampliamente de las complicaciones asociadas, como lo puede ser sangrado, perforación de órganos, infección, inclusive la muerte.

Me instruyó a fin de que cualquier duda sobre el presente estudio, sobre la presencia de alteraciones hepáticas en los pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica, la significancia de los cambios, la probable relación entre la obesidad y los cambios encontrados, entre otros serán comentado al médico encargado de mi estudio, así como cualquier pregunta que tenga sobre el presente y de mi participación y mis derechos en él.

Todos los datos de mi participación en el estudio se documentarán y serán confidenciales. Como mi participación es voluntaria, en el momento que yo lo desee podré suspender mi participación, sin que pierda los beneficios a los que tengo derecho, por lo que he decidido participar en él:

Nombre: _____

Firma: _____

Testigo #1: _____

Firma: _____

Testigo #2: _____

Firma: _____

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

1. Nombre: _____
2. Lugar de nacimiento: _____
3. Domicilio: _____
4. Edad: _____ Sexo: _____
5. Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____
6. Padece alguna de las siguientes enfermedades?:
Diabetes mellitus: _____ Hipertensión arterial: _____
Hipercolesterolemia: _____
Hipertrigliceridemia: _____
7. Consumo de alcohol: Si: _____ No: _____ Cantidad por semana: _____
Tipo de alcohol: Cerveza: _____ Brandy: _____ Whisky: _____ Vodka: _____
Tequila: _____ Aguardiente: _____
8. Consumo de drogas: Si: _____ No: _____ Cantidad por semana: _____
Marihuana: _____ Cocaína: _____ Ice: _____ Heroína: _____
9. Consumo de tabaco: Si: _____ No: _____ Cuanto diario: _____
10. Transfusiones: Si: _____ No: _____
11. Medicamentos que consume: _____
12. Padece alguna enfermedad del hígado?: _____
13. Ha utilizado aspirina en los últimos 5 días?: Si: _____ NO: _____
Cuanto: _____
14. Padece alguna otra enfermedad conocida?: Si: _____ No: _____
Cual: _____

15. Síntomas investigados: Melena: Si: _____ No: _____ Hematoquezia: Si: _____
No: _____ Prurito: Si: _____ No: _____ Artritis: Si: _____
No: _____, Ictericia: Si: _____ No: _____, Fiebre: Si: _____
No: _____, Coluria: Si: _____ No: _____

ANEXO 3

DATA RECOLECTION SHEET

1. NAME: _____
2. PLACE OF BIRTH: _____
3. ADDRESS: _____
4. AGE: _____ SEX: _____
5. WEIGHT: _____ SIZE: _____ BMI: _____
6. DO YOU SUFFER ANY OF THE FOLLOWING ILNESSES?:
Diabetes mellitus: _____ Hypertension: _____
Hypercholesterolemia: _____
Hypertriglyceridemia: _____
7. ALCOHOL CONSUMPTION: YES: _____ NO: _____ if yes then: Quantity per week: _____ Type of alcohol: Beer: _____ Brandy: _____ Whisky: _____
Vodka: _____ Tequila: _____ Aguardiente: _____
8. DRUG CONSUMPTION: YES: _____ NO: _____ if yes then: Quantity per week: _____ Marihuana: _____ Cocaine: _____ Ice: _____ Heroin: _____
9. TABACCO CONSUMPTION: YES: _____ NO: _____ DAILY QUANTITY: _____
10. BLOOD TRANSUFION: YES: _____ NO: _____
11. MEDICINES YOU TAKE: _____
12. DO YOU HAVE ANY LIVER DISEASES?: _____
13. HAVE YOU CONSUMED ASPIRINE IN THE PASSED 5 DAYS?:
YES: _____ NO: _____ QUANTITY: _____

14. DO YOU HAVE ANY OTHER KNOWN DISEASES?:

YES: _____ NO: _____ ESPECIFY: _____

15. INVESTIGATED SYNTOMS: Melena: YES: _____ NO: _____ Hematoquezia:

YES: _____ NO: _____ Pruritus: YES: _____ NO: _____ Arthritis:

YES: _____ NO: _____, Jaundice: YES: _____ NO: _____, FEVER:

YES: _____ NO: _____, Coluria: YES _____ NO: _____

14. REFERENCIAS:

1. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
2. Ludwig, J, Viggiano, TR, McGill, DB, Ott, BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434.
3. Sheth, SG, Gordon, FD, Chopra, S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126:137.
4. Brunt, EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001; 21:3.
5. Brunt, EM. Pathology of fatty liver disease. *Mod Pathol* 2007; 20 Suppl 1:S40.
6. Epidemiology and Natural History of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 11 (2007) 1–16
7. *Asia Pacífico Journal of Gastroenterology and Hepatology* 22 2007, 778–787
8. Weston SR, Leydon W, Murphy R *et al.* Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 372–9.
9. Nonalcoholic fatty liver disease. *Paul Angulo N Engl J Med.* Vol 346, No 16, April 18, 2002.
10. Surgical treatment for obesity and its impact on non alcoholic steatohepatitis. John B. Dixon. *Clin Liver dis* 11 (2007) 141-154
11. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004; 12 No. 4 Supl. 3
12. Arun, J, Clements, RH, Lazenby, AJ, et al. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women. *Obes Surg* 2006; 16:1351.
13. *Obesity Surgery*, 12, 802-804
14. Weston, SR, Leyden, W, Murphy, R, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 41:372.
15. Patton, HM, Sirlin, C, Behling, C, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:413.
16. Browning, JD, Szczepaniak, LS, Dobbins, R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40:1387.
17. Powell, EE, Cooksley, WG, Hanson, R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74.
18. Wanless, IR, Lentz, JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12:1106.
19. Marchesini, G, Brizi, M, Morselli-Labate, AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107:450.

20. Marchesini, G, Bugianesi, E, Forlani, G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37:917.
21. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20: 15-20
22. Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289-293
23. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-1725
24. Shivakumar Chitturi,* Geoffrey C Farrell,* Etsuko Hashimoto,† Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia–Pacific region: Definitions and overview of proposed guidelines *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 22 (2007) 778–787
25. Fan JG, Saibara T, Chitturi S, Sung JJY, Kim BI, Chutaputti A, the Asia–Pacific Working Party for NAFLD. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia–Pacific? *J.Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22: 794–800.
26. Fan JG, Zhu J, Li XJ *et al.* Fatty liver and the metabolic syndrome among Shanghai adults. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20: 1825–32.
27. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106–10.
- 28.

HOJA DE FIRMAS

Dr. Caleb Cienfuegos Rascon
Director del Hospital General de Mexicali

Dr. Alejandro Ballesteros Salazar
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

Dr. José Alberto González Sarmiento
Jefe del servicio de Medicina Interna

Dr. José Manuel Avendaño Reyes
Profesor titular del curso de Medicina Interna y asesor de tesis

Dr. Fernando Gutiérrez Cota
Sustentante