



11227
33
207

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
" SALVADOR ZUBIRAN "

ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA EXPERIENCIA DE
10 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA
NUTRICION " SALVADOR ZUBIRAN "

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA

P r e s e n t a :

JOSE GUILLERMO DE LA MORA LEVY

ASESOR DE LA TESIS:

Dr. Misael Uribe Esquivel

México, D F.

Febrero de 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCION | 1 |
| 2. PARTE I. DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD. | |
| ANTECEDENTES | 2 |
| Características clínicas | 2 |
| Alteraciones bioquímicas | 3 |
| Alteraciones en estudios de imagen | 4 |
| Anatomía patológica | 5 |
| Diagnóstico | 5 |
| Patogenia | 5 |
| Justificación | 8 |
| 3. PARTE II. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN". | |
| Objetivos | 8 |
| Hipotesis | 8 |
| Material y método | 8 |
| Análisis | 10 |
| Resultados | 10 |
| Discusión y comentarios | 18 |
| Conclusiones | 26 |
| 4. PARTE III. APENDICES. | |
| Tablas | 28 |
| Figuras | 32 |
| Láminas | 36 |
| 5. BIBLIOGRAFIA | 39 |

INTRODUCCION

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una entidad identificada desde hace aproximadamente una década y definida por sus características clínico-histopatológicas. Los hallazgos histopatológicos característicos consisten en la presencia de esteatosis y diversos grados de inflamación y fibrosis. Previamente a su descripción, estos casos eran atribuidos al consumo de alcohol y era frecuente que se existiera conflicto con el paciente. En la actualidad se considera como un diagnóstico histopatológico inespecífico que puede deberse a muchas etiologías. Ante la evidencia de que probablemente la EHNA puede conducir al desarrollo de cirrosis, actualmente se investigan los posibles mecanismos patogénicos.

En México se desconoce la prevalencia y características clínico-histológicas de la esteatohepatitis no alcohólica, así como la sensibilidad de los estudios de laboratorio y de imagen para su diagnóstico.

ANTECEDENTES.

La Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una entidad clínica e histológica que se presenta en pacientes no alcohólicos. Se caracteriza por la presencia en la biopsia hepática de grados variables de esteatosis, necrosis, inflamación, fibrosis y cuerpos hialinos de Mallory (1). El nombre de EHNA proviene del aspecto histológico de la biopsia, que es indistinguible del que se presenta en pacientes con hepatitis alcohólica. Actualmente se considera que existe una variedad primaria o "clásica", asociada a obesidad y diabetes y otra variedad secundaria (2) que puede presentarse en asociación con la ingestión de algunos fármacos, la instalación de una derivación yeyuno-ileal, la aplicación de alimentación parenteral, el desarrollo del síndrome de sobrepoblación bacteriana, bulimia y hasta la infección por virus C de la hepatitis, entre otras patologías (Tabla 1). La mayor parte de la información se refiere a la variedad primaria.

CARACTERISTICAS CLINICAS.

La EHNA es más frecuente en mujeres (75-100%). La edad promedio es de 50 años, aunque el intervalo es muy amplio (16-80 años). La mayor parte de los pacientes con EHNA son pacientes obesos, siendo en las diferentes series en el rango de 50 - 95%. La mayor parte de los pacientes tienen un Índice de Masa Corporal de 30 o más. En estudios de autopsia la prevalencia de esteatobepatitis aumenta paralelamente al grado de obesidad, desde el 3% en pacientes eutróficos, hasta 18% en pacientes obesos (3) y alcanza el 33% en los pacientes con obesidad mórbida (peso mayor a 130% del ideal o IMC >40) (4).

esteatohepatitis (2). Recientemente se han descrito algunos exámenes de laboratorio que permiten diferenciar esta enfermedad de la esteatohepatitis alcohólica. Cuando se encuentra la gammaglutamil transpeptidasa desproporcionadamente elevada, un volumen globular medio aumentado, la relación aspartato/ alanino amino transferasa > 3 (6,7,10) y la relación aspartato aminotransferasa mitocondrial/total aumentadas sugieren la etiología alcohólica (6,7,11). Un marcador especialmente específico que se ha descrito para consumo de alcohol es la presencia de transferrina desialisada; la relación transferrina desialisada/transferrina total tiene una especificidad del 98%, con sensibilidad del 81% (10,11,12).

ALTERACIONES EN ESTUDIOS DE IMAGEN.

Se han descrito características ultrasonográficas muy sugerentes de EHNA, como son: borramiento de los vasos intrahepáticos, atenuación del haz de sonido posterior en el lóbulo derecho y un patrón "granular" hiperecoico en relación al riñón (lámina 1). Este hallazgo se explica por un mayor número de interfaces entre los hepatocitos normales y aquellos infiltrados por grasa, que reflejan el haz ultrasónico (13). Por tomografía computarizada el diagnóstico se sugiere cuando existe una densidad menor en el hígado que en el bazo, con una relación hígado/bazo menor a 0.9. Se ha sugerido incluso que se puede utilizar para valorar la evolución de esta enfermedad (1,14). El estudio hepático con resonancia magnética nuclear es muy sensible para cuantificar el grado de infiltración grasa (15). La gammagrafía es casi siempre normal en EHNA, y sólo existen datos inespecíficos, como hepatomegalia (1). Su uso ha sido sustituido por

Hasta el 75% de los pacientes con EHNA son asintomáticos y se encuentra hepatomegalia en 90% de casos, la esplenomegalia es menos frecuente y es raro encontrar ascitis, telangiectasias o encefalopatía.

No se conoce con exactitud su prevalencia, pero en estudios de autopsia se ha encontrado en el 3% al 18% de casos. Tomando en cuenta la frecuencia más alta informada en autopsias y la prevalencia de obesidad calculada del 17% en la población general, la prevalencia en población general debe ubicarse cercana al 5.6% para sujetos en peso normal, hasta 30.6% en pacientes mórbidamente obesos (3).

ALTERACIONES BIOQUIMICAS.

La mayor parte de los pacientes con EHNA son diagnosticados precisamente por alteraciones en las llamadas pruebas de funcionamiento hepático (5). La elevación en los niveles de las transaminasas son leves a moderadas y sólo en 30% de casos se encuentran de tres veces los valores normales(6). Predomina la elevación de transaminasa glutámico oxalacética sobre la pirúvica, aunque rara vez más de tres veces (32%)(7). La hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, hipoprotrombinemia e hipergammaglobulinemia son raras, presentándose en menos del 30% de los casos (8). Los marcadores virales deben ser negativos para hacer el diagnóstico. Los marcadores inmunológicos suelen ser negativos, aunque se han reportado anticuerpos antinucleares positivos a títulos bajos en algunos estudios en casi un cuarto de pacientes (8,9). Los valores de lípidos suelen ser normales y guardan más relación con la obesidad que con la

la tomografía.

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

En todos los casos existe esteatosis que suele ser *macrovesicular* y de predominio en la zona central de los lobulillos hepáticos (2,7) (Lámina 2). La inflamación está compuesta por células mononucleares, aunque puede ser mixta y la necrosis es de predominio también *centrolobulillar* (2); en algunos casos (21-29%) puede presentarse en la región periportal en forma leve (1,16). Los cuerpos hialinos de Mallory son idénticos a los que se encuentran en la hepatopatía alcohólica incluso por microscopía electrónica (17). Al compararlos como grupo sin embargo, suelen ser menos abundantes y más fragmentados que los que se presentan en la hepatopatía alcohólica, además de localizarse preferentemente en la zona 3 o central (2,6,18). La fibrosis es frecuente y tiene una distribución central e intersticial (*interocelular*), pudiendo llegar hasta los espacios portales (18). La cirrosis se ha informado en 0-24% de las biopsias iniciales en diversos estudios (2,3). Los pacientes seguidos longitudinalmente pueden desarrollar un incremento en el grado de fibrosis e incluso cirrosis (5,10).

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de EHNA debe sospecharse en pacientes obesos, diabéticos no *inulinodependientes*, asintomáticos, con *hepatomegalia* y alteraciones leves de pruebas de funcionamiento hepático. Los estudios de imagen son sugestivos así como otros exámenes bioquímicos (como *transferrina desializada*) cuya utilidad radica en diferenciar a los pacientes con

EHNA de aquéllos con esteatohepatitis de origen alcohólico.

PATOGENIA.

Se desconoce la patogenia exacta de esta enfermedad. Las dos hipótesis más ahudidas se han sugerido en base a la variedad primaria, frecuentemente asociada a obesidad y la secundaria a asociada a corto-circuito intestinal.

Hiperinsulinemia. En el primer caso se ha sugerido que por la obesidad puede existir resistencia a la insulina que puede acompañarse de hiperinsulinemia (19) y por lo tanto de un aumento en el aporte de ácidos grasos libres al hígado, en la síntesis de triglicéridos *de novo* y una disminución en la β -oxidación de los ácidos grasos (3,20,21). Además existe un aumento en el aporte de ácidos grasos libres al hígado. Es posible entonces que una acumulación de ácidos grasos de manera excesiva sea tóxica (22) afectando a la membrana celular y la fragilidad de los lisosomas conduciendo a liberación de enzimas y reacción inflamatoria con necrosis en la zona (1) (Figura 1 y 2). Se ha demostrado también que los niveles de ácidos grasos están elevados en pacientes con esteatohepatitis, ya sea alcohólica o no (22) y en un paciente fallecido fué posible identificar cantidades aumentadas de ácido linoleico, palmitoleico y oleico (23). Este mecanismo se antoja probable también en los casos relacionados a diabetes mellitus, sobre todo no insulino dependiente en descontrol. En casos de esteatohepatitis asociados a disminución de peso, la explicación pudiera ser que una dieta desproporcionadamente alta en carbohidratos estimule la secreción de insulina en cantidad suficiente para inhibir la β -oxidación, pero no la lipólisis periférica; esta

situación metabólica conduciría a una acumulación de ácidos grasos libres en el hígado. Algunos medicamentos implicados podrían actuar alterando el metabolismo de las grasas a nivel hepático o periférico.

Endotoxemia.

En cuanto a la variedad de EHNA asociada a corto-circuito intestinal, se ha sugerido que puede existir endotoxemia que puede inducir a los monocitos a liberar citocinas, en especial factor de necrosis tumoral (24,25) que tiene efectos sobre el metabolismo de lípidos, como se ha identificado en la sepsis y en la caquexia asociada al cáncer (26); estos efectos al parecer consisten en una disminución de la actividad de la lipoprotein lipasa, con mayor aporte de ácidos grasos al hígado y un aumento en la síntesis *de novo* de triglicéridos por el hígado (27). Otros mecanismos que pudieran relacionarse incluyen peroxidación de lípidos de membrana y producción de radicales libres (28,29). Además es posible que los radicales superóxido y peróxido de hidrógeno favorezcan la producción de aldehídos con efecto sobre la membrana celular (30). Por último es posible que la destrucción favorezca este mecanismo de daño, por vía de disminución en los mecanismos de control de los radicales libres, como la catalasa, el tocoferol y el glutatión (Figura 3).

Los dos mecanismos no son mutuamente excluyentes, ya que es posible que algunas citocinas sean las causantes de las alteraciones metabólicas antes mencionadas de las grasas y carbohidratos a nivel hepático y periférico. Es posible que los efectos hepáticos de la insulina sean superados o

bloqueados por los efectos del factor de necrosis tumoral (27).

JUSTIFICACION.

Se desconoce la prevalencia y las características de la Esteatohepatitis no alcohólica en nuestra población.

OBJETIVO PRIMARIO.

Describir las características de la EHNA en nuestro Instituto.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Tratar de encontrar alguna correlación entre los hallazgos bioquímicos y los histológicos.

Describir la sensibilidad del ultrasonido en el diagnóstico de la EHNA en nuestro Instituto.

HIPOTESIS.

Las características de la EHNA en nuestro Instituto son similares a las reportadas en otros estudios.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron todos los informes de biopsias hepáticas realizadas en un periodo de 10 años, desde enero de 1982 a diciembre de 1991. Se incluyeron aquellos casos con diagnóstico de Esteatohepatitis no alcohólica. Este diagnóstico fué realizado originalmente por varios patólogos, haciendo unidad clínico-patológica con los demás datos reportados de los pacientes al momento en que se interpretó la biopsia, habiéndose descartado adecuadamente el alcoholismo.

Posteriormente revisamos los expedientes clínicos de estos pacientes, en busca de las siguientes

variables:

Clinicas: Sexo, edad, peso, estatura, presencia de enfermedades asociadas (en especial diabetes mellitus), uso de medicamentos en forma concomitante, antecedentes quirúrgicos y transfusionales. Se buscó también el motivo por el que se inició el estudio del paciente, así como la presencia de síntomas y signos de hepatopatía crónica incluyendo: ictericia, hepato o esplenomegalia, ascitis, telangiectasias y encefalopatía hepática. El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo de la siguiente fórmula: peso en kg/ (altura en cm)². Se consideraron obesos aquellos pacientes con un IMC > 27.

Bioquímicas: pruebas de funcionamiento hepático, incluyendo: bilirrubina directa e indirecta, aspartato aminotransferasa, alanino amino transferasa, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa, albúmina y globulina; glicemia, colesterol y triglicéridos y tiempo de protrombina, así como marcadores inmunológicos: anticuerpos antimitocondriales, antinucleares y antimúsculo liso y marcadores virales: AgSHB y anticuerpos contra virus C de la hepatitis (Anti-VCH).

Imagen: ultrasonido de hígado y vías biliares (US), tomografía axial computarizada (TAC) y gammagrafía hepatoesplénica.

Criterio histológico: Las biopsias fueron re-revisadas por un patólogo que conocía el diagnóstico original y fueron evaluadas y clasificadas de acuerdo a los siguientes parámetros:

necrosis, esteatosis, inflamación y cuerpos hialinos de Mallory (grados):

I = menos de 25% de los campos revisados.

II = 25 a 50% de los campos revisados.

III = más del 50% de los campos revisados.

La inflamación se dividió a su vez en: infiltrado predominantemente linfocítico o mixto.

Fibrosis (grados):

I = *Bandas fibrosas finas.*

II = *Bandas fibrosas claramente definidas.*

III = *Bandas fibrosas entre triadas portales o entre éstas y venas centrales, sin formación de nódulos.*

IV = *Cirrosis, con formación de nódulos.*

Además la fibrosis se dividió en Intersticial y Portal.

ANÁLISIS.

Para el análisis se utilizó estadística descriptiva, así como análisis de correlación no paramétrica.

Las comparaciones entre grupos se hicieron con prueba T de Student o de Mann-Whitney y prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS.

Características generales:

De 2963 biopsias realizadas en el periodo entre Enero de 1982 y Diciembre de 1991, encontramos 16 casos de Esteatohepatitis no alcohólica (0.53%). De estos casos 14 (87.5%) fueron de sexo femenino y 2 (12.5%) de sexo masculino, con una relación femenino:masculino de 7:1. La media

de edad fué de 30 años (intervalo de 16 - 69). El peso promedio fué de 62 kg (intervalo de 33 - 96) y 6 pacientes fueron clasificados como obesos (37.5%), con un IMC > 27. (Tabla 2).

Enfermedades asociadas:

Once pacientes (68.7%) tenían otra enfermedad asociada. Siete pacientes tenían diabetes mellitus (43.7%), sólo uno de ellos insulino dependiente. En 6 casos (37.5%) coexistía enfermedad tiroidea asociada: 3 con hipotiroidismo (2 de ellas como parte del Síndrome de Sheehan) y 3 hipertiroidismo de tipo autoinmune; todos estos pacientes sin embargo, se encontraban eutiroideos al momento de establecerse el diagnóstico de EHNA. 4 pacientes presentaban hiperlipidemia tipo IV y 3 pacientes tenían el diagnóstico de lupus eritematoso disseminado, uno de ellos con púrpura trombocitopénica. 3 pacientes tenían hipertensión arterial de tipo esencial y 3 pacientes tenían el Síndrome de Sheehan. Un transplantado renal, un donador renal (no relacionado al caso previo) y una paciente con Síndrome de Turner completaban el grupo. Hay que tomar en cuenta que algunos pacientes presentaban más de una alteración por lo que el total suma más de 11 (Tabla 3). Tres pacientes tenían antecedentes de cirugía previa y dos habían sido transfundidas.

Uso de Fármacos:

Nueve pacientes (56%), utilizaban algún medicamento: 6 de ellos esteroides; 2 de éstos utilizaban fluorocorticoides (Cortril) y 4 de ellos prednisona, ninguno a dosis mayores de 10 mg, al momento del diagnóstico de EHNA. 5 pacientes utilizaban hormonas tiroideas y 1 anti tiroideos

(metimazol), encontrándose todos eutiroides. Tres pacientes utilizaban hipoglucemiantes orales (tolbutamida) y 3 pacientes, medicamentos antihipertensivos (alfa metildopa, metoprolol y captopril, respectivamente). Una paciente (con Síndrome de Turner) utilizaba etinilestradiol con levonorgestrel y gonadotropina coriónica humana. Sólo un paciente diabético utilizaba insulina. (Tabla 4).

Variables clínicas:

Todos los pacientes se encontraban asintomáticos y sólo una paciente tuvo ictericia. El motivo de que se realizara la biopsia diagnóstica de EHNA, fue en todos los casos exclusivamente por alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, que estuvieron presentes en mayor o menor grado en todos los pacientes. A la exploración física 10 pacientes presentaban hepatomegalia no dolorosa y 6 pacientes tenían esplenomegalia. 2 pacientes tenían ascitis mínima y ninguno tenía encefalopatía. Ninguno tenía telangiectasias, palmas hepáticas u otros hallazgos de hepatopatía crónica.

Variables Bioquímicas:

Todos los casos presentaron al menos una alteración bioquímica. 12 pacientes tenían elevación de la aspartato-aminotransferasa (AST), 11 tenían elevación de la alanino-aminotransferasa y 5 tenían elevación de la fosfatasa alcalina; en ningún caso las elevaciones fueron mayores a tres veces los límites superiores normales. En 7 pacientes predominó la ALT sobre la AST y en 9 casos la AST se encontró 1.5-2 veces por arriba de la ALT. Las bilirrubinas sólo se encontraron

elevadas en dos pacientes, en una de ellas de 12.2 mg/dl de total (en esta paciente se hizo el diagnóstico de hepatitis aguda A por la presencia de IgM anti-VAH +, aun cuando una nueva biopsia realizada meses después demostró aumento en la fibrosis y esteatosis hasta grado III, por lo que se siguió considerando el diagnóstico de EHNA; en esta paciente también se encontró inicialmente prolongación del tiempo de protrombina de 8 segundos que después se normalizó) y en la otra paciente una cifra de 2.1 mg/dl. En 3 pacientes existía hipoalbuminemia (los tres con diagnóstico de lupus eritematoso, aunque sólo 1 con nefropatía) y en todos los valores de globulina fueron normales.

Los valores de colesterol se encontraban elevados en 4 pacientes y los valores de glicemia se encontraban en valores entre 140 y 200 mg/dl en todos los diabéticos. Diez pacientes contaban con estudios inmunológicos y en todos los casos estos estudios fueron negativos. En cuanto al estudio de marcadores virales, en 6 pacientes se realizó determinación de AgSHB, que fue negativo en todos los casos y 2 pacientes fueron positivos para Anti-VCH.

Estudios de Imagen:

En catorce pacientes se realizó ultrasonido hepático y en 7 de ellos el estudio se consideró normal; en los restantes se sugirió el diagnóstico de esteatosis, en base a la presencia de hepatomegalia y el patrón ecogénico (lámina 1). En dos pacientes se realizó Tomografía Axial Computarizada y en ambos se informó hepatoesplenomegalia. En 7 pacientes se realizó gammagrama y en 6 de ellos se describieron hallazgos inespecíficos, básicamente hepatomegalia.

Variables histológicas:

En todos los pacientes se encontró esteatosis hepática de predominio en la zona 3 y de tipo macrovesicular. La necrosis se encontraba presente en todos los casos, aunque sólo en 1 de ellos se consideró intensa (grado III). La inflamación e infiltración leucocitaria se encontró en todas las biopsias, siendo de predominio mononuclear en 9 pacientes y mixto en 7. En los dos pacientes con Anti-VCH positivo la necrosis y la inflamación no afectaba el espacio periportal y no existían cambios sugerentes de hepatitis crónica activa. Los cuerpos hialinos de Mallory se encontraron en el 100% de los casos, aunque sólo se consideraron abundantes (grado III) en 3 pacientes. y en el resto eran escasos y dispersos. La fibrosis se encontró presente en todos los casos y uno de ellos presentaba cirrosis con actividad leve. La proporción de fibrosis intersticial, periportal y mixta fué similar. En tres casos contamos con biopsias de seguimiento, uno de ellos con cuatro biopsias a lo largo de 8 años y en los otros dos casos, al año y dos años después de la primera. En dos de los tres casos se documentó la progresión a cirrosis y en el tercero (con dos años de seguimiento) progresión de la fibrosis de grado I a grado III. No identificamos ninguna característica clínica, bioquímica o histológica particular que indicara progresión hacia cirrosis, excepto posiblemente un caso en forma retrospectiva (en el que se documentó Anti -VCH, sólo hasta que ya había desarrollado cirrosis). (Tabla 5).

Asociación entre las variables Clínicas, Bioquímicas e Histológicas:

Al estudiar si existía asociación entre los hallazgos histológicos (vgr. grado de esteatosis o

fibrosis) con los datos clínicos, específicamente hepatomegalia, no se encontró correlación.

Tampoco encontramos asociación entre alguna de las alteraciones bioquímicas y las alteraciones histológicas. Ningún dato de laboratorio permitió predecir los hallazgos histológicos. No existió correlación entre sí de los hallazgos histológicos y sólo encontramos una tendencia inversa entre el grado de esteatosis e inflamación con el grado de fibrosis, como sería de esperar. Aunque son pocos pacientes y sólo contamos con la glicemia al ingreso como parámetro de control de la diabetes, no encontramos correlación entre ésta y el grado de esteatosis, necrosis o inflamación en los pacientes diabéticos. No encontramos características histológicas diferenciales entre los pacientes diabéticos comparados con los no diabéticos, aunque no se buscaron en forma exhaustiva depósitos de glucógeno, como se ha descrito en los pacientes con diabetes.

Comparación entre Pacientes Obesos vs. No Obesos.

Un hallazgo que nos llamó la atención de las características clínicas de nuestros pacientes, fué el porcentaje de pacientes no obesos, según nuestros criterios de Índice de Masa Corporal (IMC) >27 , que fué mayor a todos los informados en estos estudios. Por esta razón decidimos separar y analizar a nuestros pacientes en dos grupos: obesos y no obesos.

De esta manera el grupo I (Obesos) quedó integrado por 6 pacientes, mientras que en el grupo II (No obesos) se incluyeron 10 pacientes.

Ambos grupos fueron similares, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad (35 vs 35.5 años, respectivamente). El peso e IMC (promedio y desviación estándar) del grupo I

fué de 79.8+16.6 y 30.8+1.2, mientras que en el grupo II fué de 51.36+13.6 y 22.1+3.7, respectivamente. Un paciente de sexo masculino quedó incluido en cada grupo. Los hallazgos bioquímicos fueron similares en ambos grupos sin encontrar diferencia estadísticamente significativa para aspartato aminotransferasa (97+42 vs. 113+75), alanino aminotransferasa (88+45 vs. 83+53) o para fosfatasa alcalina (123+46 vs. 116+30). La distribución de diabéticos no alcanzó significancia estadística tampoco (33 vs 50%) y en todo caso fue más frecuente en los pacientes no obesos (Tabla 6). Dos pacientes con enfermedades tiroideas concomitantes se encontraban en el grupo de obesos, mientras que 4 formaban parte del grupo de pacientes no obesos (30 vs. 40% NS). El uso de esteroides se dividió en proporciones similares (2/6 vs. 4/10). La proporción de pacientes con ultrasonido interpretado como normal fué similar (50 vs. 60%). No existió diferencia entre grupos para presencia y grado de esteatosis, necrosis, infiltrado inflamatorio o cuerpos hialinos de Mallory, aunque el caso con cirrosis al inicio y los dos más que la desarrollaron en las biopsias de seguimiento, se encontraban en el grupo de no obesos (Tabla 7). En resumen tanto bioquímica como histológicamente, así como por el estudio de imagen más accesible y más frecuentemente realizado, no se encontraron diferencias que permitieran separar a los pacientes obesos de los no obesos.

Comparación entre esteatohepatitis no alcohólica primaria vs. secundaria.

Debido a que muchos de nuestros pacientes tenían alguna enfermedad asociada (diferente de la diabetes mellitus), decidimos hacer el análisis comparativo entre los que tenían enfermedad clásica

o primaria y los que posiblemente tuvieran causas secundarias de la enfermedad (vgr. medicamentos).

Denominamos EHNA primaria a la que se presentó en pacientes sin enfermedad concomitante (excepto diabetes mellitus, que puede formar parte de esta variedad) o uso de medicamentos que se han asociado al desarrollo de esta entidad. Se definió como EHNA secundaria aquellos casos en los que existía alguna enfermedad asociada diferente de las mencionadas antes o que el paciente estuviera tomando algún medicamento que potencialmente pudiera asociarse a estos cambios (aún cuando no fuese uno de los clásicamente relacionados, vgr. hormonas tiroideas).

De esta manera 5 pacientes (31.25%) presentaron la variedad primaria o clásica (grup I) y 11 pacientes (68.75%) tuvieron la variedad secundaria (grupo II). La edad media fué igual en ambos grupos (35 vs. 35 años) y los dos casos masculinos quedaron incluidos en el grupo II. En cuanto a diabetes mellitus las proporciones fueron similares (40 vs 45% respectivamente), recordando que algunos de los pacientes del grupo II tenían otros padecimientos además de la diabetes mellitus.

No existió ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, para Índice de masa corporal ($25+8$ vs $25+4$) o peso corporal en kg. ($66.2 + 26.7$ vs $60.15+15.6$), así como tampoco en la proporción de pacientes con obesidad (60% vs 64%); en cuanto a valores de fosfatasa alcalina ($165+125$ vs $140+61$) y aspartato aminotransferasa (AST), tampoco existió diferencia estadísticamente significativa; sin embargo para valores de alanino aminotransferasas (ALT) sí existió diferencia significativa, a expensas de una menor elevación, con predominio de la

AST sobre la ALT en el grupo I (Tabla 8). No hubo ninguna diferencia en cuanto a parámetros histológicos y el paciente con cirrosis en la biopsia inicial y uno de los casos con seguimiento y progresión de la fibrosis (sin llegar a cirrosis) se encontraban en este grupo. De esta manera la única diferencia que encontramos entre los dos grupos es que los pacientes con la variedad secundaria tienden a tener mayores elevaciones de ALT y que la relación AST/ALT es siempre mayor a 1 en los pacientes con esta variedad.

DISCUSION Y COMENTARIOS.

Características generales:

En el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" encontramos una prevalencia de EHNA del 0.53% del total de biopsias hepáticas realizadas en un período de 10 años. Esta prevalencia es muy baja comparada con la mayoría de las series informadas. Estudios de autopsia sugieren que la esteatohepatitis puede estar presente en hasta en el 18% de pacientes obesos y en 3-4% de pacientes con peso normal (3), con una prevalencia global de 13% (1). En otro estudio, el 14.7% de 3081 biopsias hepáticas revisadas tenían hallazgos histológicos compatibles con EHNA (1) y el 21% de pacientes estudiados en un reporte de Estados Unidos por alteraciones de pruebas funcionales hepáticas asintomáticos, tenían esteatohepatitis (9). La baja prevalencia de esteatohepatitis que encontramos puede ser explicados por falla al momento de hacer el diagnóstico al atribuir los cambios al consumo de alcohol erróneamente y que muchos de los casos clasificados como esteatohepatitis alcohólica en realidad no lo sean. A favor de esta

posibilidad esta el hecho de que la mayoría de los casos que obtuvimos para este estudio (15/16) fueron diagnosticados en el periodo de 1986 a 1991 y sólo 1 entre 1982 y 1986, lo cual sugiere que quizá no era un diagnóstico que se tomara en cuenta y que estos cambios se atribuiran a alcoholismo que el paciente negaba o trataba de ocultar; por el diseño retrospectivo del estudio esta posibilidad no puede ser descartada. Otra posibilidad es que en aquellos pacientes en los que se encuentran alteraciones leves de PFH y son obesos, es una práctica frecuente en nuestro Instituto que se haga el diagnóstico de esteatosis hepática por los hallazgos ultrasonográficos y negatividad de los marcadores virales, sin recurrir a la realización de biopsia hepática. Por último, es posible que muchos casos de EHNA no se diagnostiquen porque no existen alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático o son transitorias; esta posibilidad parece especialmente probable, tomando en cuenta la prevalencia reportada en autopsias y la pobre correlación bioquímica-histológica que encontramos.

La distribución por sexos es acorde a la de los demás estudios, con un amplio predominio en el sexo femenino, siendo la relación en nuestro estudio de 7:1. La edad promedio reportada es más o menos similar a la de otros estudios, aunque ligeramente menor; esto puede ser explicado porque en nuestro Instituto la mayor parte de los pacientes en los que se encontraron pruebas de funcionamiento hepático alteradas, estaban siendo estudiados o tratados por otras enfermedades, con varios casos de enfermedades tiroideas y 3 casos de lupus eritematoso, que en general se diagnostican a edades más tempranas.

También como se ha reportado en casi todos los estudios muchos pacientes, sobre todo los de la variedad secundaria, estaban ingiriendo múltiples medicamentos. De los que identificamos, sólo los esteroides y raramente las hormonas tiroideas son de los que se han implicado en el desarrollo de EHNA. Sólo una paciente se encontraba utilizando hormonales y gonadotropina coriónica por Síndrome de Turner. Las hormonas sexuales, especialmente con estrógenos se han relacionado también a estos cambios.

El motivo del estudio por el que se llegó al diagnóstico de EHNA fué por alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático asintomáticas, como en la mayoría de los estudios previos. Se encontró hepatomegalia en 62.5% y es interesante comentar que 6 (37.5%) tenían esplenomegalia, lo que sugiere a presencia de hipertensión portal, aunque no se llevaron a cabo más estudios al respecto. La diabetes mellitus se presentó en 7 de nuestros pacientes, o sea el 43.75% que es ligeramente menor a la reportada, aunque dentro de los rangos señalados anteriormente (1). Al dividir a nuestros pacientes en obesos vs no obesos la frecuencia de diabetes fué similar en ambos grupos y a la reportada (33 y 50% respectivamente). Cuando dividimos a nuestros pacientes en aquellos con enfermedad primaria vs secundaria, encontramos que las proporciones fueron similares (40 vs 45%), llamando la atención que existían tres pacientes dentro del grupo de primaria que no tenían diabetes ni eran obesos y en quienes no se pudieron identificar otros factores de riesgo. Llama la atención que 37.5% de nuestros pacientes tuvieran alguna enfermedad tiroidea y sólo en un reporte (2), la frecuencia es similar. Aunque todos

estaban eutiroides, 4 utilizaban hormonas tiroideas que se han reportado como causantes de los cambios histológicos de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) como comentamos previamente.

Asociación bioquímica-histológica.

Como se ha informado en otros estudios, no existió relación alguna entre los hallazgos bioquímicos y los histológicos y ningún parámetro de laboratorio fué capaz de predecir los hallazgos histológicos de la biopsia (6). Esta falta de asociación se conservó al dividir a los pacientes en grupos de obesos y no obesos y en grupos de EHNA primaria y secundaria. Sólo encontramos que la alanina aminotransferasa se encuentra menos elevada que la aspartato aminotransferasa en pacientes con EHNA primaria, en comparación con la variedad secundaria. No existió asociación entre los hallazgos histológicos (7) y sólo encontramos una tendencia inversa entre esteatosis e inflamación y fibrosis, como sería de esperar. Ningún hallazgo bioquímico o histológico correlacionó tampoco con el grado de obesidad.

Asociación de hallazgos histológicos con estudios de imagen.

Otro hallazgo interesante de este estudio es la poca sensibilidad que tuvo el ultrasonido para diagnosticar la presencia de esteatosis en este Instituto, ya que el 50% se reportó como normal, siendo que se ha descrito una sensibilidad de 94% y especificidad de 84% en otros estudios (13). Al dividir a los pacientes en obesos y no obesos esta sensibilidad no se alteró, lo cual sugiere que no existió un sesgo en cuanto a anticipar los hallazgos por la obesidad del paciente. Se ha reportado que se requiere que al menos 30% de los hepatocitos tengan cambios de esteatosis,

para que se detecte por US (13). Este 30% equivale aproximadamente a grado II-III de nuestra clasificación y tampoco existió asociación entre el grado de esteatosis y la interpretación del US, ya que existió una misma proporción de paciente con esteatosis grado III con ultrasonido normal que con ultrasonido sugerente de esteatosis; otra explicación pudiese ser que se ha reportado que en casos con esteatosis muy intensa, paradójicamente desaparecen los hallazgos clásicos (13). En resumen, las alteraciones de laboratorio son inadecuado parámetro para el seguimiento y posiblemente también para el diagnóstico de la enfermedad y ante la sospecha de esteatohepatitis o esteatosis, debe realizarse biopsia hepática y no sólo confiar en la negatividad del ultrasonido.

Comparación entre obesos vs no obesos.

Uno de los hallazgos más relevantes fué que sólo encontramos 6 pacientes obesos, utilizando como criterio un $IMC > 27$. Este hallazgo contrasta con todos los estudios previos y sólo en otro estudio reciente se ha señalado un hallazgo similar (31). Si bien la frecuencia de obesidad en los diferentes estudios ha variado según el criterio para definir obesidad que se ha utilizado, aún analizando nuestros datos de esta manera, el porcentaje de no obesos en nuestro grupo es mucho más alta. Así si utilizamos un $IMC > 25$ existiría 1 paciente más que consideraríamos obeso y la prevalencia de obesidad seguiría siendo atípicamente baja (43.75%). Si utilizamos un $IMC > 30$ como criterio, sólo existirían tres pacientes obesos (18.75%). Al dividir a los pacientes en enfermedad primaria vs secundaria la proporción de pacientes se acerca más a la reportada, aunque sigue siendo en límites inferiores (60-64%, respectivamente); lo mismo sucede si

utilizamos el criterio de pesos superiores al 10% del promedio según tablas para definir obesidad, ya que encontramos a 9 pacientes obesos (56.25%). Concluimos que debe existir una causa diferente de la simple definición arbitraria de obesidad. Una primera explicación podría ser la prevalencia de enfermedad secundaria tan alta en nuestro grupo de estudio, ya que la obesidad se ha relacionado más con la variedad primaria (2). En este caso tendríamos a la enfermedad asociada o a los medicamentos que podrían explicar las alteraciones. Sin embargo al analizar el grupo con EHNA primaria existen 2 sin obesidad y sin diabetes, para los que no encontramos una explicación clara de su enfermedad. Aunque poco probable dado que tenían otras enfermedades crónicas asociadas, existe la posibilidad de que los pacientes hubiesen disminuido de peso poco tiempo antes y por eso no fueran considerados obesos cuando se hizo el diagnóstico. Otra posibilidad es que el desarrollo de EHNA no dependa de la obesidad en sí, sino más bien de la proporción de grasa corporal; esta posibilidad queda por explorar en un futuro ya que apoyaría la sugerencia de que la resistencia a la insulina está implicada causalmente y ésta puede presentarse también en pacientes no obesos, aunque con mayor proporción de grasa corporal (19). La última posibilidad que sugerimos es que efectivamente exista una población diferente a las identificadas antes (relacionada a cirugía de cortocircuito intestinal y variedad primaria) y que guarde relación con el estado nutricional o alguna alteración metabólica relacionada a la desnutrición (30) o secundaria por ejemplo, a hipermetabolismo por hormonas tiroideas. En todo caso parece ser que efectivamente la EHNA es un cuadro clínico-patológico común a muchas entidades.

Consideraciones patogénicas.

Consideramos que es difícil sacar conclusiones válidas sobre la patogenia del padecimiento por la heterogeneidad de nuestros pacientes; sin embargo como mencionamos, incluso al dividir a los pacientes en enfermedad primaria y secundaria encontramos que la prevalencia de obesos es menor. Este hecho iría en contra de la teoría de hiperinsulinemia, a menos que esta dependa más del porcentaje de grasa que del peso o del índice de masa corporal (19). Por otro lado, aunque existen buenas bases para postular que las citocinas están involucradas, quizá por su efecto sobre el metabolismo de lípidos a nivel periférico y en hígado, no encontramos correlación con el grado de esteatosis y alteraciones de lípidos, descontando los que tenían ya una dislipidemia diagnosticada. En otro estudio en el que se investigó esta posibilidad se encontró una relación clara entre niveles de transaminasas, como reflejo de daño hepático y triglicéridos en un grupo de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (32). Por otro lado se sabe que los efectos principales de las citocinas, en especial el factor de necrosis tumoral se reflejan sobre los niveles de triglicéridos y no el colesterol; desafortunadamente no contamos con estos parámetros para la mayoría de los pacientes, por lo que esta teoría no puede descartarse. En cuanto a la teoría de la endotoxemia, parece ser que en nuestros pacientes sería poco probable, ya que ninguno de estos pacientes tenía sepsis o algún problema del tubo digestivo predisponente y este mecanismo es más aplicable a los casos de cortocircuito intestinal. Además hay que considerar que la mayoría de nuestros pacientes estaba utilizando algún medicamento, algunos de los cuales sí se han

relacionado con el desarrollo de esteatohepatitis como estrógenos y esteroides. Quizá las hormonas tiroideas ejerzan algún efecto sobre el metabolismo de ácidos grasos y lipoproteínas de baja densidad o alguna otra alteración metabólica que pudiera explicar el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica en algunos pacientes predispuestos; hasta el momento esto se desconoce. Como última consideración la desnutrición y una dieta baja en proteínas o la reducción de peso de un paciente previamente obeso, pueden llevar al desarrollo de EHNA y esto pudo ser la explicación en algunos de nuestros pacientes. Estas consideraciones enfatizan el aspecto multifactorial en la patogenia de esta entidad.

Progresión a cirrosis.

Por último, comprobamos la progresión a cirrosis reportada en otros estudios. Un caso tenía cirrosis desde un inicio y en dos más se desarrolló en 1 y 8 años respectivamente (Láminas 3 y 4). En el último caso avanzó notoriamente la fibrosis, aunque todos los pacientes permanecieron estables. En uno de ellos, seguido por 8 años se comprobó la presencia de Anti-VCH; este paciente había sido transfundido previamente y fué transplantado de riñón varios años antes, además se encontraba con inmunosupresión a base de esteroides y azatioprina. Llama la atención que los cambios histológicos encontrados no son los característicos de la infección por virus C (aunque sí se han descrito asociados a ellas (33) y a pesar de no encontrar gran inflamación o datos de hepatitis crónica activa, existiera progresión a cirrosis. Esto sugiere que fué la esteatosis la causal, quizá por el uso de esteroides, aunque esto no está reportado. Por otro lado un paciente

obeso y un paciente no obeso desarrollaron cirrosis; ninguno de ellos utilizaba medicamentos ni tenía enfermedad asociada, por lo que la evolución a cirrosis puede atribuirse directamente a la EHNA. Se ha descrito una prevalencia mayor de cirrosis en pacientes obesos, quizá como consecuencia de la esteatohepatitis en estudios de autopsia ya que en poblaciones más obesas hay más esteatohepatitis y más cirrosis. Así en una serie se ha descrito su presencia hasta en 20% de los casos (5). En otro estudio se ha descrito el desarrollo de cirrosis en 2 de 13 pacientes seguidos hasta por 9 años, uno de los cuales desarrolló hepatocarcinoma (10). En cambio se ha reportado también un solo caso de cirrosis en 39 pacientes seguidos hasta por 16.9 años (5). Por último cabe mencionar que muchos de estos estudios en que encontraban cirrosis desde el estudio inicial o en biopsias de seguimiento no contaban con determinación de anticuerpos contra el virus C de la hepatitis, por lo que quizá algunos de estos pacientes desarrollaron cirrosis por la infección y no la esteatosis (34), como probablemente sucedió con uno de nuestros pacientes.. El consenso es que la evolución hacia la cirrosis es rara y parece ser lenta.

CONCLUSIONES.

La esteatohepatitis no alcohólica es un diagnóstico poco frecuente en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" y la gran mayoría de los casos pueden ser atribuidos a causas secundarias.

No existe correlación entre hallazgos bioquímicos e histológicos. Además el ultrasonido fué poco sensible para detectar la presencia de esteatosis en nuestro grupo de estudio y no correlaciona con

el grado de la misma. Estos datos sugieren que ante la sospecha debe realizarse la biopsia hepática.

La mayoría de nuestros pacientes no eran obesos, lo cual sugiere que quizá existe una variedad diferente de las descritas o puede explicarse por la gran cantidad de casos secundarios.

Comprobamos que parece ser una entidad estable y que puede progresar en algunos casos a cirrosis, al parecer en forma lenta. No existe forma de identificar a los pacientes que progresarán.

En algunos casos puede existir hipertensión portal asociada, aún antes del desarrollo de cirrosis.

Parece ser la manifestación final de muchas alteraciones y/o existen varios factores involucrados en su desarrollo.

Tabla 1. ASOCIACIONES CLINICAS DE LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA

| | |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| Asociaciones más frecuentes | Asociaciones menos comunes |
| Obesidad | Floxuridina |
| Diabetes | Enfermedad de Weber-Christian |
| Fármacos: | Abetalipoproteinemia |
| Amiodarona | Sobrepoblación bacteriana |
| Maleato de Perhexilina | Sprue celíaco |
| Esteroides | Enfermedad de Wilson |
| Metotrexate | Hepatitis por virus C |
| Estrógenos | |
| Nutrición Parenteral | |
| Bulimia | |
| Cortocircuito intestinal | |

TABLA 2. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES.

| | |
|---------------------------------|--------------|
| | (n = 16) |
| SEXO (Femenino/masculino) | 14/2 |
| EDAD (Media - intervalo, años) | 30 (16 - 19) |
| PESO (Promedio - intervalo, Kg) | 62 (33 - 96) |
| Indice de Masa Corporal (%>27) | 37.5% |

Tabla 3. ENFERMEDADES ASOCIADAS

| | |
|--------------------------------|----|
| Diabetes mellitus ^a | 7 |
| Enfermedades tiroideas | 6* |
| Hiperlipidemia | 4 |
| Lupus Eritematoso Diseminado | 3 |
| Hipertensión | 2 |
| Síndrome de Sheehan | 2 |
| Síndrome de Turner | 1 |
| Transplantado renal | 1 |
| Donador renal ^b | 1 |

a = 6 casos no insulino-dependientes

b = sin relación al transplantado

* = 2 como parte del Síndrome de Sheehan

Tabla 4. FARMACOS UTILIZADOS

| | |
|--------------------------------|----|
| Esteroides | 6* |
| Hormonas tiroideas | 5 |
| Antihipertensivos ^a | 3 |
| Hipoglucemiantes ^b | 3 |
| Tapazole | 1 |
| Insulina | 1 |
| Indometacina | 1 |
| Hormonas sexuales ^c | 1 |

* = 2 casos con mineralocorticoides (Cortril)

a = 1 caso con alfa metil-dopa

b = Tolbutamida

c = Etinil estradiol y levonorgestrel

Tabla 5. HALLAZGOS HISTOLOGICOS.

| | |
|-----------------------------------|--------|
| <u>ESTEATOSIS (grado)</u> | n = 15 |
| I | 1 |
| II | 4 |
| III | 10 |
| <u>NECROSIS (grado)</u> | |
| I | 7 |
| II | 7 |
| III | 1 |
| <u>CUERPOS DE MALLORY (grado)</u> | |
| I | 7 |
| II | 4 |
| III | 4 |
| <u>FIBROSIS (grado)</u> | |
| O | 2 |
| I | 5 |
| II | 3 |
| III | 4 |
| IV | 1 |

Ver Texto para significado de los grados.

Tabla 6. COMPARACION ENTRE OBESOS VS NO OBESOS

| | OBESOS | NO OBESOS | Valor de p |
|----------------------------|-------------|------------|------------|
| EDAD (mediana) | 35 años | 35.5 años | NS* |
| SEXO (masculino/femenino) | 1/6 (16.6%) | 1/10 (10%) | NS |
| PESO (promedio + DS**) | 79.8+16.6 | 51.36+13.6 | p<.05 |
| IMC* (promedio + DS) | 30.8+1.2 | 22.1+3.7 | p<.05 |
| AST* (promedio + DS) | 97+42 | 113+75 | NS |
| ALT* (promedio + DS) | 88+45 | 83+53 | NS |
| FA* (promedio + DS) | 123+46 | 116+30 | NS |
| Diabetes Mellitus (%) | 33% (2/6) | 50% (5/10) | NS |
| Enfermedades tiroideas (%) | 33% | 40% | NS |

*NS = No Significativo.

** = Desviación Estándar

*IMC = Índice de Masa Corporal (peso en kg/ altura en cm²)

*AST = Aspartato aminotransferasa en U/l.

*ALT = Alanino aminotransferasa en U/l

*FA = Fosfatasa Alcalina en U/l.

ESTA TESTS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla 7. COMPARACION ENTRE ENFERMEDAD PRIMARIA Y SECUNDARIA.

| | PRIMARIA | SECUNDARIA | Valor de p |
|-------------------------------------|-----------|-------------|--------------------|
| EDAD (mediana - años) | 35 años | 35 años | NS* |
| SEXO (masculino/femenino) | 0/5 | 2/11 | |
| IMC** (promedio y DS ¹) | 25.08+3.7 | 24.95+9.38 | NS |
| Peso (promedio y DS - kg) | 66.2+26.7 | 60.15+15.63 | NS |
| AST ¹ (promedio y DS) | 121+94 | 92+38 | NS |
| ALT ² (promedio y DS) | 57+12 | 98+56 | p<.05 ³ |
| FA ³ (promedio y DS) | 165+125 | 140+61 | NS |
| Diabetes mellitus (%) | 40% (2/5) | 45% (5/11) | NS |
| Obesidad (%) | 60% (3/5) | 64% (7/11) | NS |

*NS = No Significativo

¹DS = Desviación Estándar

²ALT = alanino aminotransferasa

³p<.05 = estadísticamente significativo.

**IMC = Índice de Masa Corporal

¹AST = aspartato aminotransferasa

³FA = Fosfatasa Alcalina

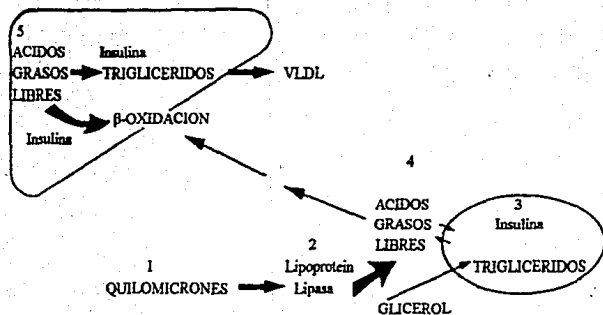


FIGURA 1. Acciones normales de la insulina: 1. Al absorberse los ácidos grasos de la dieta se forman nuevamente triglicéridos y pasan a la circulación como parte de los quilomicrones. A nivel periférico la lipoprotein-lipasa actúa sobre triglicéridos y libera ácidos grasos libres y glicerol. 3 La insulina - permite se incorporación al tejido, donde se forman nuevamente triglicéridos. 4 Algunos de los ácidos grasos liberados en el paso anterior o a partir de células de tejido adiposo bajo algunas circunstancias, alcanzan el hígado. 5 Dentro del hígado la insulina favorece la formación nuevamente de triglicéridos que son incorporados a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), e inhibe la β -oxidación.

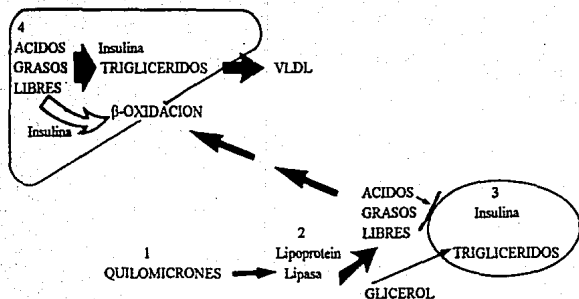


FIGURA 2 Estado de resistencia a la insulina. La absorción de grasas y formación de quilomicrones permanece igual. 2 Por acción de la lipoprotein-lipasa hay liberación de ácidos grasos y glicerol. 3 La resistencia a la acción de la insulina a este nivel conduce a un mayor aporte de ácidos grasos libres al hígado, ya que no se pueden incorporar a los tejidos. 4. La hiperinsulinemia resultante bloquea la β -oxidación y puede llevar a la acumulación de ácidos grasos que pueden ser tóxicos.

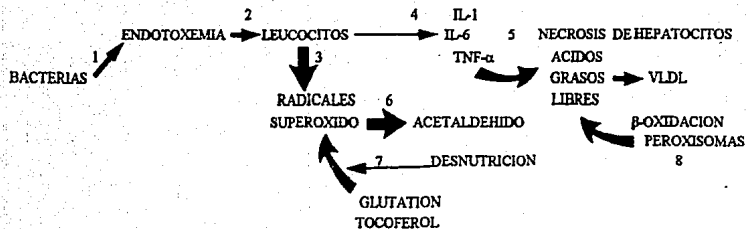
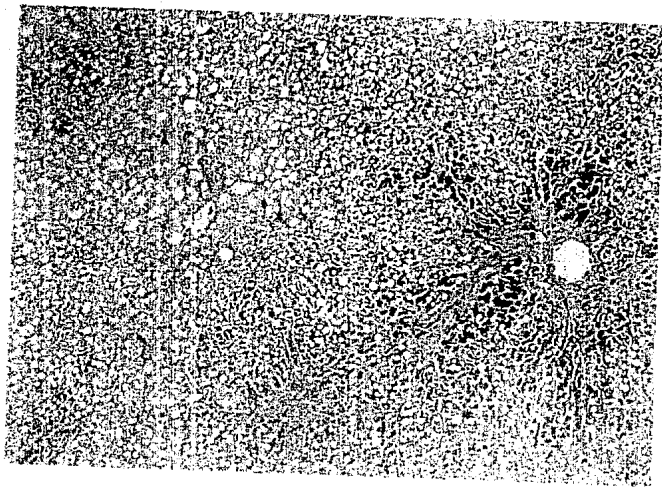


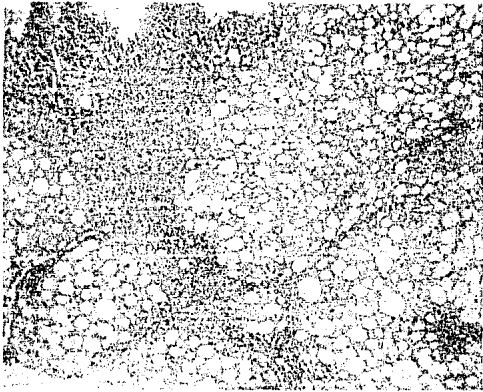
FIGURA 3. Otros mecanismos que pueden explicar las alteraciones en EHNA: 1 La presencia de bacterias se puede acompañar de endotoxemia. 2 La presencia de ésta induce a los leucocitos a: 3 Producción de radicales libres o 4 Liberación de citoquinas como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que puede producir: 5 Necrosis de hepatocitos e hipertrigliceridemia. 6 La presencia de radicales libres pudiera generar aldehídos tóxicos. 7 La desnutrición asociada podría contribuir, al contar con menor cantidad de agentes antioxidantes, como el glutatión y tocoferol. 8 Por último, es posible que la disfunción de los peroxisomas pudiera acompañarse de acumulación de ácidos grasos de cadena larga, por disminución en la β -oxidación.



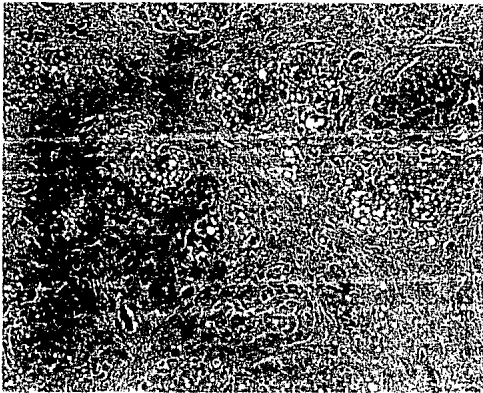
Lamina 1. En esta fotografia se observa la imagen ultrasonográfica clásica de la esteatosis hepática. Claramente puede distinguirse el aspecto "granular" y "brillante" del parénquima hepático en relación al renal.



LAMINA 2 . En esta fotomicrografía se observa esteatosis macrovesicular que afecta prácticamente a todos los hepatocitos, excepto a los de localización periportal. Esta distribución macrovesicular y su localización dentro del lobulillo hepático, son características de la esteatohepatitis no alcohólica.



LAMINA 3 En esta imagen se observa la presencia de bandas fibrosas gruesas, que ocasionalmente invaden el parénquima hepática. Existe infiltrado inflamatorio leve y esteatosis intensa de tipo predominantemente macrovesicular.



LAMINA 4 En una biopsia posterior se delimitan nódulos cirróticos entre las gruesas bandas fibrosas. Persisten algunos hepatocitos con esteatosis macrovesicular.

BIBLIOGRAFIA.

1. Czaja A.J. Non-Alcoholic Steatohepatitis. Syllabus Postgraduate Course: Newer Aspects on Alcohol, Nutrition and Hepatic Encephalopathy. American Association for the Study of Liver Diseases. pag.313, 1992
2. Ludwig J, Viggiano T.R., McGill D.B., et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55:434, 1980.
3. Wanless I.R., Lentz J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 11:66, 1990.
4. Nasrallah S.M., Willis C.E., Galambos J.T. Hepatic morphology in obesity. *Dig Dis Sci* 26:325, 1981.
5. Lee R.G. Nonalcoholic Steatohepatitis. A study of 49 patients. *Human Pathol* 20: 594, 1989.
6. Itoh S. Yougel T., Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 82:650, 1987.
7. Diehl A.M., Goodman Z., Ishak K.G. Alcohol-like liver disease in non-alcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 95:1056, 1988.
8. Adler M, Shaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 67:811, 1979.
9. Hay J.E., Czaja A.J., Rakela J, et al. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. *Hepatology* 9:193, 1989.
10. Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R., et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 11:74, 1990.
11. Fletcher L.M., Kwok-Gain I, Powell E.E., et al. Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an aid to diagnosis. *Hepatology* 13:455, 1991.
12. Storey E.L., Anderson G.J., Mack U., et al. Desialylated transferrin as a serological marker of excessive alcohol ingestion. *Lancet* 1: 1292, 1987.

13. Saverymattu S.H., Joseph A.E., Maxwell J.D. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J* 292:13, 1986.
14. Nomura F, Ohnishi K., Ochiai T, et al. Obesity-related nonalcoholic fatty liver: CT features and follow-up studies after low-calorie diet. *Radiology* 43: 393, 1987.
15. Levenson H. Greensite F, Hoefs J, Friloux L, et al. Fatty infiltration of the liver: quantification with phase-contrast MR imaging at 1.5 T vs. biopsy. *AJR* 156:307, 1991.
16. Galambos J.T., Wills C.E. Relationship between 505 paired liver tests and biopsies in 242 obese patients. *Gastroenterology* 74:1191, 1978.
17. Itoh S., Matsuo S., Ichinoe A., et al. Nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis with Mallory's hyalin with ultrastructural study of one case. *Dig Dis Sci* 27:341, 1982.
18. Falchuk K.R., Fiske S.C., Haggitt R.C., et al. Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 78: 535, 1980.
19. Caro J.F.: Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 73:691, 1991.
20. Brailon A., Capron J.P., Herve M.A., et al. Liver in obesity. *Gut* 26:133, 1985.
21. Ranlov I, Hardt F. Regression of liver steatosis following gastroplasty or gastric bypass for morbid obesity. *Digestion* 47: 208, 1990.
22. Mavrelis P.G., Ammon H.V., Gleysteen J.J., et al. Hepatic free fatty acids in alcoholic liver disease and morbid obesity. *Hepatology* 3:226, 1983.
23. Cairns S.R., Kark A.E., Peters T.J. Raised hepatic free fatty acids in a patient with acute fatty liver after gastric surgery for morbid obesity. *J Clin Pathol* 39:647, 1986.
24. Barry R.E. The pathogenesis of hepatitis in alcohol abuse and jejuno-ileal bypass. *Lancet* 2:489, 1983.
25. McClain C.J., Cohen D.A. Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 9:349, 1989.
26. Grunfeld C. Mechanisms of Wasting in Infection and Cancer: An Approach to Cachexia in

AIDS, en: Kotler D.P. Gastrointestinal and Nutritional Manifestations of AIDS. pag 207, 1ª Ed. Raven Press, Ltd, 1991.

27. Grunfed C., Kotler D.P. Pathophysiology of the AIDS Wasting Syndrome, en: Volderbing J y Jacobson M. AIDS Clinical Review 1992, pag 197, 1ªEd. Marcel Dekker, Inc. 1992.

28. Doherty J.F., Golden M.H., Brooks S.E. Peroxisomes and the fatty liver and malnutrition: an hypothesis. Am J Clin Nutr 54: 674, 1991.

29. De Craemer D., Kerckaert, Roels F. Hepatocellular peroxisomes in human alcoholic and drug-induced hepatitis: a quantitative study. Hepatology 14:811, 1991.

30. Golden M.H., Ramdath D. Free radicals in the pathogenesis of kwashiorkor Proc Nutr Soc 46:53, 1987.

31. Alvarez S.Z., Billote J., Ongkingco-Obillos C. Chronic hepatitis with fatty change. J Gastroenterol Hepatol 5:223, 1990.

32. Fiatarone J.R., Coverdale S.A., Batey R.G., et al. Non-alcoholic steatohepatitis: impaired antipyrine metabolism and hypertriglyceridaemia may be clues to its pathogenesis. J Gastroenterol Hepatol 6:585, 1991.

33. Diehl A.M. Alcoholic and Non-alcoholic Steatohepatitis. Syllabus Postgraduate Course: Liver Biopsy: Interpretation for the 1990's. American Association for the Study of Liver Diseases. pag 393, 1991.

34. Moreno-Sánchez D., Casis Herce B., Martín Algibez A., et al. Non-alcoholic steatohepatitis. (Mid-term clinical and histologic course in 10 patients). Med Clin (Barcelona) 96:733, 1991.