

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TITULO:**

**FACTORES DE RIESGO PARA ESTEATOSIS HEPATICA Y  
ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA EN EL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**AUTOR:**

**DR. JULIO CESAR MARTINEZ SALGADO**

**TUTOR:**

**DR. JOSE HALABE CHEREM**

**COLABORADORES:**

**DRA. ERIKA ECHAURI MARROQUIN  
DR. EDWIN ECHAURI MARROQUIN  
DR. FRANCISCO AVELAR GARNICA  
DRA. JANET TANUS HAJJ**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA HE CMN SXXI  
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA E IMAGEN HE CMN SXXI**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**Dr. José Halabe Cherem**

Asesor de Tesis

Medico Cirujano, Especialista en Medicina Interna  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna  
Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI

---

**Dr. Haiko Nellen Hummel**

Medico Cirujano, Especialista en Medicina Interna  
Jefe de Departamento Medicina Interna  
Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI

---

**Dra. Leonor Adriana Barile Fabris**

Directora de Educación e Investigación en Salud  
Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI

**INDICE:**

	Página
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>4</b>
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>10</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>10</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>PACIENTES, MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>11</b>
• Universo de trabajo	
• Variables independientes	
• Variables dependientes	
• Definición de variables operacionales	
• Criterios de selección	
<b>ANALISIS ESTADISTICO.....</b>	<b>12</b>
<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>12</b>
<b>CONSIDERACIONES ETICAS.....</b>	<b>12</b>
<b>RECURSOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>12</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>26</b>

## ANTECEDENTES:

La enfermedad por hígado graso no alcohólico representa un espectro de condiciones caracterizada por simple depósito de grasa en los hepatocitos, situación denominada esteatosis hepática (EH), hasta una imagen histológica similar a la hepatitis alcohólica que, en ausencia de un consumo significativo de alcohol, esta entidad clínica es conocida como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y solo representa un estadio de la enfermedad.<sup>1</sup>

Las principales características de EHNA incluyen esteatosis (hígado graso), hepatitis (inflamación lobulillar) y grados variables de fibrosis (cirrosis).<sup>2</sup> La esteatosis en EHNA es predominantemente macrovesicular y con distribución difusa. Presumiblemente, es el hallazgo temprano de la enfermedad.<sup>3</sup>

*Powell et al.* propuso originalmente tres criterios para EHNA:

1) Imagen histológica de esteatohepatitis, 2) consumo mínimo no significativo de alcohol (<40grs/semana), 3) ausencia de evidencia serológica de hepatitis viral.<sup>4</sup>

*Brunt et al.* estableció un total de 10 hallazgos para desarrollar un sistema de estadificación para EHNA. Estos incluyen esteatosis macrovesicular, degeneración balonoide, inflamación intra-acinar, inflamación en el tracto portal, hialino de Mallory, cuerpos ácidos, glucógeno en núcleo, lipogranulomas y depósito de hierro hepatocelular. Tres parámetros de fibrosis hepática fueron incluidos en esta clasificación: fibrosis perisinusoidal, fibrosis portal y fibrosis en puente (**Tabla 1**).<sup>3</sup>

Aunque las características histológicas han sido reconocidas desde hace mucho tiempo, el término EHNA fue utilizado por primera vez en 1980 por *Ludwig*, al describir las características morfológicas de un hígado dañado en 20 pacientes durante un período de 10 años. Estos pacientes tenían evidencia histológica de hepatitis alcohólica en la biopsia hepática pero sin historia de consumo significativo de alcohol. Ninguna causa de enfermedad hepática pudo ser identificada. La gran mayoría de los pacientes pertenecían al género femenino, edad promedio >50 años, obesos y cerca de la cuarta parte eran diabéticos o padecían algún tipo de dislipidemia.<sup>5,6</sup>

Basado en la revisión de estos 20 pacientes, *Ludwig et al.* propusieron una clasificación para EHNA que reconoce la existencia de esta entidad, histológicamente similar a la hepatitis alcohólica pero con diferentes características epidemiológicas y perfil clínico.<sup>7</sup>

Es estimado que en la población general, la prevalencia de EH es 20% (rango 15% a 39%) y la prevalencia de EHNA es 2% a 3% (rango 1.2% a 4.8%).<sup>8</sup>

La prevalencia reportada de obesidad en muchas series de pacientes con EH, varían entre 30% a 100%, la prevalencia con DM2 oscila entre 10% a 75% y la prevalencia con dislipidemia es de 20% a 92%. La asociación de DM2 y obesidad puede tener un riesgo adicional: entre pacientes con obesidad mórbida (IMC >40) y DM2, 100% tienen al menos esteatosis leve, 50% esteatohepatitis y 19% cirrosis.<sup>1,8</sup>

En la actualidad se sabe que en la historia natural de la enfermedad, la EH tiene un curso clínico benigno; por el contrario, la EHNA puede ser progresiva hasta cirrosis y muerte por complicaciones relacionadas en un 25% y 10% respectivamente.<sup>8</sup>

### **Tabla 1**

#### **Clasificación de Brunt.**

---

##### **Grado de esteatosis**

**Grado 1:** <33% de hepatocitos afectados

**Grado 2:** 33% a 66% de hepatocitos afectados

**Grado 3:** >66% de hepatocitos afectados

##### **Grado de esteatohepatitis**

###### **Grado 1: Leve**

Esteatosis: macrovesicular predominantemente; >66% de lóbulos afectados

Degeneración balonoide: ocasionalmente observada

Inflamación lobular: inflamación aguda leve (células polimorfonucleares) y ocasionalmente inflamación crónica (células mononucleares)

Inflamación portal: ausente

###### **Grado 2: Moderada**

Esteatosis: cualquier grado; usualmente mixta macrovesicular y microvesicular

Degeneración balonoide: obvio y presente en zona 3 de Rapaport

Inflamación lobular: células polimorfonucleares pueden estar en asociación con hepatocitos balonoides; fibrosis pericelular; inflamación crónica leve

Inflamación portal: leve a moderada

###### **Grado 3: Grave**

Esteatosis: típicamente envuelve >66% de los lóbulos (panacinar); comúnmente esteatosis mixta

Degeneración balonoide: marcada predominantemente en zona 3

Inflamación lobular: inflamación aguda y crónica; células polimorfonucleares pueden estar concentradas en zona 3 con áreas balonoides y fibrosis perisinusoidal

Inflamación portal: leve a moderada

##### **Estadio de fibrosis**

**Estadio 1:** zona 3 perivenular, perisinusoidal o fibrosis pericelular; focal o extensa

**Estadio 2:** igual que estadio 1 con fibrosis periportal focal o extensa

**Estadio 3:** fibrosis en puente focal o extensa

**Estadio 4:** cirrosis

---

Numerosos estudios han demostrado diferencias en la historia natural de la enfermedad por hígado graso no alcohólico y han sugerido que personas con simple esteatosis y/o inflamación no específica (sin EHNA) tienen menos probabilidad de progresión a fibrosis y cirrosis.

*Angulo et al* por medio de un análisis multivariado definió que la edad >45 años, obesidad (IMC >30), DM2 y elevación de aminotransferasas con índice AST/ALT >1 son factores de riesgo independientes para progresión a fibrosis. El IMC es el único factor predictor independiente para el grado de esteatosis en los hepatocitos. Por otra parte, dos diferentes estudios demostraron el valor predictivo en los hallazgos de la biopsia hepática inicial. *Ratziu et al* sugieren que el hallazgos de hialino de Mallory, esteatosis significativa (>40%) o actividad necroinflamatoria temprana predice progresión a fibrosis. *Younossi et al* demostraron que los hallazgos tempranos de hialino de Mallory,

degeneración balonoide o fibrosis (signos de necrosis) fueron predictores de resultados adversos.<sup>9, 10</sup>

La enfermedad por hígado graso no alcohólico resulta de una variedad de procesos anormales incluidas el incremento en la producción o movilización de ácidos grasos o bien disminución en la depuración hepática de ácidos grasos, causada por daño hepatocelular (**Tabla 2**).<sup>1, 4, 8</sup>

Factores de riesgo comunes y específicos para EHNA incluyen obesidad, DM2, hiperlipidemia, nutrición parenteral total (NPT), derivación yeyunal, malnutrición calórico-proteica y el uso de ciertos fármacos.<sup>11</sup>

**Tabla 2**  
**Factores asociados con enfermedad por hígado graso no alcohólico**

---

**Factores metabólicos**

Síndrome metabólico (resistencia a la insulina)

Obesidad

DM2 e hiperglucemia

Hiperlipidemia

Pérdida de peso acelerada

Malnutrición

Nutrición parenteral total

**Procedimientos quirúrgicos**

Derivación yeyunal

Gastroplastia por obesidad mórbida

Resección extensa de intestino delgado (síndrome de intestino corto)

**Fármacos**

Amiodarona

Glucocorticoides

Estrógenos sintéticos

Tamoxifen

Diltiazem

Antiretrovirales

**Misceláneos**

Sobrecrecimiento bacteriano

Divertículos duodenales

Lipodistrofia parcial

Abetalipoproteinemia

Enfermedad de Weber-Christian

---

El síndrome metabólico X, caracterizado por DM2, hiperlipidemia, hipertensión arterial sistémica (HAS) y obesidad visceral, ha sido estudiado en asociación con enfermedad por hígado graso no alcohólico. Los componentes de este síndrome correlacionan significativamente con el grado de infiltración hepática. Estos hechos sugieren que la resistencia a la insulina, parte del síndrome metabólico, tienen un papel importante en la patogénesis de la enfermedad por hígado graso no alcohólico, leve resistencia a la insulina es muy común en estadios tempranos de la enfermedad y formas más graves correlaciona con las formas más avanzadas de la enfermedad.<sup>11,15,16</sup>

La EHNA es asintomática en una gran proporción de pacientes (48% a 100%). La sospecha clínica en <80% de los casos es sugerida por el hallazgo incidental elevación de aminotransferasas (ALT, AST). El grado de elevación es usualmente leve a moderado (1 a 4 veces el valor normal) y no hay una correlación significativa entre la elevación de aminotransferasas en suero y los hallazgos histológicos en la biopsia hepática. Aunque los niveles de ALT son mayores que los de AST en la mayoría de las instancias, el nivel de AST puede ser más alto que el nivel de ALT, especialmente en presencia de fibrosis o cirrosis. Sin embargo, el índice AST/ALT casi nunca es >2; incluso esta relación de aminotransferasas ayuda a discriminar una enfermedad por hígado graso no alcohólico de una hepatitis alcohólica.<sup>12</sup>

Hipoalbuminemia, elevación de las bilirrubinas en suero y prolongación del tiempo de protrombina sugieren enfermedad avanzada.<sup>1,12</sup>

Los niveles de fosfatasa alcalina y gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT) están por arriba del rango normal en muchos pacientes, aunque la elevación es menor que la observada en la hepatitis alcohólica (**Tabla 3**).<sup>6,13</sup>

No existe ningún signo patognomónico de EHNA, cuando los síntomas están presentes estos son inespecíficos.; probablemente la fatiga el síntoma reportado mas común y no correlaciona con la gravedad de la lesión histológica. El signo clínico encontrado mas común es la hepatomegalia, registrada en >50% de los pacientes en diferentes estudios (**Tabla 3**).<sup>3,13</sup>

El desarrollo de ascitis, hemorragia variceal, esplenomegalia, ictericia o síntomas que indican encefalopatía hepática indican cirrosis descompensada.<sup>17</sup>

Una gran proporción de pacientes con cirrosis criptogenica comparten muchas semejanzas clínicas y demográficas de pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico, lo que sugiere que estas cirrosis criptogenicas son en realidad EHNA no reconocidas oportunamente.<sup>18</sup>

**Tabla 3**  
**Características clínicas y de laboratorio de EHNA**

	Síntomas	Signos	Laboratorio
Común leve a ALT y AST fosfatasa ferritina	Asintomático (48%-100%)	Hepatomegalia	Elevación de moderada de Elevación leve alcalina Elevación de
Raro saturación	Dolor cuadrante superior derecho	Esplenomegalia	Elevación de



La patogénesis de la enfermedad por hígado graso no alcohólico es compleja y multifactorial que envuelve elementos genéticos y ambientales. Involucra dos pasos (*hipótesis two hits*): el primero es la resistencia a la insulina, que causa esteatosis (*first hit*); el segundo es el stress oxidativo, que produce lipoperoxidación y activa citocinas inflamatorias que da como resultado EHNA (*second hit*).<sup>12,19</sup>

*First hit* se refiere a la acumulación de grasa en los hepatocitos, resulta del incremento en el depósito y síntesis de ácidos grasos en el hígado; por lo tanto la retención de lípidos en los hepatocitos, principalmente triglicéridos, es un prerrequisito para el desarrollo de EH. La sola esteatosis, sin embargo, no parece ser progresiva y ocurre en muchos pacientes quienes nunca desarrollaran signos de progresión en el daño hepático. El deterioro en la regulación de ácidos grasos es resultado de la elevación en los niveles de insulina y puede hacer al hígado mas susceptible al daño oxidativo subsiguiente. Por este hecho, es ahora propuesto que la EH es parte del síndrome metabólico X (resistencia a la insulina) junto con la obesidad visceral, DM2, HAS y dislipidemia.<sup>19</sup>

*Second hit* es atribuido al stress oxidativo que causa peroxidación de los lípidos en la membrana de los hepatocitos y es, probablemente, el mecanismo patogénico mas importante para EHNA; la lipoperoxidación puede iniciar la fibrosis por la vía de las citocinas proinflamatorias y la activación de las células estelares.

La generación de radicales libres de oxígeno afecta directamente a los hepatocitos que, resulta en muerte celular.<sup>19</sup>

La elevación del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) en suero puede también contribuir al stress oxidativo y apoptosis.

La producción de FNT- $\alpha$  es uno de los eventos tempranos en muchos tipos de daño hepático, dispara la producción de otras citocinas que junto con el reclutamiento de células inflamatorias, producen daño a los hepatocitos e inician la respuesta de cicatrización que incluye la fibrogenesis.<sup>20</sup>

El FNT- $\alpha$  es un potente inhibidor de la lipoproteína-lipasa y por ello, un incremento en sus niveles disminuye la lipólisis en tejidos periféricos y promueve la síntesis hepática y acumulación de triglicéridos ; puede también inducir la síntesis de otras citocinas, incluidas la interleucina 8 (IL8) y la interleucina 6 (IL6) que resulta en quimiotaxis de neutrofilos y entonces promueve una respuesta inflamatoria lo que ocasiona daño peroxidativo de las membranas lipídicas de los hepatocitos y eventualmente causa necrosis de los mismos.<sup>19,20</sup>

La DM2 y la obesidad incrementan la concentración hepática de ácidos grasos libres que, puede potenciar las acciones citotóxicas del FNT- $\alpha$ .<sup>20</sup>

Pacientes con EHNA tienen lesiones mitocondriales ultraestructurales, incluyen inclusiones lineares cristalinas en megamitocondrias. Este daño en las mitocondrias es ausente en muchos pacientes con esteatosis simple y en los individuos sanos.<sup>1,21</sup>

Los estudios actuales de imagen (ultrasonografía, tomografía computada e imagen por resonancia magnética) son métodos no invasivos que sirven para evaluar la enfermedad por hígado graso.<sup>22</sup>

Los criterios para la detección de hígado graso por ultrasonido incluyen la brillantez del hígado en comparación con el riñón (contraste hígado-riñón), disminución en la visualización vascular (oscurecimiento del tronco de la vena hepática) y atenuación profunda (intensidad de la ecogenicidad). Estos criterios son útiles, también para la estadificación de acuerdo al grado de infiltración grasa (**tabla 4**).<sup>22,23</sup>

La ultrasonografía con los criterios bien estandarizados y aplicados para el diagnóstico de hígado graso tiene sensibilidad del 89% y especificidad del 93%. Sin embargo, se requiere cambios de esteatosis en por lo menos el 30% del hígado. Lo que convierte a este método de estudio en el ideal para la detección de esteatosis hepática.<sup>24</sup>

#### **Tabla 4** **Grado de esteatosis hepática por ultrasonografía**

---

**Grado I (leve):** Mínimo aumento difuso de la ecogenicidad hepática; visualización normal del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.

**Grado II (moderada):** Aumento moderado difuso de la ecogenicidad hepática; ligera disminución de la visualización de los vasos intrahepáticos y el diafragma.

**Grado III (grave):** Marcado aumento de la ecogenicidad; pobre penetración del segmento posterior del lóbulo hepático derecho y pobre o nula visualización de los vasos intrahepáticos y el diafragma.

---

La tomografía computada determina la presencia de hígado graso por la baja densidad del parénquima hepático en comparación con el bazo, usualmente la atenuación es <-10 unidades Hounsfield.<sup>24</sup>

La imagen por resonancia magnética puede distinguir lesiones ocupantes de espacio de infiltración grasa focal. La espectroscopia es la única modalidad de imagen que ofrece medidas cuantitativas del contenido de grasa en el hígado.<sup>24</sup>

En años recientes, se han hecho intentos para evaluar directamente la utilidad de la imagen radiológica en la evaluación de la enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Cuando la ultrasonografía, tomografía y resonancia magnética fueron directamente comparados en pacientes con biopsia hepática, ninguna modalidad fue capaz de distinguir solo esteatosis de formas más avanzadas que incluyen inflamación y fibrosis.

Esteatosis es la única característica patológica que puede ser detectada radiográficamente.<sup>22,24</sup>

## **JUSTIFICACION:**

Se ha encontrado en la población general derechohabiente al HE CMN SXXI la detección incidental por ultrasonografía de esteatosis hepática y en otros casos alteraciones no significativas en las pruebas de función hepática sin una causa evidente demostrada.

Consideramos que tales hallazgos pueden estar en relación directa con enfermedades de importancia epidemiológica en la población general (obesidad, DM2 etc.).

La enfermedad por hígado graso no alcohólico puede llegar a representar un problema de salud pública, debido a que existe evidencia de progresión de la enfermedad hacia cirrosis hepática y sus complicaciones en algunos casos.

La importancia de este estudio esta basado en la determinación de factores de riesgo que pudieran contribuir al riesgo y progresión de la enfermedad.

El conocimiento de las causas ayudara a realizar medidas preventivas y vigilancia clínica en la población en riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Cuales son los factores de riesgo más comunes para el desarrollo de esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica en el HE CMN SXXI?

## **OBJETIVOS:**

- Identificar los factores de riesgo para la detección por ultrasonografía de esteatosis hepática y correlacionarlos con anormalidades en las pruebas de función hepática.
- Analizar aquellos pacientes con biopsia hepática el grado de esteatosis y esteatohepatitis y correlacionarlos con los factores de riesgo, los hallazgos ultrasonograficos y las pruebas de función hepática.

## **MATERIAL, PACIENTES Y METODOS:**

Es un estudio transversal y descriptivo.

## **UNIVERSO DE TRABAJO:**

Se revisaron expedientes de pacientes con detección de esteatosis hepática por ultrasonografía en cualquier grado y aquellos con biopsia hepática con grados variables de esteatosis hepática y esteatohepatitis de mayo-2001 a agosto-2002 en el HE CMN SXXI para detectar los factores de riesgo relacionados.

## **VARIABLES INDEPENDIENTES:**

Esteatosis hepática diagnosticada por ultrasonografía  
Esteatohepatitis no alcohólica estatificada por biopsia hepática

## **VARIABLES DEPENDIENTES:**

Factores de riesgo relacionados en los pacientes del HE CMN SXXI

## **DEFINICION DE VARIABLES OPERACIONALES:**

**Esteatosis hepática:** Es acumulación de lípidos en los hepatocitos. Por ultrasonografía se definió como el aumento en la ecogenicidad hepática y fue dividida en los grados establecidos (ver Tabla 4).

**Esteatohepatitis no alcohólica:** Es el estadio mas avanzado de la enfermedad por hígado graso no alcohólico; histológicamente conlleva esteatosis macrovesicular, actividad inflamatoria aguda y/o crónica, degeneración balonoide y hialino de Mallory.  
Se utilizó la clasificación de Brunt (ver Tabla 1) para determinar el grado de esteatosis histológicamente y de esteatohepatitis.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de ambos sexos y >18 años.
- Detección por ultrasonografía de esteatosis hepática.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con consumo significativo de alcohol (>40grs/semana), detectada por expediente clínico o por marcadores de alcoholismo crónico.
- Serología positiva para virus de hepatitis B y/o C.
- Otro tipo de enfermedad hepática crónica.

## **ANALISIS ESTADISTICO:**

Se realizó estadística descriptiva con cálculo en porcentaje para variables nominales, media y desviación Standard para variables cuantitativas, mediana y percentilas para variables ordinales.

## **METODOLOGIA:**

Se hizo revisión de archivos del departamento de Radiología e Imagen para captura de pacientes con diagnostico sonográfico de esteatosis hepática en sus diferentes grados de mayo-2001 a agosto-2002 y posteriormente revisión del expediente clínico de los pacientes registrados para determinar los factores asociados y analizar aquellos pacientes que contaran con biopsia hepática.

## **CONSIDERACIONES ETICAS:**

Debido a que es un estudio descriptivo, solo se concretó a hacer una relación efecto-causa entre la EH y EHNA y los factores de riesgo asociados, sin implicar participación directa del paciente.

## **RECURSOS DEL ESTUDIO:**

### Recursos humanos

Medico adscrito de Radiología: Supervisión de la relación entre los factores de riesgo encontrados en el expediente clínico y el hallazgo de esteatosis hepática por ultrasonografía.

Residente de Radiología: Estará a cargo de recopilar los datos de pacientes registrados con diagnóstico de esteatosis hepática por ultrasonografía.

Residentes de Medicina Interna: Búsqueda de los expedientes clínicos y recopilación de antecedentes, así mismo hacer la relación entre factores de riesgo encontrados y el hallazgo ultrasonografico.

Jefe de Enseñanza: Supervisor de tesis.

### Recursos materiales

- Reportes ultrasonograficos de todos los pacientes con esteatosis hepática.
- Expediente clínico.

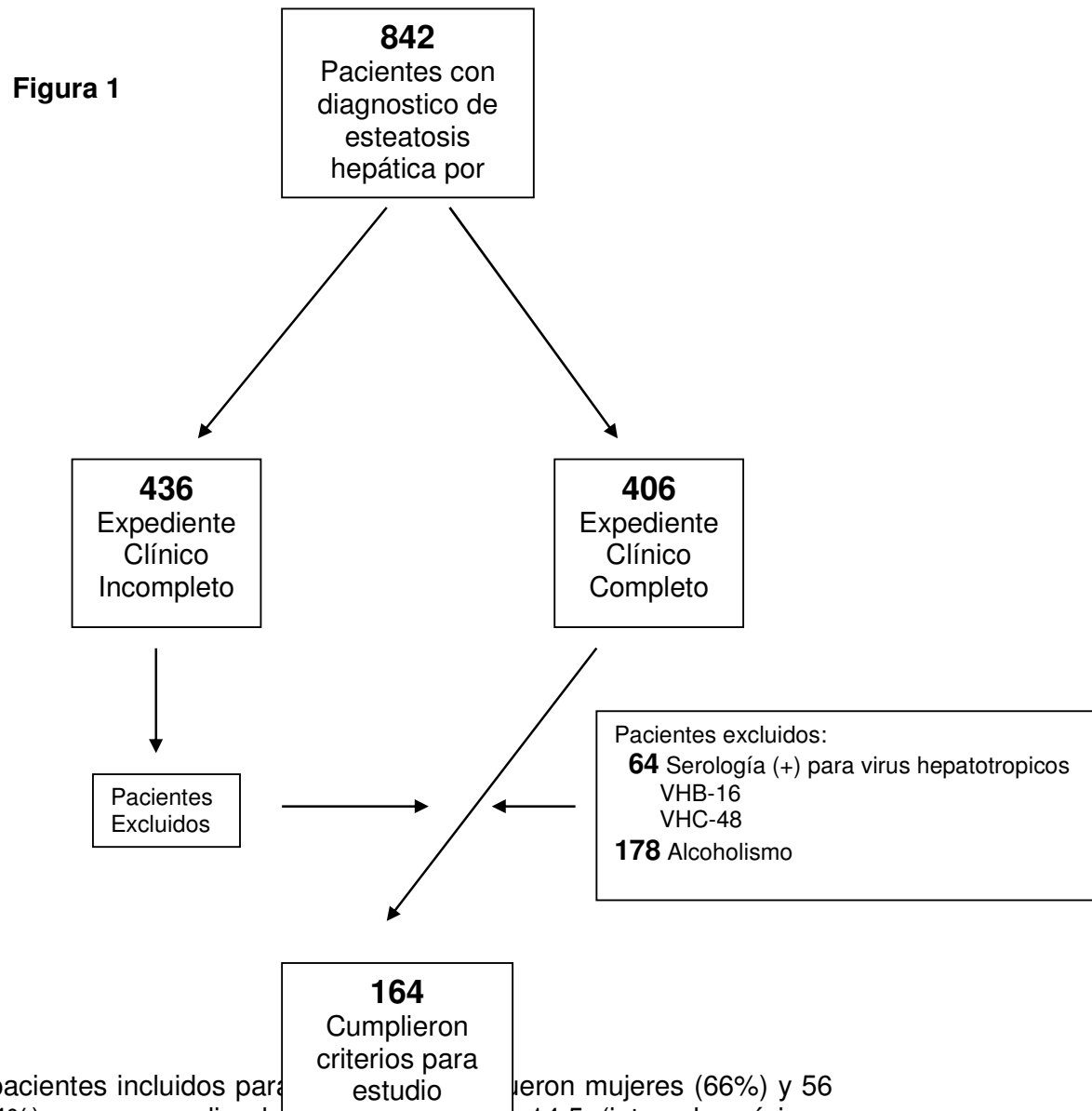
### Recursos financieros

No se requiere presupuesto.

## RESULTADOS:

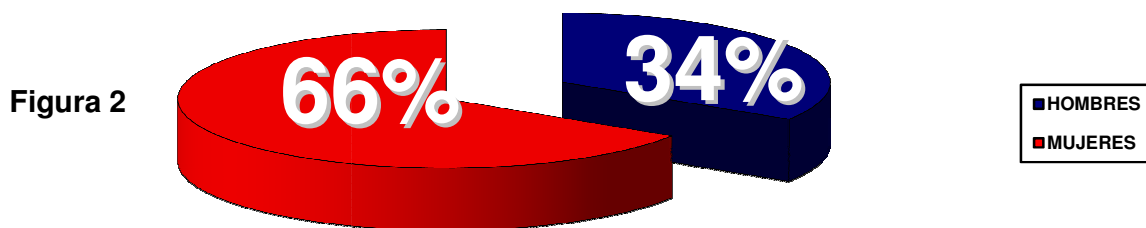
Durante el periodo de estudio que comprendió desde mayo-2001 a agosto-2002 se revisaron un total de 406 expedientes de pacientes con diagnóstico ultrasonográfico de esteatosis hepática en sus diferentes grados. Se determinaron las variables demográficas, antropométricas, enfermedades asociadas, factores externos y los valores de función hepática.

El total de pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática por ultrasonografía fue de 842, se excluyeron 436 por no contar con expediente clínico completo, 64 por tener serología positiva para VHB y/o VHC y 178 antecedentes y marcadores clínicos de uso crónico de alcohol. (**Figura 1**)



De los 164 pacientes incluidos para el estudio, 107 fueron mujeres (66%) y 56 hombres (34%) con promedio de edad de  $56.0 \pm 14.5$  (intervalo mínimo-máximo 18-85 años).

(Figura 2)



No hubo diferencias significativas cuando se compararon las variables demográficas, antropométricas y clínicas entre ambos géneros. (Tabla 5)

**Tabla 5**  
**Comparación entre géneros**

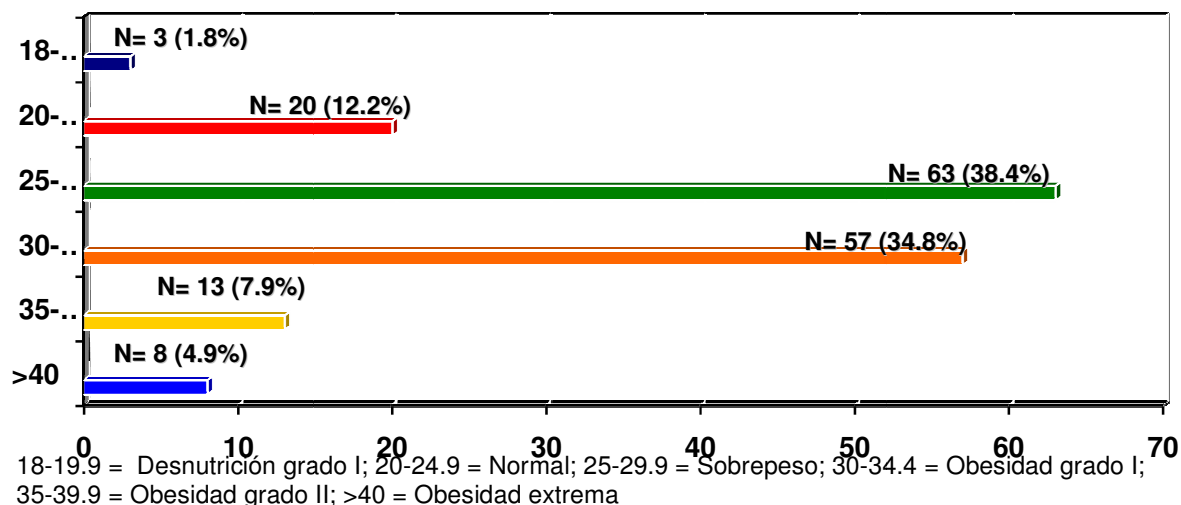
	Mujeres Valor P (N= 108)	Hombres (N= 56)
Edad NS	50.81 ± 13.52	50.77 ± 16.50
IMC NS	29.98 ± 5.90	29.71 ± 4.35
Esteatosis hepática		
NS Grado I	29 (26.9%)	13 (23.2%)
NS Grado II	66 (61.1%)	36 (64.3%)
NS Grado III	13 (12.0%)	7 (12.5%)
DM2 NS	27 (25.0%)	10 (18.2%)
HAS NS	47 (43.5%)	22 (40.0%)
HTG NS	42 (38.9%)	22 (40.0%)

NS= No Significativo; IMC= Índice de Masa Corporal; HAS= Hipertensión Arterial Sistémica; DM2= Diabetes Mellitus tipo 2; HTG= Hipertrigliceridemia.



El índice de masa corporal (IMC) fue de  $29.8 \pm 5.4$  (18.2-49.8). Los diferentes grados de IMC de acuerdo a la organización mundial de la salud (OMS) se agrupan en la siguiente grafica. **(Figura 3)**

**Figura 3. Diferentes grados de IMC en pacientes con hígado graso no alcohólico**



El 87.8% presentaban IMC anormal; 47.6 de los pacientes tenían un IMC >30 y un 86% IMC >25 (sobrepeso como mínimo).

Se realizó análisis entre aquellos pacientes con IMC normal (20-24.9) y aquellos con IMC que registraba sobrepeso o algún grado de obesidad (>25). Se encontró significancia estadística entre estos dos factores para el desarrollo de esteatosis hepática ( $p= 0.001$ ).

Las tres principales enfermedades asociadas a esteatosis hepática fueron la hipertensión arterial sistémica (HAS) con 42.3%, hipertrigliceridemia (HTG) con 39% y Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con 22.7%.

Otras con menor frecuencia fueron la artritis reumatoide, hipercolesterolemia y lupus eritematoso generalizado con 11.0%, 10.4% y 7.9% respectivamente. **(Tabla 6)**

Aquí conviene destacar que tanto en la artritis reumatoide como en el lupus eritematoso generalizado, existe el uso crónico de esteroides y este representar un potencial factor de riesgo para esteatosis hepática. (Como se analizara mas adelante).

**Tabla 6**  
**Enfermedades asociadas con esteatosis hepática**

Hipertensión arterial sistémica	N= 69	42.3%
Hipertrigliceridemia	N= 64	39.0%
Diabetes mellitus tipo 2	N= 37	22.7%
Artritis Reumatoide	N= 18	11.0%
Hipercolesterolemia	N= 17	10.4%
Lupus eritematoso generalizado	N= 13	7.9%
Hipotiroidismo	N= 8	4.9%
Purpura trombocitopenica idiopatica	N= 7	4.3%
Diabetes mellitus tipo 1	N= 2	1.2%
Otras 8 entidades clínicas*	N= 1	0.6%

\*Síndrome de Sjögren; Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; Penfigo; Esclerodermia; Colitis ulcerativa crónica idiopática; Cáncer de próstata; Granulomatosis de Wegener y Poliarteritis nodosa.

Entre los pacientes que tenían HAS, HTG o DM2 no existió ninguna diferencia significativa con respecto a edad, género, IMC y grado de esteatosis por ultrasonido.

Se realizó un análisis de los pacientes con enfermedades combinadas causales principales de esteatosis hepática. **(Tabla 7)**

**Tabla 7**  
**Comparación entre pacientes con HAS, DM2 y/o HTG**

Variable	HAS+HTG	DM2+HTG	HAS+DM2
HAS+DM2+HTG			
No Pacientes (%)	29(17.7%)	15(9.1%)	19(11.6%)
9(5.5%)			
Género			
Mujer N(%)	19(65.5%)	11(73.3%)	13(68.4%)
6(66.7%)			
Hombre N(%)	10(34.5%)	4(26.7%)	16(31.6%)
3(33.3%)			
Edad	53.14±12.24	48.87±10.50	55.74±11.80
52.33±8.20			

IMC  
32.04±5.03

30.03±5.42

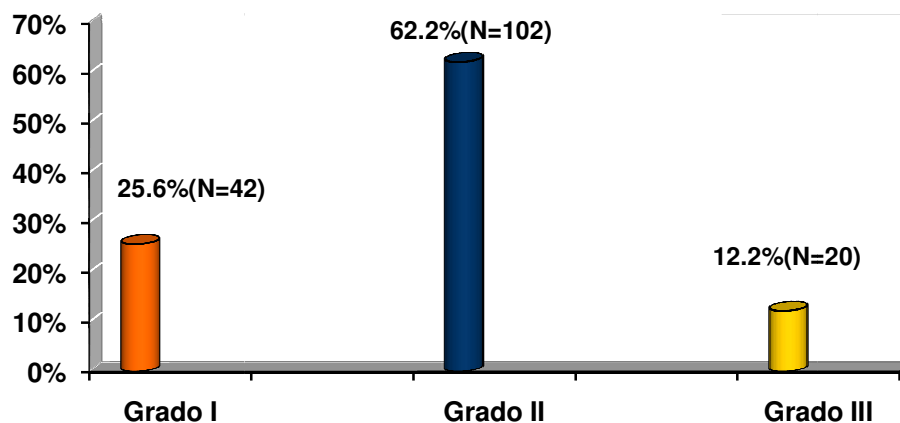
31.23±4.32

31.10±6.53

No hubo diferencias significativas entre los subgrupos de pacientes con las principales enfermedades asociadas a esteatosis hepática (HAS, HTG y DM2) en relación a IMC, edad y género. Sin embargo en los cuatro subgrupos presentaban un IMC anormal con promedio >30 en cada uno de ellos, lo que significaría que el IMC es una variable independiente para la formación de esteatosis hepática.

En relación al grado de esteatosis hepática demostrada por ultrasonido, 42 pacientes (25.6%) presentaron grado I, 102 pacientes (62.2%) grado II y 20 pacientes (12.2%) tuvieron esteatosis hepática grado III. (**Figura 4**)

**Figura 4. Grados ultrasonograficos de esteatosis hepática**



Los hallazgos ultrasonograficos mas comunes fueron litiasis vesicular (27.4%) y hepatomegalia (4.8%).

No hubo diferencias significativas entre el grado de esteatosis hepática y litiasis vesicular; sin embargo hubo tendencia en la presencia de hepatomegalia a mayor grado de esteatosis (Grado I 0%, Grado II 5.9% y Grado III 10.0%)

Los pacientes con esteatosis hepática grado I, 29 eran mujeres, el promedio de edad fue 50.07±14.05 (23-84) y el IMC 28.62±4.37 (18.44-38.84); los pacientes con esteatosis hepática grado II, 66 eran mujeres, el promedio de edad fue 51.47±14.07 (18-85) y el IMC 29.91±5.35 (18.20-46.75) y finalmente los pacientes con esteatosis hepática grado III, 13 fueron mujeres, el promedio de edad fue 48.90±18.21 (18-82) y el IMC 32.41±6.88 (22.37-48.82). (**Tabla 8**)

No se encontró diferencia significativa en edad, género y enfermedades asociadas con respecto al grado de esteatosis hepática por ultrasonido; sin embargo se hizo evidente la tendencia de mayor IMC a mayor grado de infiltración grasa. (**Figura 5**)

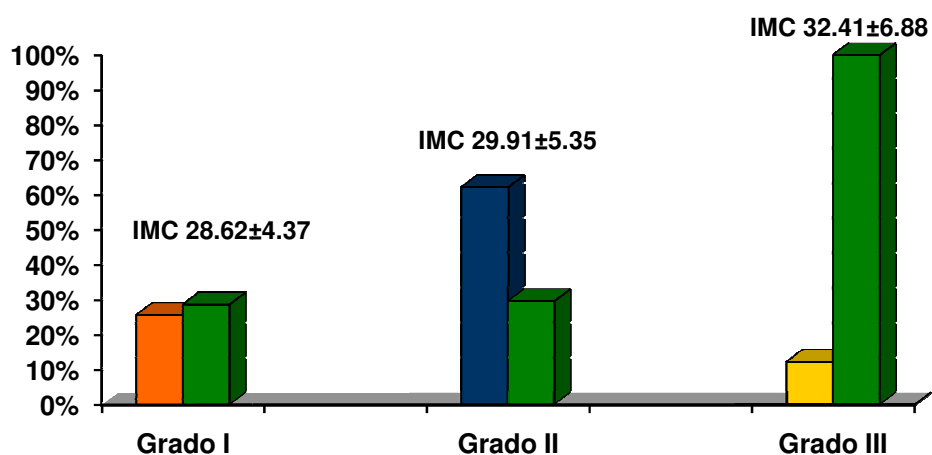
Hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar IMC y los diferentes grados de esteatosis hepática por ultrasonido; Grado I vs Grado II (NS), Grado II vs Grado III (NS) y Grado I vs Grado III (p<0.1).

**Tabla 8**  
**Comparación entre los diferentes grados de esteatosis hepática**

	Grado I (N=42)	Grado II (N=102)	Grado III (N=20)
Mujeres N(%) 13(65%)		29(69%)	66(64.7%)
Hombres N(%) 7(35%)		13(31%)	36(35.3%)
Edad 48.90±18.21		50.07±14.05	51.47±14.07
IMC 32.41±6.88*		28.62±4.37	29.91±5.35
HAS N(%) 11(55%)		20(47.6%)	38(37.6%)
DM2 N(%) 5(25%)		8(19%)	24(23.8%)
HTG N(%) 7(35%)		16(38.1%)	41(40.6%)

\*Tendencia significativa

**Figura 5. Relación entre el IMC y grado de esteatosis hepática**



Se determinaron pruebas de funcionamiento hepático en cada uno de los pacientes y en promedio presentaron ALT 56.60±15.65 (8-245); AST

37.19±25.98 (13-158); Fosfatasa alcalina 224.94±133.97; GGT 47.17±25.58 (10-303 y Bilirrubinas totales 0.68±0.48 (0.09-3.67).

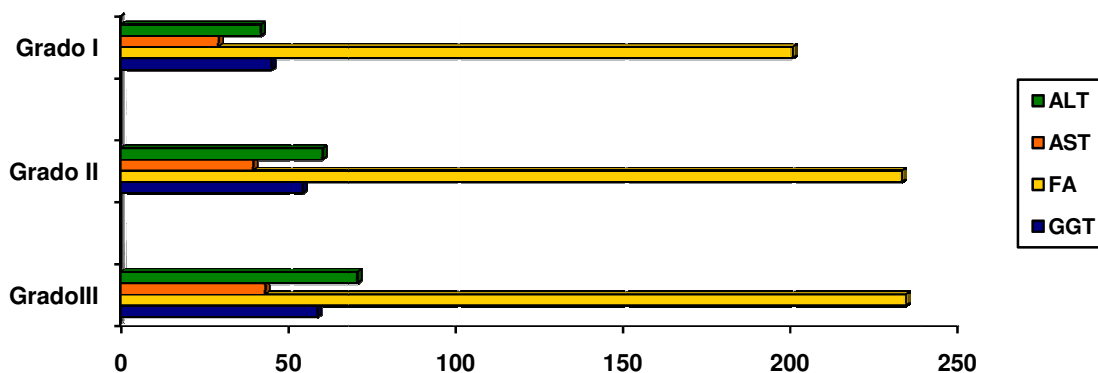
Se realizo la misma determinación para los pacientes con diferentes grados de esteatosis hepática. (Tabla 9) (Figura 6)

**Tabla 9**  
**Pruebas de función hepática en los distintos grados de esteatosis**

Grado III	Grado I	Grado II
ALT 70.60±15.09	41.65±14.76	59.99±13.17
AST 43.05±13.10	29.03±16.52	39.43±17.74
Fosfatasa alcalina 234.50±137.62	200.69±115.82	233.31±140.45
γ-GT 58.59±32.27	44.94±27.25	54.24±25.26
Bilirrubinas totales 0.66±0.26	0.73±0.50	0.66±0.51

ALT= Alanino amino transferasa; AST= Aspartato amino transferasa; γ-GT= Gamma-Glutamil Transferasa.

**Figura 6. Alteraciones en las pruebas de función hepática en los diferentes grados de esteatosis**



Hubo tendencia de mayor alteración de las pruebas de función hepática en relación a mayor grado de esteatosis hepática.

El 81% de los pacientes con esteatosis hepática utilizaban algún tipo de fármaco, el mas encontrado fue prednisona en 38 pacientes (23.2%) con dosis y frecuencia variables. La gran mayoría eran mujeres (78.9%) y esto fue en relación a la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en este genero, situación que conlleva el uso de esteroides. **(Tabla10)**

**Tabla 10**  
**Pacientes con uso de esteroides**

sin uso esteroides 126)	Pacientes con uso de esteroides (N= 38)	Pacientes de (N=
Mujeres N(%) 78(61.9%)		30(78.9%)
Hombres N(%) 48(38.1%)		8(21.1%)
Edad 52.44±14.51		45.37±13.52
IMC 30.40±5.23		28.17±5.70
HAS N(%) 57(45.6%)		12(31.6%)
DM2 N(%) 29(23.2%)		8(21.1%)
HTG N(%) 43(34.4%)		21(55.3%)
Esteatosis Hepatica		
Grado I N(%) 30(23.8%)		12(31.6%)
Grado II N(%) 78(61.9%)		24(63.2%)
Grado III N(%) 18(14.3%)		2(5.3%)
ALT 55.34±15.11		60.59±22.84
AST 37.52±26.81		36.16±23.46

Fosfatasa alcalina 231.38±134.35	204.72±132.58
GGT 45.77±24.52	53.33±18.78
Bilirrubinas totales 0.70±0.43	0.62±0.41

---

Los pacientes con uso de esteroides y enfermedades autoinmunes mas comunes en este estudio fueron: LEG 92.3% (12/13); AR 44.4% (8/18) y PTI 85.7% (7/6).

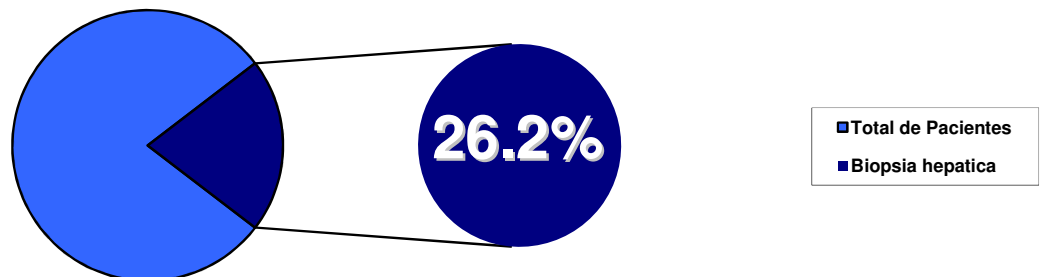
Como se menciona con anterioridad, los pacientes con uso de esteroides fueron en su mayoría mujeres y con enfermedades que requerían el uso de este fármaco.

El IMC fue incluso menor en estos pacientes (28.17 vs 30.40) lo que sugiere que el uso de esteroides es una variable independiente para el desarrollo de esteatosis hepática. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los diferentes grados de esteatosis; lo que sugiere que si bien los esteroides por si solos son un factor para desarrollar hígado graso, la gravedad del mismo no depende exclusivamente de este factor.

No se encontraron diferencias significativas en relación a edad, género y enfermedades relacionadas a esteatosis hepática entre aquellos pacientes con uso de esteroides y aquellos quienes no lo empleaban. Por otra parte, existió similitud en las variables de las pruebas de función hepática.

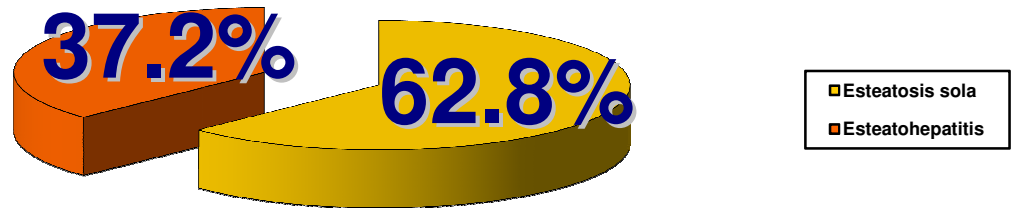
De los 164 pacientes con esteatosis hepática determinada por ultrasonido, 43 (26.2%) tenían biopsia de hígado. **Figura 7**

**Figura 7**



El reporte histopatológico determino esteatosis hepática sola en 27 pacientes (62.8%) y esteatohepatitis en 16 pacientes (37.2%) **Figura 8**

**Figura 8 Pacientes con biopsia hepática ( esteatosis sola y esteatohepatitis)**



En términos generales solo se comprobó esteatohepatitis en el 9.8% de todos los pacientes estudiados.

Comparamos a los pacientes con esteatosis sola y esteatohepatitis para determinar si hubo diferencias en las características demográficas y clínicas.

**Tabla 11**

**Tabla 11  
Comparación entre pacientes con esteatosis sola y esteatohepatitis**

	Esteatosis (N= 27)	sola (N= 16)
Mujeres N(%) 11(68.8%)		19(70.4%)
Hombres N(%) 5(31.2%)		8(29.6%)
Edad 46.00±14.85		52.04±14.98
IMC 31.44±6.78		28.75±5.24
HAS N(%) 7(43.8%)		10(37.0%)
DM2 N(%) 4(25.0%)		5(18.5%)
HTG N(%) 9(56.3%)		9(33.3%)



Uso de esteroides N(%) 1(6.3%)	8(29.6%)
Esteatosis Hepatica	
Grado I N(%) 3(18.8%)	10(37.0%)
Grado II N(%) 8(50.0%)	13(48.1%)
Grado III N(%) 5(31.3%)	4(14.8%)
ALT 102.75±23.41	62.63±15.01
AST 51.94±26.86	41.93±24.83
Fosfatasa alcalina 227.21±114.09	315.88±176.74
GGT 62.77±24.79	51.68±27.20
Bilirrubinas totales 0.64±0.26	0.82±0.61

Los pacientes con esteatohepatitis tuvieron mayor promedio de IMC (31.44 vs 28.75) y mayor porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia (56.3% vs 33.3%) que los pacientes con esteatosis hepática simple.

El grado de esteatosis hepática determinada por ultrasonografía fue significativamente menor (Grado I) para la esteatosis simple y mayor (grado III) para la esteatohepatitis.

Los pacientes con uso de esteroides y biopsia hepática presentaron con más frecuencia esteatosis sola y solamente un paciente tuvo esteatohepatitis, que puede ser reflejo de la actividad antiinflamatoria de los esteroides.

Los valores en las pruebas de función hepática, sobretodo aminotransferasas fueron mas elevadas en los pacientes que presentaron esteatohepatitis.

#### Factores asociados más comunes

Esteatosis hepática	Grado III por USG
Esteatohepatitis	23

Sobrepeso (IMC >25)  
(IMC >30)  
Uso de esteroides  
Hipertrigliceridemia

Obesidad (IMC >30)

Obesidad

---

## DISCUSION:

La enfermedad por hígado graso no alcohólico es una condición reconocida y común asociada a entidades igualmente comunes como la obesidad, DM2, HAS y dislipidemia.

En estudios previos, la obesidad es un factor de riesgo trascendental, tal vez el mas importante, y prevalencia estimada del 30% entre los pacientes con hígado graso no alcohólico; además incrementa el riesgo 4.6 veces en la población con IMC >30. <sup>1</sup>

En este estudio, se revisaron 164 pacientes con hallazgos ultrasonograficos de esteatosis hepática en grados variables y en 43 de estos mismos pacientes se complemento el análisis con biopsia hepática.

Se pudo determinar con base en resultados estadísticos, que el principal factor de riesgo para hígado graso fue sobrepeso, determinado por un IMC >25, y conforme se aumentara el IMC mayor era el grado de esteatosis, incluso fue un factor para el desarrollo de esteatohepatitis corroborado histológicamente. De tal manera que un IMC >30 es un factor de riesgo independiente, y en este estudio el mas importante, para esteatosis hepática y esteatohepatitis.

Estos resultados son comparados con otros estudios en los cuales la obesidad representa un factor asociado a enfermedad por hígado graso no alcohólico.

*Angulo et al*, demostró que la obesidad representado por un IMC >30 es un factor independiente para la progresión a fibrosis en los pacientes con esteatohepatitis.<sup>10</sup>

Otros factores asociados fueron DM2, HAS e hipertrigliceridemia encontrándose en el 22.7%, 42.3% y 39% respectivamente en los pacientes con hígado graso no alcohólico. Estas causas resultaron las tres principales enfermedades asociadas a esteatosis hepática, sin embargo solo la hipertrigliceridemia representó un factor de riesgo importante para el desarrollo de esteatohepatitis. Cada una de estas entidades estuvo asociada a esteatosis hepática, pero ninguna por si sola fue un factor significativo para el desarrollo de la enfermedad. Posiblemente sea un reflejo de la relación causal que existe entre estas enfermedades con la obesidad.

Es conocido que el uso de esteroides interviene desfavorablemente en el metabolismo de las grasas y los carbohidratos, de ahí su importancia en el desarrollo de esteatosis hepática. En nuestro estudio, los pacientes con uso de esteroides desarrollaron esteatosis hepática y junto con el IMC >25, fueron los dos únicos factores independientes para la detección de esteatosis hepática por ultrasonografía. Por otra parte, en la revisión retrospectiva de los pacientes con biopsia hepática y uso de esteroides, existió significancia estadística entre los pacientes con esteatosis hepática simple y esteatohepatitis; en esta última no hubo asociación con el uso de esteroides a diferencia de los pacientes con esteatosis hepática sola. Esto representa que, además de su intervención en el metabolismo de las grasas y los hidratos de carbono, es también un agente con actividad antiinflamatoria.

## **CONCLUSIONES:**

En este estudio se comprobó que en la población del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI existe relación estrecha en aquellos pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico con sobrepeso y obesidad.

Además, el IMC es un marcador que puede establecer diferentes grados de esteatosis hepática e incluso actividad inflamatoria con progresión de la enfermedad.

La ultrasonografía es un método útil y no invasivo para la determinación de esteatosis hepática. No obstante, existen desventajas propias del estudio como el ser operador dependiente y otras exclusivas de la enfermedad, ya que es útil para examinar la infiltración grasa al parénquima hepático pero no para evaluar inflamación, fibrosis y progresión de la enfermedad. Esto fue analizado al comparar el grado de esteatosis determinado por ultrasonido y los niveles en suero de aminotransferasas y demás componentes de las pruebas de función hepática, y se encontró que no había correlación entre estos dos métodos de estudio. Es decir, la ultrasonografía sirve para el diagnóstico único de esteatosis y las pruebas de función hepática para seguimiento y así poder demarcar que pacientes requieren de estudios adicionales.

Así mismo, los pacientes con esteatohepatitis por biopsia tuvieron mayor alteración en las pruebas de función hepática específicamente ALT y fosfatasa alcalina. Esto refleja que los pacientes con elevación de aminotransferasas son los indicados para estudio histopatológico.

Otros factores fuertemente asociados en conjunto fueron la DM2, HAS e hipertrigliceridemia.

El uso de esteroides es un factor independiente para el desarrollo de esteatosis hepática no así para esteatohepatitis por su potente actividad antiinflamatoria.

Retrospectivamente se encontraron factores de riesgo asociados a esteatosis hepática, ahora es importante realizar nuevos estudios prospectivos para determinar si el control de estos factores asociados puede intervenir en la progresión de esta enfermedad.

## **BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-1231
- 2.- Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; 19:221-229
- 3.- Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725
- 4.- Sheth SG, Gordon FD and Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-145
- 5.- James OFW and Day CP. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998;29:495-501
- 6.- Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121:710-723
- 7.- Ludwig J, Viggiano T, McGill D et al. Nonalcoholic steatohepatitis : Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438
- 8.- Younossi ZM, Diehl AM and Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; 35:746-751
- 9.- Mulhall BP, Ong JP and Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1136-1143
- 10.- Angulo P, Keach JC, Batts KP et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362
- 11.- McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:255-262
- 12.- Clark JM, Brancati FL and Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-1657

- 13.- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanden clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-1109
- 14.- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419
- 15.- Marceau P, Biron JC, Hould FS et al. The metabolic syndrome as risk factor for liver disease. *Hepatology* 1997;26:556A
- 16.- Marchesini G, Brizzi M, Morselli-Labate AM et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455
- 17.- Ludwig J, McGill DB and Lindor KD. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:398-403
- 18.- Angulo P and Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl.) S186-S190
- 19.- Day CP and Saksena S. Nonalcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl.) S377-S384
- 20.- Tilg H, Diehl AM et al. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-1475
- 21.- Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM et al. Mitochondrial abnormalities in nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:430-434
- 22.- Saadeh S. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-750
- 23.- Quinn SF, and Gosinck BB. Characteristic sonographic signs of hepatic fatty infiltration. *Radiology* 1985;145:753-755
- 24.- Siegelman ES and Rosen MA. Imaging of hepatic steatosis. *Semin Liver Dis* 2001; 21:71-80