

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO



---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO  
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

" FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON  
HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO "

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL:  
DR. GUSTAVO ADOLFO GARCÍA AVELINO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE:  
GASTROENTEROLOGÍA

ASESOR DE TESIS:  
DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER

NO. REGISTRO DE PROTOCOLO:  
326.2007

2007





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

---

DR. SERGIO BARRAGAN PADILLA  
COORDINADOR DE CAPADESI

---

DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES  
JEFE DE ENSEÑANZA

---

DR. CESAR RUISANCHEZ PEINADO  
JEFE DE INVESTIGACIÓN

---

DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA

---

DRA. MA. ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER  
ASESOR DE TESIS

---

DR. JULIO CÉSAR SOTO CATALAN  
VOCAL DEL COMITÉ  
DE INVESTIGACIÓN

## AGRADECIMIENTOS.

*A mi Padre por ser un gran hombre y un ejemplo a seguir en mi vida cotidiana y profesional.*

*A mi Madre y Hermanas, por su apoyo ,amor y comprensión.*

*A la Dra. García Samper y a la mi Enfermera Elba por su apoyo incondicional y por haberme impulsado en este proyecto hasta haberlo convertido en realidad.*

*A todos los pacientes que han sido como un libro abierto para mi formación académica y humana.*

*Y a todos mis médicos adscritos, amigos y compañeros con los que he compartido esta etapa de formación académica.*

GRACIAS.

*INDICE*

*PAGINA*

<i>RESUMEN.....</i>	<i>6</i>
<i>ABSTRACT.....</i>	<i>8</i>
<i>INTRODUCCION.....</i>	<i>10</i>
<i>MATERIAL Y MÉTODOS.....</i>	<i>60</i>
<i>RESULTADOS.....</i>	<i>62</i>
<i>DISCUSIONES.....</i>	<i>70</i>
<i>CONCLUSIONES.....</i>	<i>71</i>
<i>BIBLIOGRAFIA.....</i>	<i>72</i>

## RESUMEN

ANTECEDENTES: Desde las primeras publicaciones en los años 1980 por Ludwig y cols. Ha habido muchos avances en el conocimiento y la fisiopatología del Hígado Graso No Alcohólico (HGNA).

En los últimos años, el Hígado Graso No Alcohólico en sus tres variantes: Esteatosis Simple, Esteatohepatitis No Alcohólica y Cirrosis esteatohepatítica; esta siendo la enfermedad hepática, que alcanza unos elevados índices de interés, particularmente en los países ricos y, entre ellos, preferentemente en los Estado Unidos de América.

Una elevada proporción de sujetos, por otra parte, aparentemente sanos, puede tener una enfermedad hepática que, en la actualidad, se sabe que puede progresar hacia una cirrosis.

La Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólica y la forma más agresiva de esta, la Esteatohepatitis No Alcohólica son problemas que están llegando a ser tema de interés en la comunidad médica en general, especialmente debido a la creciente frecuencia de Diabetes y Obesidad en la población mundial. Existen fuertes evidencias que vincularían la enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico con el tan conocido Síndrome Metabólico o Síndrome X.

Acompañado de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Hipertrigliceridemia y Obesidad. Al parecer la resistencia a la insulina sería lo que estas enfermedades tendrían en común.

Cabe señalar que en nuestra comunidad, no hay datos precisos sobre esta entidad y aún se clasifica como enfermedad hepática criptogénica, de ahí la importancia de este estudio.

### OBJETIVO(S):

1.-Determinar el factor o los factores de riesgo asociados, en los pacientes con diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico (en sus tres variantes: Hígado Graso(HG), Esteatohepatitis No Alcohólica (NASH) y Cirrosis Esteatohepatítica)-

2.-Determinar en que sexo y edad es más frecuente el diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico.

3.-Determinar cual es el hallazgo clínico más importante(p.e dolor abdominal, hepatomegalia, etc), en el diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico, evaluando clínicamente cada uno los pacientes.

4.-Determinar cual es la alteración en la pruebas de la función hepática, en pacientes con diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico 5.-Determinar el estadio de los criterios de CHILD-PUGH en pacientes con Hígado Graso No Alcohólico

DISEÑO: Estudio, Prospectivo, Descriptivo, Longitudinal y Transversal, que se llevo a cabo en la Consulta Externa de Gastroenterología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE, en el período comprendido de Octubre del 2006 a Octubre del 2007.

MUESTRA: DE 30 Pacientes entre 19 y 90 años, que se seleccionaron en la Consulta Externa de Gastroenterología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE, en el período comprendido de Octubre del 2006 a Octubre del 2007, con diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico, basado en los siguientes criterios clínico, de laboratorio y de gabinete.

Al realizar el diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico, se recolectarán la información, sobre los factores relacionados, edad, sexo, IMC, hallazgo clínico más relevante, alteración de la prueba de función hepática más sobresaliente así como la clasificación de Child-Pugh.

*MEDICIONES Y RESULTADOS: SE realizó el análisis de variables ,las cuales se procesarán con estudios de tendencia central (prevalencia,porcentajes,medias) Encontrando lo siguiente:*

*Los factores de riesgo relacionados ,con Hígado Graso No Alcohólico , más frecuentes , en 30 pacientes diagnosticados ,fuerón en primer lugar la Diabetes Mellitus Tipo 2 (16 pacientes) con una prevalencia del 53% , seguida de la Dislipidemia (13 pacientes) con 43%, Obesidad (12 pacientes) con 40%; de esta el Grado I (7 pacientes) el 58% y el Grado II (5 pacientes) I 42% , no se encontro GIII de obesidad. Le siguió la Diabetes Mellitus Tipo 2 asociada a Obesidad (6 pacientes) con 20% , Hipertensión Arterial Sistemica (5 pacientes) con 17% ,Hipotiroidismo (5 pacientes) con 17% ,Artritis eumatoide (3 pacientes) con 10% ,Diabetes Mellitus Tipo1 (1 paciente) con 3% al igual que la Fibromialgia y el adenocarcinoma de próstata.*

*Las mujeres tuvieron Hígado Graso No Alcohólico en un 87% (26 pacientes comparados con 13% ( 4 pacientes ) en hombres.*

*La edad promedio fue de 52 años ,con una mínima de 30 años y máxima de 78 años. El peso promedio fue de 70 kgs , con un peso mínimo de 50 kgs y un máximo de 105 kgs. La talla promedio fue de 1.63 cms, con una minima de 1.47 c,s y una máxima de 1.70 cms.*

*El IMC promedio fue de 28, con una mínima de 20 y una máxima de 38.La mayoría de los pacientes el 90% (27 pacientes) tuvieron Clasificación Child-Pugh A al momento del diagnóstico y solo el 10% (3 pacientes) tuvieron Chile.Pugh B,y ninguno fue clasificado como C. El hallazgo clínico más frecuentes fuerón el dolor abdominal y la hepatomegalia, considerando el dolor abdominal, como más frecuente en un 63% (19 pacientes) y la hepatomegalia en un 37% (11 pacientes). La Prueba de función hepatica más alterada fue en orden decreciente: la Fosfatasa alcalina en un 67%, la ALT en un 16%, la AST en un 7% y la Bilirrubina Total en un 7%, solo un paciente no presento alteración en las PFH. Dentro de los factores de riesgo relacionados con Hígado Graso NO Alcohólico ,se presentarán como enfermedad unica en un 40%, siendo la Diabetes Mellitus Tipo2 con un 33%, Obesidad 25%, Dislipidemia 25% e Hipotiroidismo en 17%, y con más de una enfermedad un 60%.*



## ABSTRACT:

**ANTECEDENTS:** From first publications in 1980 by Ludwig and cols. There have been many advances in the knowledge and the fisiopatology of Liver Esteatic No Alcohólicc (HGNA).

In the last years, nonAlcoholic the Greasy Liver in its three variants: Simple Esteatosis, nonAlcoholic Esteatohepatitis and esteatohepatitica Cirrhosis; this being the hepática disease, that reaches high indices of interest, particularly in the rich countries and, among them, preferredly in the State United of America.

A high proportion of subjects, on the other hand, apparently healthy, can have a hepática disease that, at the present time, knows that it can progress towards a cirrhosis.

The Disease of nonAlcoholic the Greasy Liver and the most aggressive form of this, the nonAlcoholic Esteatohepatitis are problems that are getting to be subject of interest in the medical community in general, specially due to the increasing frequency of Diabetes and Obesity in the world-wide population. Strong evidences exist that would tie the disease of nonAlcoholic the Greasy Liver with so known Syndrome or Syndrome X Metabolic.

Accompanied by Mellitus Diabetes, Arterial Hypertension, Hipertrigliceridemia and Obesidad. Apparently the resistance to the insulin would be what these diseases would have in common.

It is possible to indicate there that in our community, there are no precise data on this organization and still is classified like criptogenica hepatica disease, of the importance of this study.

### OBJECTIVE (S):

1. - To determine the factor or the associated factors of risk, in the patients with I diagnose of nonAlcoholic Greasy Liver (in its three variants: Greasy liver (HG), nonAlcoholic Esteatohepatitis (NASH) and Esteatohepatitica Cirrhosis) -
2. - To determine in that sex and age he is more frequent I diagnose of nonAlcoholic Greasy Liver.
3. - To determine as is the more important clinical finding (p.e abdominal pain, hepatomegalia, etc), in I diagnose of nonAlcoholic Greasy Liver, evaluating clinically each one the patients.
4. - To determine as is the alteration in it tests of the hepatica function, in patients with I diagnose of nonAlcoholic Greasy Liver
5. - To determine the stage of the criteria of CHILD-PUGH in patients with nonAlcoholic Greasy Liver

**DESIGN:** Study, Descriptive, Longitudinal and Cross-sectional Prospectivo, which I am carried out in External Consulta of Gastroenterology of the Regional Hospital Lic. Adolfo Lopez Mateos ISSSTE, in the included/understood period of October of the 2006 to October of the 2007.

**SAMPLE:** OF 30 Patients between 19 and 90 years, that seleccionarán in Consulta External of Gastroenterology of the Regional Hospital Lic. Adolfo Lopez Mateos ISSSTE, in the period included/understood of October of the 2006 to October of the 2007, with diagnosis of nonAlcoholic Greasy Liver, based on the following criteria clinical, of laboratory and cabinet.

When making I diagnose of nonAlcoholic Greasy Liver, will collect the information, on the related factors, age, sex, IMC, more excellent clinical finding, alteration of the test of hepatica function more substitute as well as the classification of Child-Pugh.

**MEASUREMENTS AND RESULTS:** The analysis of variables was made, which procesarán with studies of central tendency (prevalence, percentage, averages) Being the following thing: The related, with nonAlcoholic Liver Greasy, more frequent factors of risk, in 30 diagnosed patients, fuerón in the first place the Diabetes Mellitus Tipo 2 (16 patients) with a prevalence of 53%, followed of the Dislipidemia (13 patients) with 43%, Obesity (12 patients) with 40%; of this Degree I (7 patients) 58% and Degree II (5 patients) I 42%, not encontro GIII of obesity. It followed the Diabetes to him associated Mellitus Tipo 2 Obesity (6 patients) with 20%, Arterial Hypertension Sistemica (5 patients) with 17%, Hipotiroidismo (5 patients) with 17%, eumatoide Arthritis (3 patients) with 10%, Diabetes Mellitus Tipo1 (1 patient) with 3% like the Fibromialgia and adenocarcinoma of prostate. The women tuvieron nonAlcoholic Greasy Liver in a 87% (26 patients compared with 13% (4 patients) in men.

The age average was of 52 years, with a minim of 30 years and Maxima of 78 years. The weight average was of 70 kgs, with a minimum weight of 50 kgs and a maximum of 105 kgs. The stature average was of 1,63 cms, with a minim of 1,47 cs, s and one 1,70 Maxima cms.

IMC the average was of 28, with a minim of 20 and one Maxima of 38, Most of the patients 90% (27 patients) have Child-Pugh Classification To at the time of the single diagnosis and 10% (3 patients)

have Chile. Pugh B, and no was classified like C. The more frequent clinical finding fueron the abdominal pain and hepatomegalia, considering the abdominal pain, as more frequent in a 63% (19 patients) and hepatomegalia in a 37% (11 patients). The Test of altered hepatic function more was in sequence decrease:

the alkaline Phosphatase in a 67%, the ALT in a 16%, the AST in a 7% and the Total Bilirubin in a 7%, single a patient I do not present/display alteration in the PFH. Within the factors of risk related to nonAlcoholic Greasy Liver, presentaron like unique disease in a 40%, being the Diabetes Mellitus Tipo2 with a 33%, Obesity 25%, Dislipidemia 25% and Hipotiroidismo in 17%, and with more than a disease a 60%.



## INTRODUCCION.

*En los últimos años, la Esteatohepatitis No Alcohólica esta siendo la enfermedad hepática, que alcanza unos elevados índices de interés, particularmente en los países ricos y ,entre ellos, preferentemente en los Estado Unidos de América.*

*Una elevada proporción de sujetos , por otra parte, aparentemente sanos, puede tener una enfermedad hepática que , en la actualidad, se sabe que puede progresar hacia una cirrosis.*

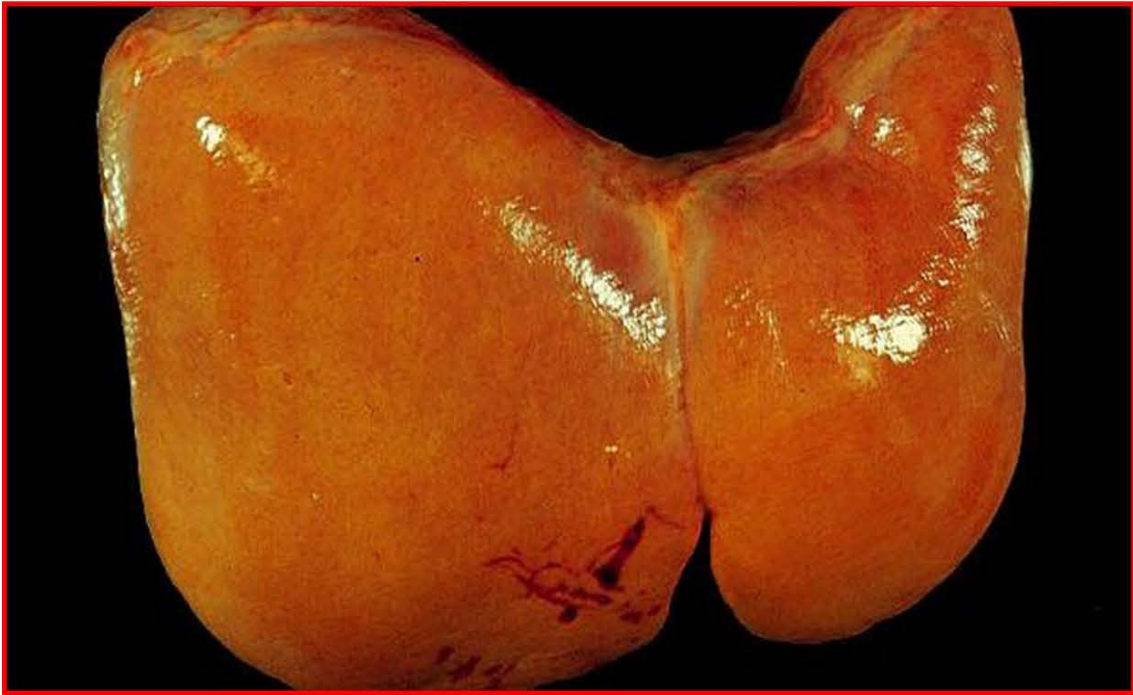
*La Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólica y la forma más agresiva de esta, la Esteatohepatitis No Alcohólica son problemas que están llegando a ser tema de interés en la comunidad médica en general, especialmente debido a la creciente frecuencia de Diabetes y Obesidad en la población mundial. Existen fuertes evidencias que vincularían la enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico con el tan conocido Síndrome Metabólico o Síndrome X.*

*Acompañado de Diabetes Mellitus , Hipertensión Arterial, Hipertrigliceridemia y Obesidad. Al parecer la resistencia a la insulina sería lo que estas enfermedades tendrían en común.*

*Un examen clínico a cada paciente con niveles de aminotransferasemia anormal debería tomar en cuenta al Hígado Graso No Alcohólico y asu espectro, en especial a la persona obesa o diabética. A pesar de la importante evolución en este campo de ideas, actualmente la única forma para diferenciar la Esteatohepatitis No Alcohólica de un simple Hígado Graso No Alcohólico es realizando una biopsia hepática. La prognosis del Hígado Graso No Alcohólico generalmente es benigna, pero en caso que se presente fibrosis , balonamiento de hepatocito, inflamación y cuerpos de Mallory ,existe un riesgo de que se convierta en Cirrosis.*

*Desde las primeras publicaciones en los años 1980 por Ludwig y cols. Ha habdio muchos avances en el conocimiento y la fisiopatología del Hígado Graso No Alcohólico (HGNA).*

*La exclusión fehaciente del consumo de alcohol definido arbitrariamente como menos de 20 grs de tanol al día en mujeres y 40 grs al día en hombres y cambios histológicos prácticamente indistinguibles de los observados en el alcoholismo.*



*Clásicamente descrito en grupos de riesgos tales como diabéticos , hipertriglicéridemicos u obesos , hoy se reconoce que el HGNA puede darse en personas sin factores de riesgo aparentes, por lo cual su espectro clínico es más amplio de lo que se pensaba.*

*El HGNA y su forma más agresiva, la EHNA son entidades que han acaparado el interés de la comunidad médica en general, especialmente por el aumento de la obesidad y la diabetes en la población mundial. Hay evidencia cada vez más sólida que relaciona al HGNA con el denominado Síndrome X o Síndrome Metabólico al punto de aceptar a la esteatosis hepática y su espectro como un elemento más de dicho síndrome junto con la Diabetes, Hipertensión, Hipertriglicéridemia y Obesidad. La resistencia a la insulina parece ser el punto común de convergencia de estas entidades.*

*El espectro de enfermedad hepática que va desde el simple Hígado Graso (esteatosis reversible) a la Esteatohepatitis (en la que se agrega inflamación) que si progresan con el tiempo puee destruir las células y llevar eventualmente a la fibrosis , pues el Hígado responde al daño de sus células formando bandas de tejido cicatrizal e ir paulatinamente perdiendo en estas zona en forma irreversible su capacidad de funcionamiento (necrosis celular o cirrosis).*

*Todas las etapas tienen en común la acumulación de grasa en el Hígado. La grasa está compuesta por triglicéridos que se acumulan en pequeños glóbulos.*

*El Hígado sano regula el metabolismo graso y es ele órgano que más quema la grasa del organismo y la elimina con la bilis.*

*Se piensa que es causado en parte por una alteración en el funcionamiento de la insulina, que lleva a un aumento de sus niveles en sangre y subsiguiente alteración del equilibrio de lípidos.*

*Proceso multifactorial e incluye factores genéticos y ambiental.*

*En una persona con metabolismo normal la insulina es liberada por las células beta del páncreas luego de ingesta de alimentos. Se envían señales a distintas células del organismo para permitir que la glucosa penetre en los tejidos que son insensibles a la misma, como el músculo y el tejido adiposo. Esta señal permite que las células de estos tejidos conviertan la glucosa en la energía necesaria y la almacene como glucogeno en el*

*Hígado para su futura utilización por el organismo, mediante el proceso de oxidación.*

*En una persona con insulina-resistente el mensaje no alcanza para que entre la glucosa a la célula y se necesita mayor liberación de insulina por el páncreas lo que puede llevar a la hiperinsulinemia. Si el páncreas no puede compensar este mayor requerimiento se torna insuficiente y transforma el estado de resistencia insulínica en Diabetes Mellitus tipo 2.*

*Si la insulina no realiza su trabajo la glucosa permanece en el torrente sanguíneo y produce alteraciones y al no hidrolizarse adecuadamente los triglicéridos almacenados, principal constituyente del tejido graso, se elevan los ácidos grasos en la sangre como las células de grasa son más resistentes a la insulina que las musculares, cuando hay mucho tejido graso como en la obesidad más resistencia a la insulina se provoca.*

*Algunas condiciones conocidas están asociadas como la vida sedentaria, la obesidad (abdominal) , el Síndrome de Ovario Poliquístico algunos fármacos como la Rifampicina, Isoniazida, Tamoxifeno, Amiodarona ,Diltiazem, Progesterona, Prednisona, severa pérdida de peso por cirugía bariátrica (para tratamiento de la extrema obesidad) y el stress.*

*Los criterios diagnósticos para el Síndrome de Resistencia a la insulina son:*

- 1.-Sobrepeso-Obesidad : IMC > 25*
- 2.-Hipertrigliceridemia: > 150 mg/dl*
- 3.-Disminución del colesterol HDL < 40 mg/dl(hombres) y < 50 mg/dl mujeres).*
- 4.-Curva de glucemia. Luego de 2 hrs de sobrecarga > 140 mg/dl*
- 5.-Hiperinsulinemia > 60 pmol/dl en ayunas*

# INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES

Insulin resistance is a condition in which the body's cells do not respond properly to insulin, a hormone that allows glucose to enter the cells. This condition is often associated with obesity, particularly abdominal obesity, and is a major risk factor for type 2 diabetes. The condition is characterized by high blood glucose levels and high levels of insulin in the blood. It is often associated with other conditions, such as hypertension, dyslipidemia, and polycystic ovary syndrome (PCOS). The condition is often diagnosed through a blood test called the HbA1c test, which measures the average blood glucose level over the past 2-3 months. The condition is often treated with lifestyle changes, such as diet and exercise, and may also require medication.

### GLUCOSE METABOLISM

The liver and muscle are the primary sites of glucose metabolism. The liver converts glucose into glycogen for storage, while muscle uses glucose for energy. Insulin stimulates these processes.

### PANCREATIC TISSUE

The pancreas contains clusters of cells called islets of Langerhans, which produce and secrete insulin. The islets are composed of different types of cells, including alpha cells (glucagon) and beta cells (insulin).

### ISLET OF LANGERHANS

The islet of Langerhans is a cluster of endocrine cells in the pancreas. It contains several types of cells, including alpha cells (glucagon), beta cells (insulin), and delta cells (somatostatin). The islet is surrounded by exocrine tissue.

### THE ACTION OF INSULIN

Insulin binds to its receptor on the cell surface, activating a signaling pathway that leads to the translocation of GLUT4 glucose transporters to the cell membrane. This allows glucose to enter the cell.

### SYNDROME X

Metabolic Syndrome X is a cluster of conditions that increase the risk of heart disease, stroke, and type 2 diabetes. The conditions include:

- Abdominal obesity
- High blood pressure
- High blood sugar
- High triglyceride levels
- Low HDL cholesterol

### HYPERGLYCEMIA AND HYPERINSULINEMIA

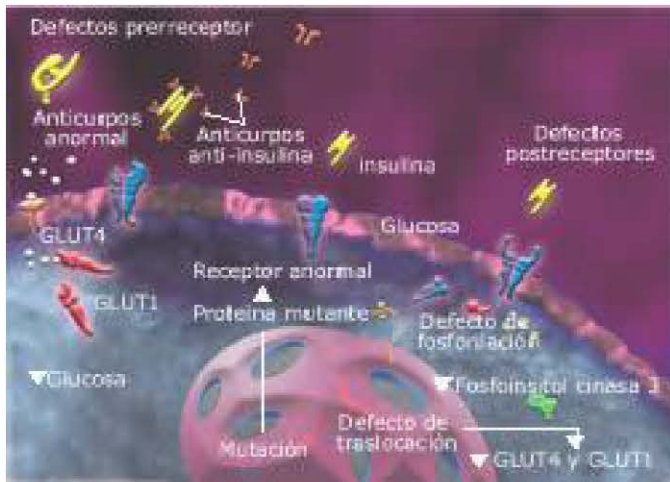
Hyperglycemia (high blood sugar) and hyperinsulinemia (high insulin levels) are common in insulin resistance. High insulin levels can lead to weight gain, particularly in the abdominal area, and can also contribute to the development of type 2 diabetes.

### CELLULAR UPTAKE OF GLUCOSE

Normal glucose uptake is facilitated by GLUT4 transporters. In insulin resistance, the transporters are not properly translocated to the cell membrane, leading to reduced glucose uptake.

This diagram illustrates the metabolic state in insulin resistance. It shows that the liver produces more glucose (gluconeogenesis) and less glycogen, while muscle takes up less glucose. This leads to overall hyperglycemia and hyperinsulinemia.

*El Hígado graso es una de las causas más frecuentes de aumento de las transaminasas que se observan en donantes de sangre sanos. No hay examen de laboratorio que pueda distinguir fehacientemente entre la esteatosis y la esteatohepatitis.*



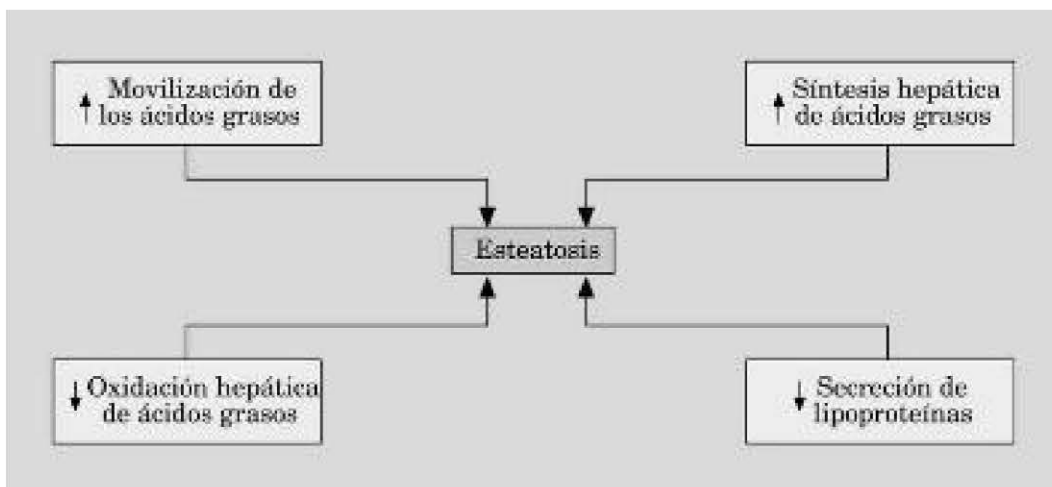
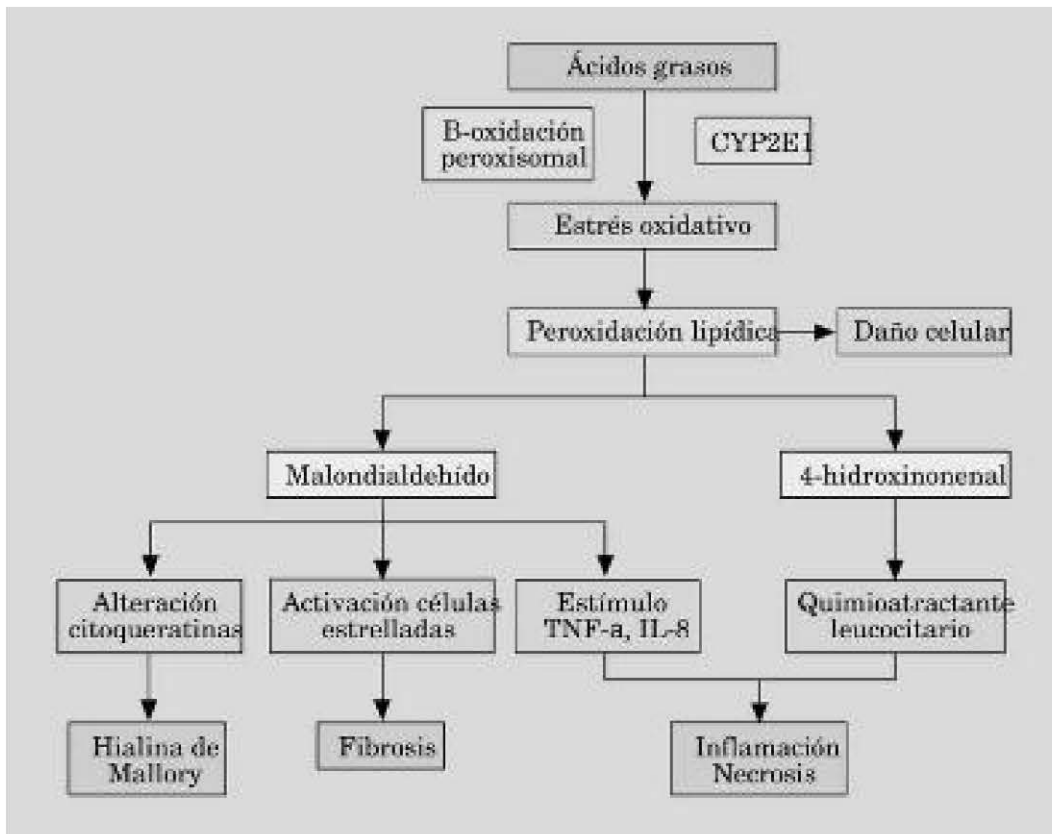
Ocurre esteatosis cuando se altera la regulación del metabolismo de los lípidos. Normalmente los triglicéridos el mayor componente de las grasas, en el Hígado están derivadas de la esterificación de los ácidos grasos que se acumulan dentro de dicho órgano. Su acumulación en el Hígado deriva de 2 mecanismos:

Son transportados al Hígado unidos a la albumina, luego de absorberse en el Intestino o por la lipólisis del tejido hepático o son sintetizados dentro del Hígado. Los ácidos grasos acumulados dentro del Hígado pueden oxidarse dentro de la mitocondria del hepatocito o esterificarse a triglicéridos. Los triglicéridos son entonces secretados como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

La regulación del metabolismo de los lípidos puede alterarse por el aumento de la síntesis de ácidos grasos en el Hígado, por disminución de la oxidación de los ácidos grasos en el Hígado o por disminución de la síntesis o secreción de las VLDL.

El Hígado Graso puede formarse por 4 mecanismos:

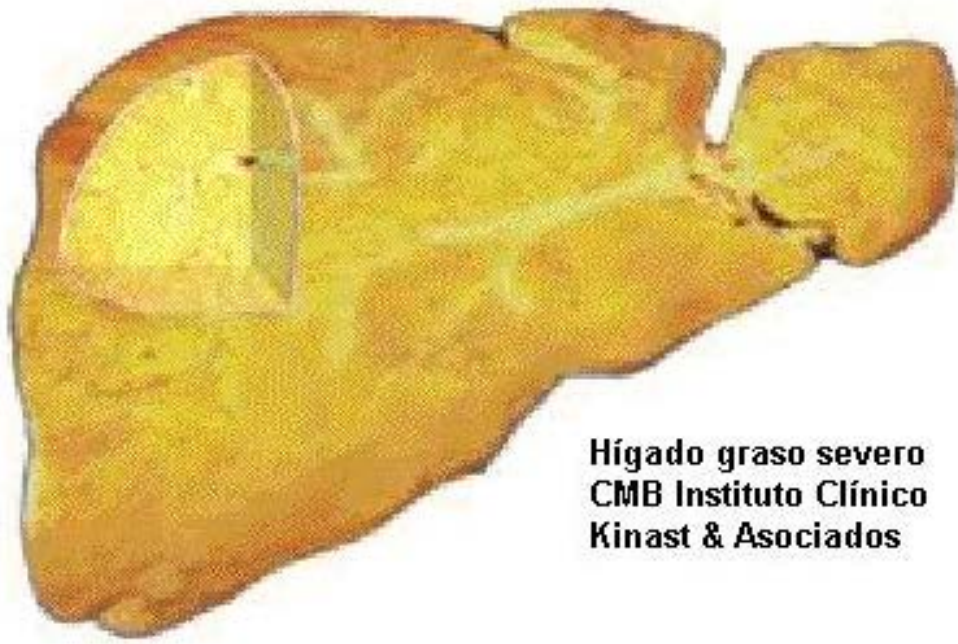
- 1.-Aumento de la cantidad de grasa o de ácidos grasos procedentes de la dieta liberados en el Hígado.
- 2.-Aumento de la síntesis en el hepatocito (mitocondria) de ácidos grasos o disminución de su oxidación.
- 3.-Disminución del transporte de triglicéridos del hepatocito al exterior en forma de lipoproteínas de muy baja densidad.
- 4.-El exceso de carbohidratos liberados en el Hígado que se convierten en ácidos grasos.



Frecuentemente ya sea por un hallazgo casual en un examen físico, por alteración de los valores enzimológicos en una analítica solicitada por muy diversos motivos, el médico se encuentra ante la sospecha de una enfermedad hepática.

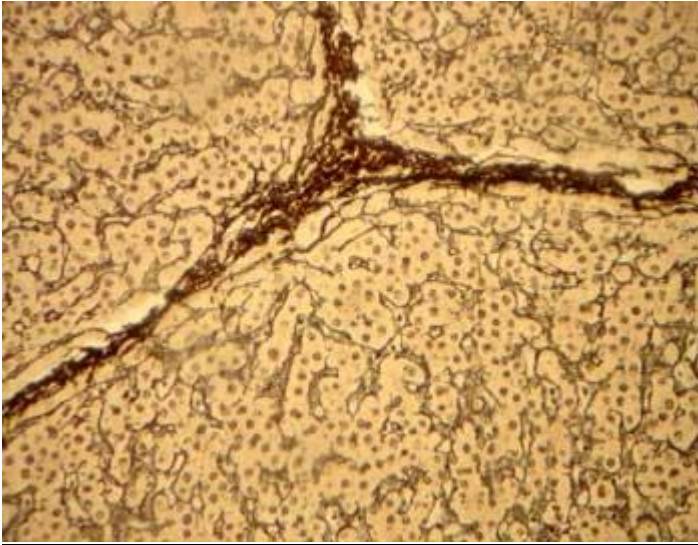
Lesiones similares a la hepatitis alcohólica pueden encontrarse en sujetos en quienes la exposición al alcohol puede ser descartada. A esta lesión Thaler la denominó "Hepatitis Grasa". Años después en 1980, Ludwig y cols la describieron como "esteatohepatitis no alcohólica". Aunque los casos se describieron en pacientes sometidos a derivación yeyunoileal por obesidad patológica, sujetos diabéticos y obesos, posteriormente se han sumado otras situaciones.





**Hígado graso severo  
CMB Instituto Clínico  
Kinast & Asociados**

DEFINICION:



*La Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA) es una enfermedad crónica del Hígado que se presenta en pacientes que no tienen un consumo significativo de alcohol.*

*La Esteatohepatitis No Alcohólica es una enfermedad crónica del Hígado que ocurre en individuos sin consumo significativo de alcohol caracterizada por esteatosis macrovesicular, infiltrado inflamatorio mixto y grados diversos de fibrosis. Puede progresar a Cirrosis Hepática y se ha descrito su evolución a Carcinoma Hepatocelular.*

*La Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA) es una enfermedad crónica del Hígado que ocurre en pacientes que no consumen o tienen ingesta mínima de alcohol, caracterizada por esteatosis macrovesicular, necrosis hepatocelular, infiltrado inflamatorio mixto, grados diversos de fibrosis y cuerpos hialinos de Mallory, en algunos pacientes.*

*La Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA) es una entidad ,clínicomorfologica caracterizada por hallazgos histológicos en el Hígado similares a los observados en la hepatitis alcohólica , pero que afecta a pacientes que no consumen alcohol en cantidades conocidas como causantes de daño hepático, va desde una esteatosis simple, pasando por una esteatohepatitis hasta la fibrosis y cirrosis con grasa.*

*Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA) es una inflamación grasa del Hígado que no es debido a hábito alcohólico. Es una de las causas fundamentales de Cirrosis hepática. Esa incluida en un grupo de enfermedades que en general, se denominan Enfermedad Grasa Hepática No Alcohólica: en las que se incluyen LA ESTEATOSIS, LA ESTEATOHEPATITIS Y LA CIRROSIS ESTEATOHEPATITICA.*

*La causa de esta enfermedad entre otras son: la obesidad, la Diabetes Mellitus y la Hiperlipidemia.*

*El término Hígado Graso se refiere a una enfermedad del Hígado caracterizada, por acumulación de grasa en los hepatocitos. La acumulación de grasa en los hepatocitos puede llevar a inflamación hepática , con la posibilidad de desarrollo de fibrosis y finalmente terminar en un daño hepático crónico(Cirrosis Hepática).*

*El Hígado Graso se conoce de varias maneras:*

*1.-HIGADO GRASO: Término general. Cuando no es a causa del consumo de alcohol., se*

conoce como Hígado Graso No Alcohólico. (NAFLD Non Alcoholic Fatty Liver Disease).

2.-ESTEATOSIS HEPATICA: Acumulación de grasa en el Hígado ("sinónimo de Hígado Graso")

3.-ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA: Cuando la acumulación de grasa en el Hígado va acompañada además de un fenómeno inflamatorio (NASH " Non Alcoholic Steatohepatitis").

4.-ESTEATOHEPATITIS METABOLICA: recientemente se ha propuesto llamar a esta enfermedad esteatohepatitis metabólica (" MESH Metabolic Steatohepatitis").

La Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA) puede ser definida como una lesión hepática similar a la producida por el alcohol en individuos que consumen dosis menores a 200 grs/semana).

FACTORES DE RIESGO:

Los factores de riesgo relacionados con la existencia de *Esteatohepatitis No Alcohólica* se relacionarán con la edad, IMC, Hipertrigliceridemia y la Diabetes Mellitus.

Asociada al sexo femenino , obesidad, Diabetes Mellitus e Hiperlipidemia.

Ocurre principalmente en pacientes con obesidad, Diabetes Mellitus e Hiperlipidemia y se considera actualmente como una manifestación del Síndrome Metabólico con resistencia a la insulina.

Los pacientes afectados son obesos o tienen sobrepeso, Diabetes Mellitus u otro factor que ejerce algún tipo de presión sobre el Hígado y desencadena el desarrollo de esteatosis , esteatohepatitis , fibrosis y cirrosis.

La etiología y mecanismos que intervienen en la aparición de la enfermedad no son bien conocidos ,pero se reconocen una serie de condiciones asociadas (factores de riesgo) que favorecen la aparición de las lesiones de EHNA, por mecanismos aún no totalmente aclarados.

Condiciones asociadas de EHNA:

1.-FACTORES NUTRICIONALES /METABOLICOS:

\*Obesidad.

\*Diabetes Mellitus Tipo2 e Hiperglucemia

\*Hiperlipidemia

\*Pérdida de peso acelerada.

\*Ayuno

\*NPT

\*Glucosa intravenosa a la semana previa a la muerte.

<b>Acquired conditions</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Obesity</li><li>• Diabetes mellitus</li><li>• Hyperlipidemia</li><li>• Rapid weight loss</li><li>• Total parenteral nutrition</li></ul>	<b>Other conditions</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Drugs (see table 4)</li><li>• Small bowel diverticulum with bacterial overgrowth</li></ul>
<b>Surgical procedures</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Extensive small bowel resection</li><li>• Jejunioileal bypass</li><li>• Gastropexy for weight reduction</li></ul>	

**Table 3:**  
Risk factors for NASH

2.-FACTORES GASTROINTESTINALES:

- \*Bypass yeyunoileal o yeyunocolico
- \*Resección extensa de I. Delgado.
- \*Gastroplastia para obesidad mórbida.
- \*Derivación biliopancreatica
- \*Diverticulosis extensa de I. Delgado.

3.-FARMACOS:

- \*Amiodarona ,maleato de perhexelina y 4'4 dietilaminoetoxihexestrol
- \*estrógenos sinteticos.
- \*Tamoxifeno
- \*Bloqueadores de los canales de calcio (nifedipino).
- \*Corticoesteroides
- \*Acido acetilsalisilico
- \*Acido Valproico
- \*Acido-2-arylpropionicos (Pirprofeno , naproxeno, ibuprofeno y ketoprofeno).
- \*Antidepresivos (aminopeptina y tianetina)
- \*Tetraciclina
- \*Agentes antiviricos (zidovudina, zalcitabina y didanosina).

• Amiodarone	Severe NASH, high mortality
• Nifedipine	Individual cases
• Diltiazem	Individual cases
• Tamoxifen	Dependent on obesity and hypertriglyceridemia
• Estrogens	Individual cases
• Glucocorticoids	Individual cases
• Methotrexate	If risk factor for fibrosis present: Alcohol, obesity, diabetes mellitus, advanced age

**Table 5:**  
Drugs implicated in the development of NASH

4.-MISCELANEAS:

- \*Lipodistrofia de miembros inferiores.
- \*Enfermedad de Weber-Christian
- \*Abeta e hipobetalipoproteinemia
- \*Enfermedad de Wilson
- \*Síndrome de Reye
- \*Hígado Graso del Embarazo.
- \*Síndrome del aceite tóxico.

• Wilson's disease
• Tyrosinemia
• Hypobetalipoproteinemia
• Abetalipoproteinemia
• Lipodystrophy
• Weber-Christian disease
• HIV infection
• Environmental toxins
<b>Table 4:</b> Rare conditions associated with NASH (metabolic, genetic, inflammatory)

5.-IDIOPATICA.

Entre ellos figuran con mayor frecuencia el sexo femenino (65-83%), la obesidad (69-100%), la Diabetes Mellitus Tipo 2 (36-75%) y la Hiperlipidemia (20-81%). La coincidencia de más de un factor de riesgo parece tener un efecto acumulativo aumentando la gravedad de la EHNA, hecho especialmente frecuente en el caso de la Diabetes y la Obesidad. Aunque clásicamente se ha considerado una enfermedad de mujeres de mediana edad, obesas y diabéticas, en las series más recientes se ha observado un nuevo perfil de la EHNA: el diagnóstico se realiza a una edad más temprana, la frecuencia en varones es mayor (53%), y la mayoría de los pacientes no son diabéticos ni obesos. Es más hasta en el 40% de los casos no se identifica ningún factor predisponente conocido para la EHNA.

Factores de etiologicos y de riesgo:

NUTRICIONALES:

\*Mal nutrición calórico-proteica

\*Descenso rápido de peso.

\*Anastomosis yeyuno ileal.

DROGAS:

\*Glucocorticoides

\*Estrógenos

\*Acido acetilsalisilico

\*Bloqueadores de canales de calcio

\*Tamoxifeno

\*Amiodarona

\*Tetraciclinas

\*Metotrexate

\*Acido valproico

\*Cocaína

\*Agentes antivirales.

METABOLICOS:

\*Lipodistrofias

\*Enfermedad de Christian-Weber (paniculitis no supurativa)

\*Enfermedad de Colman

\*Dislipidemias

\*Esteatosis gravidica

\*Diabetes Mellitus Tipo 2

MISCELANEAS:

- \*Colitis ulcerosa
- \*Infección por VIH
- \*Sustancias hepatotóxicas (fosforo, hongos, solventes orgánicos)
- \*Síndrome de Reye
- \*Bulimia.

*En la anastomosis yeyuno-ileal es frecuente que aparezcan alteraciones en la función hepática y en algunos casos se puede comprobar EHNA e incluso causan la muerte. A pesar de que el pronóstico puede ser más grave, existen casos de regresión espontánea coincidiendo con una pérdida de peso más lenta.*

*Factores de riesgo principales: Obesidad, Diabetes Mellitus Tipo2, Hipercolesterolemia, Hiperlipidemia y sexo femenino.*

*En la descripción original de Thaler figuraba la Obesidad, Diabetes Mellitus Tipo 2, la Hiperlipoproteinemia tipo IV y la Hipertensión arterial como características clínicas de enfermos con EHNA y mencionaba su posible evolución hacia la Cirrosis Hepática- En este grupo de pacientes existía Diabetes Mellitus en 48%, Hipertrigliceridemia en 40%, Hiperuricemia en 50%, Hipertensión Arterial en 33% y Obesidad, Diabetes, Hiperuricemia e Hipertrigliceridemia en 20%.*

**Tabla I. Factores asociados a HGNA**

---

**Factores asociados primordiales**

---

Obesidad  
Diabetes mellitus  
Hiperlipidemia  
Sexo femenino, edad avanzada  
Rápida pérdida de peso  
Resistencia a la insulina  
Alteración de los depósitos de hierro

---

**Entidades etiológicamente asociados con HGNA**

---

*Técnicas quirúrgicas relacionadas con la obesidad:*

Bypass yeyuno-ileal, bypass yeyuno-cólico, gastroplastia, derivación bilio-pancreática

Otras técnicas quirúrgicas con rápida pérdida de peso como la resección intestinal masiva

*Trastornos alimentarios y otras anomalías de la nutrición:*

Anorexia, ayuno, bulimia  
Nutrición parenteral total  
Enfermedad celiaca  
Diverticulosis yeyunal y otros sobrecrecimientos bacterianos

*Hepatopatías inducidas por fármacos:*

Amiodarona  
Maleato de perhexilina  
Bloqueadores de los canales del calcio  
Glucocorticoides a altas dosis  
Estrógenos sintéticos, tamoxifeno  
Cloroquina  
Síndrome del aceite tóxico  
Toxicidad por dimetilformamida

*Enfermedades metabólicas:*

Enfermedad de Wilson, hepatopatías de la infancia relacionadas con el cobre  
Glucogenosis tipo 1  
Abetalipoproteinemia

*Síndromes de severa resistencia a la insulina:*

Lipodistrofia (general, parcial)  
Mutaciones de receptores de insulina

---



EPIDEMIOLOGIA:

La prevalencia de Esteatohepatitis en la población adulta fue de 23.5%.

Más común en los varones que en las mujeres.

Tendencia fue más pronunciada en los sujetos menores de 30 años.

Los sujetos de raza negra tuvieron una mayor prevalencia que los blancos.

Contra lo que cabe de esperar ,como una enfermedad de mujeres blancas de mediana edad , las alteraciones hepaticas se observaron en todos los grupos de edad y sexo.

Asociada al sexo femenino ,obesidad, Diabetes Mellitus e Hiperlipidemia.

- Age > 50 years
- BMI > 30.0
- Type 2 diabetes
- Triglycerides > 1.7 mmol/l
- AST:ALT < 1
- High blood pressure
- Increased C-peptide concentrations

P. Angulo, 2003

**Table 13:**

Risk factors for fibrosis or cirrhosis in patients with NASH

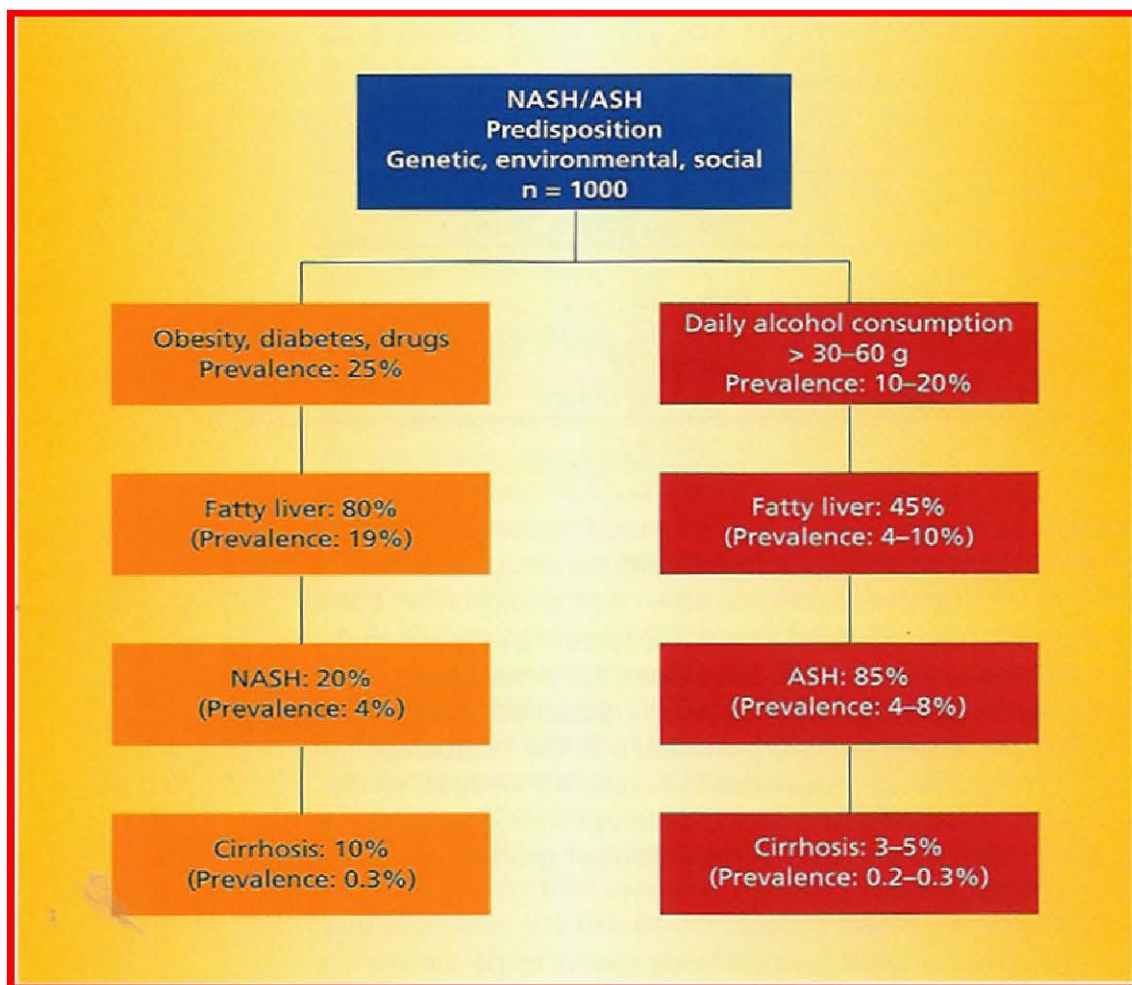
En la población en general es e 3% , si bien las tasas se incrementan en ciertas poblaciones como en la Obesidad y Diabetes Mellitus.

Se propone la ingesta de < 40 grs de alcohol a la semana , como límite para definirla como no alcoholica y se debe tener un estudio negativo de virus B,C y otras enfermedades.

La prevalencia de HGNA puede llegar hasta 74% en obesos, siendo 46 veces más frecuente en ellas, definidos como personas con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>. Un 19% de los obesos presenta EHNA. Incluso en pacientes con IMC normal pero con patrón de obesidad central , se describe una mayor incidencia de HGNA. En los EUA en el año 2000 s estima que en ese país existen más de 30 millones de obesos con HGNA y 86 millones de ellos tendrían EHNA.

HGNA, operacionalmente definido como la elevación de aminotransferasas en ausencia de Hepatitis Viral B,C, consumo de alcohol y estudios de ferritina y saturación de transferrina normales.

El HGNA fue siempre mayor en hombres que en mujeres. Las mujeres posmenopausicas mostraban mayor incidencia de HGNA que las premenopausicas , así como también las mujeres que recibían terapia de reemplazo hormonal tenía significativamente menor incidencia de HGNA que las que no larecibían,sugiriendose un rol protector de los estrógenos para HGNA.



La Diabetes Mellitus Tipo2 afecta alrededor del 8% de la población norteamericana y se calcula que alrededor del 50% de estos tienen esteatosis hepática. Cuando los pacientes tienen coexistencia de Diabetes Mellitus y Obesidad el riesgo de HGNA aumenta considerablemente.

El 100% en un estudio tenía algún grado de esteatosis, el 50% EHNA y el 19% tenía Cirrosis histológicamente documentada.

La hiperlipidemia en especial, la Hipertrigliceridemia es un hallazgo frecuente en pacientes con HGNA.

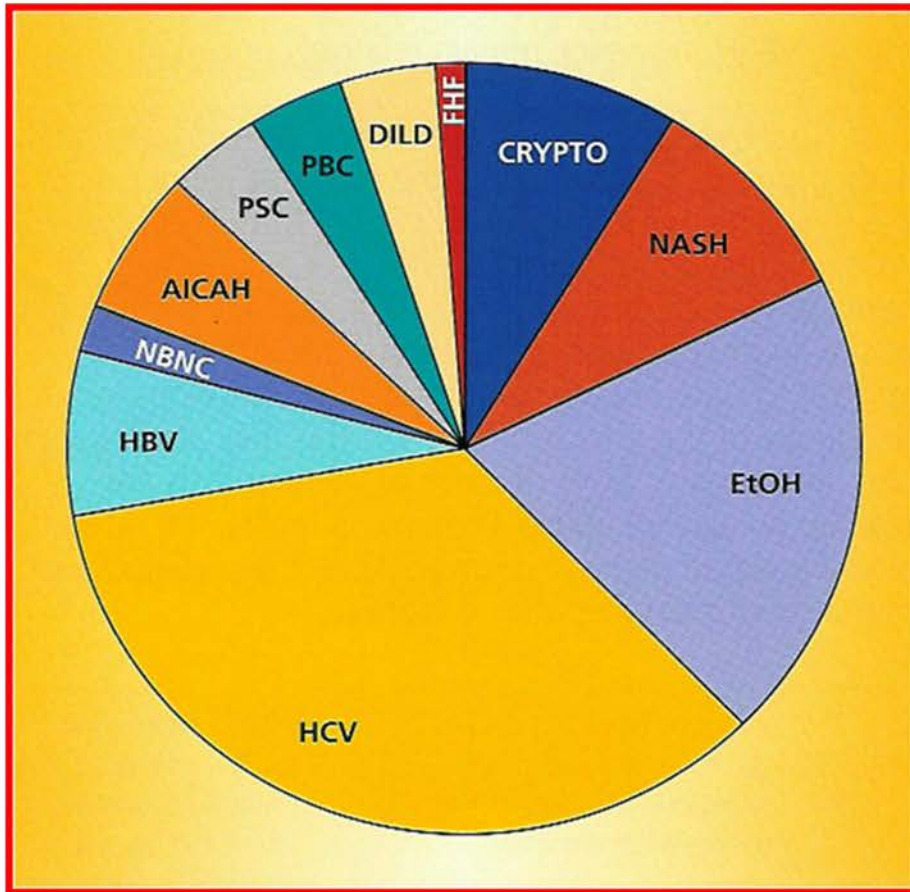
Los pacientes con niveles de triglicéridos > 200 mg/dl tenían tres veces más riesgo de tener HGNA que aquellos con niveles normales, ajustando para edad, Diabetes Mellitus e IMC.

Los niveles de colesterol HDL < 35 mg/dl se asociaron a un riesgo de HGNA del doble que los que tuvieron niveles normales.

Constituye probablemente la tercera causa de enfermedad hepática, tras la hepatopatía alcohólica y el virus de la hepatitis C y por su estrecha asociación con la obesidad y la alta prevalencia de esta, hay autores que consideran a la EHNA como la causa más frecuente de hepatopatía en la sociedad americana. La prevalencia e incidencia de la EHNA son difíciles de determinar, estimándose en 5.1 /100 000 habitantes la prevalencia y en aproximadamente 1 /100 000 habitantes/año su incidencia. SE encuentra en el 1.2-9% de las biopsias hepáticas, con una proporción de 1:10-15 con respecto a la hepatitis alcohólica.

3-100% en sujetos diabéticos, 10-85% en dislipidemias.

El patrón de distribución no es constante si bien la más frecuente es que se distribuya de forma difusa o que se disponga en la porción perivenular también se encuentra comprometiendo grandes variables de parénquima.



Silverman y cols. Refieren la presencia de esteatohepatitis en el 36% de los casos, fibrosis perivenar en el 23%, fibrosis sinusoidal en el 23%, puentes fibrosos en el 19% y cirrosis en el 4%. Se encuentra también descripciones de historia familiar e EHNA y Cirrosis Criptogenica.

Ya en la descripción original de Thaler figuraba la obesidad moderada, la Diabetes Mellitus Tipo 2, la Hiperlipoproteinemia Tipo IV y la Hipertensión Arterial como características clínicas de enfermos con EHNA y mencionaba su posible evolución hacia la Cirrosis Hepática. En este grupo de pacientes existía Diabetes Mellitus Tipo 2 en el 48% de los casos, Hipertrigliceridemia 40%, Hiperuricemia en el 50%, Hipertensión arterial en el 33% y coincidencia de obesidad, Diabetes Mellitus Tipo 2, hiperuricemia e hipertrigliceridemia en un 20%. La prevalencia real de EHNA no está bien establecida, es desconocida en la mayoría de los países, sin embargo existen publicaciones con estimaciones variables.

16.4 millones de personas en EUA serían portadoras de esta entidad solo provenientes de Diabetes Mellitus Tipo 2 y Obesidad. Se ha descrito en sujetos que recibieron tratamiento con fármacos tales como maleato e Perhexina, amiodarona, espironolactona, glucocorticoides, estrógenos, 4'4 dietilaminoetoxiestrol, metotrexato, naproxeno y oxacilina.

**Table I. Clinical features of MS in patients with NASH.**

	Prevalence n (%)
<b>Obesity</b>	
Overweight (BMI 25.0-29.9 kg/m <sup>2</sup> )	2 (7.7%)
Obese (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	24 (92.3%)
Central obesity (waist circumference > 102 cm for men or 88 cm for women)	16 (61.5%)
<b>Glucose regulation</b>	
Impaired fasting glucose (110-125 mg/dL)	4 (15.4%)
Impaired OGTT (postload glucose 140-200 mg/dL)	4 (15.4%)
Increased fasting insulin (> 100 pmol/L)	7 (26.9%)
HOMA > 3	8 (30.8%)
<b>Dyslipidemia</b>	
HDL (< 40 mg/dL for men or 50 mg/dL for women)	6 (23.1%)
TG (> 150 md/dL)	12 (46.2%)
Hypertension (≥ 130/85 mmHg)	6 (23.1%)

La prevalencia del Hígado Graso oscila entre el 15% al 39% ,mientras que la prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica es del 2%. Un 10% de los casos de Hígado graso no alcohólico presentan signos histológicos de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y uno de cada tres casos de NASH progresan a la cirrosis.

La afección es más evidente en la cuarta o quinta década de la vida , en ambos sexos.

HISTORIA NATURAL:

Se sabe que existen diferentes estadios en la progresión de la esteatosis , desde la esteatosis simple hasta la cirrosis.

Los individuos que tiene esteatosis simple y no EHNA tiene generalmente buen pronostico y poca progresión a cirrosis.

Muchos pacientes con cirrosis criptogenica tiene factores de riesgo para EHNA en etapas anteriores que progresarán en forma silente a cirrosis.

- Age > 50 years
- BMI > 30.0
- Type 2 diabetes
- Triglycerides > 1.7 mmol/l
- AST:ALT < 1
- High blood pressure
- Increased C-peptide concentrations

P. Angulo, 2003

**Table 13:**

Risk factors for fibrosis or cirrhosis in patients with NASH

Poonawa y cols compararon a un grupo de pacientes con cirrosis criptogenica con otros cirroticos de causas desconocidas diversas. Encontraron con prevalencia de obesidad del 47% vs 24.4% en los controles ,una prevalencia de Diabetes Mellitus del 47% vs 22% en los controles y la presencia simultanea de obesidad más Diabetes Mellitus en 23% vs 5% e los controles.

Raitzu y cols , la mortalidad de los pacientes cirroticos obesos a los 30 meses fue significativamente mayor que la de los pacientes con hepatitis C, detectandose ademas Carcinoma Hepatocelular en 8 de los 27 pacientes (27%) .

Bugianesi y cols. Los autores encontraron que la prevalencia de obesidad ,hipertrigliceridemia > 200 mg/dl y de Diabetes Mellitus era significativamente mayor en los cirroticos criptogenicos.

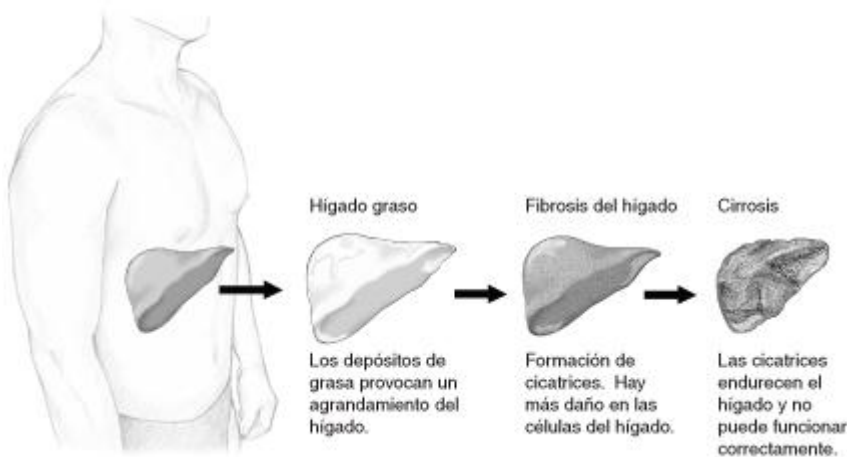
En síntesis el HGNA es una entidad que en estadios de esteatosis sin inflamación o fibrosis parece tener una evolución favorable , pero al haber EHNA establecida , un porcentaje significativo puede progresar a cirrosis.

Una vez ocurrida la cirrosis hepatica los pacientes tiene todas las complicaciones y mortalidad de pacientes con cirrosis por otras etiologias ,incluyendo al Carcinoma Hepatocelular. El curso clinico suele ser silente y lleva a la detección tardía de dicha neoplasia.

• Unknown	
• NASH is a benign disease	
• Histologic stability (1–9 years):	53%
Improvement:	4%
Fibrosis/cirrhosis:	10–43%
• Death due to hepatic disease:	10–12%
• Liver failure:	2–3%
• Hepatocellular carcinoma:	has been described

**Table 12:**  
Natural course of NASH

El pronóstico del Hígado Graso Simple es generalmente bueno, mientras que si existe fibrosis, hinchamiento de hepatocitos, inflamación y presencia de cuerpos de Mallory, hay riesgo de progresión hacia la cirrosis hepática. La histología de la EHNA es indistinguible de la hepatitis alcohólica, aunque el curso clínico es por lo general más benigno que el de esta última. Pese a este curso clínico lento y larvado, un importante número de pacientes presentan complicaciones de la cirrosis, que incluyen al Carcinoma Hepatocelular y muchos pacientes requieren trasplante hepático.

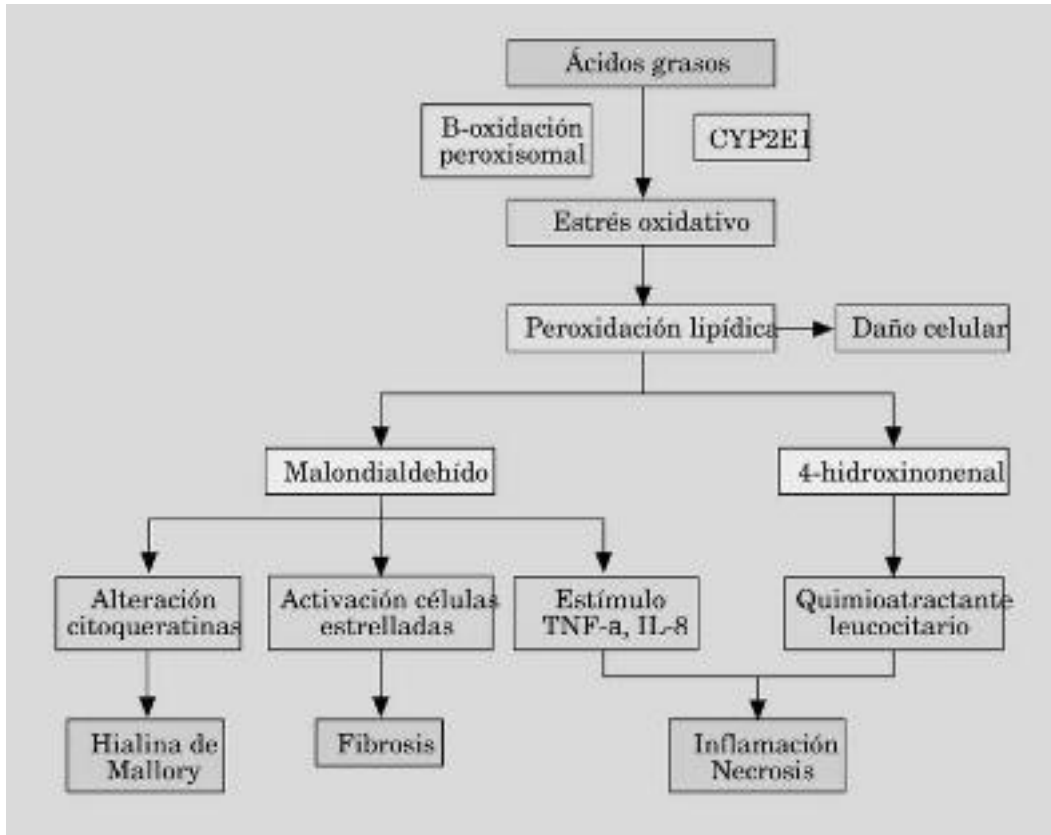


La historia natural:

28% tuvieron progresión de daño hepático, 59% no han tenido cambios esenciales y 13% han mejorado o resuelto la injuria hepática.

Pacientes con EHNA tuvieron un curso relativamente benigno mientras en otros casos la enfermedad progresó a cirrosis hepática.

PATOGENIA:



Patogenia multifactorial.

Diversos factores como: la resistencia a la insulina ,glucosilación de proteínas ,estres oxidativo y otros.

La importante función endocrina del tejido adiposo es enfatizada por consecuencias metabólicas adversas tanto de un exceso de tejido adiposo como su deficiencia.

El exceso de tejido adiposo , particularmente del comportamiento visceral ,es asociado con resistencia a la insulina , hipertrigliceridemia , dislipidemia , hipertensión y estados protromboticos y proinflamatorios.

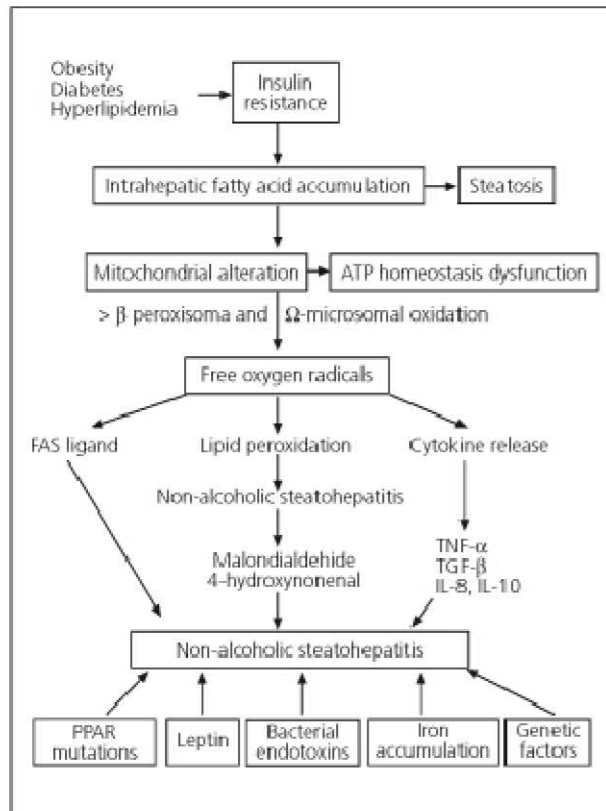
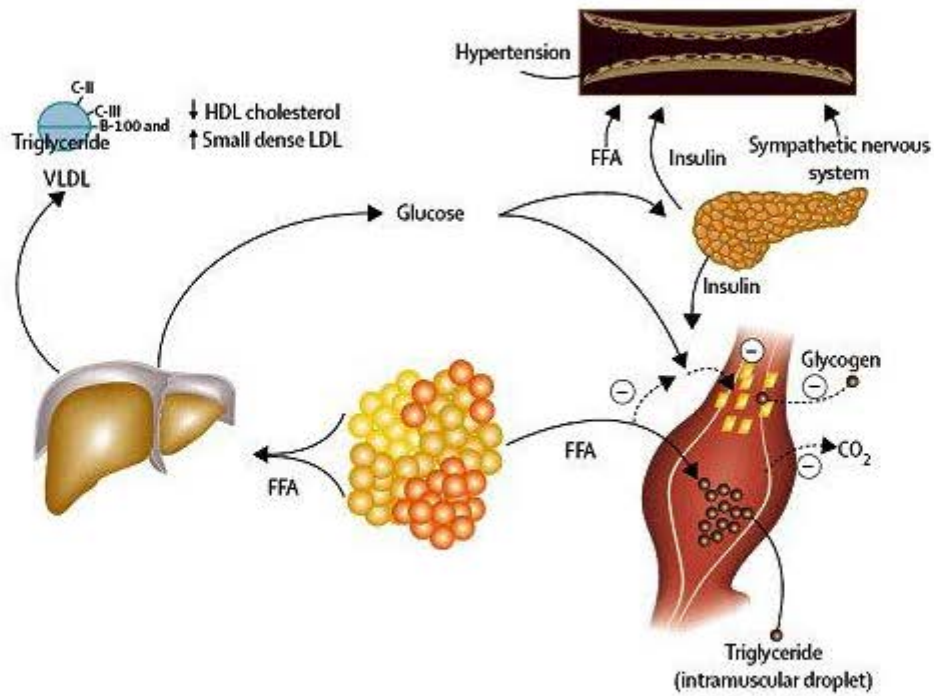


Fig. 2.- Pathogenesis of NASH (Abbreviations: see text).  
 Patogénia de la EHNA (Abreviaturas: ver texto).

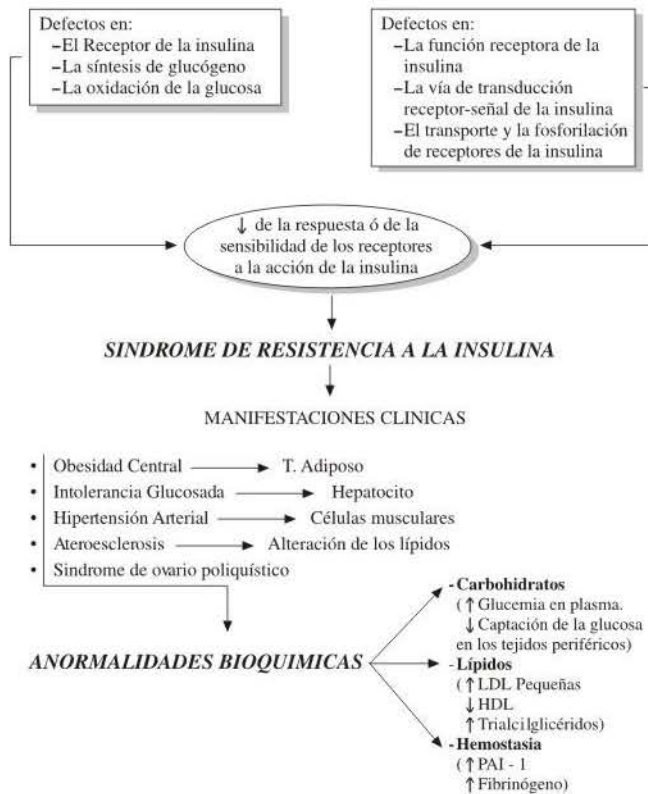
El Hígado es uno de los principales puntos de daño asociado a grasas por mecanismos que involucran activación de la apoptosis, el papel de factor de necrosis tumoral alfa y activación y liberación de especies de oxígeno-reactivo por el stress oxidativo y cambios enzimáticos por P450, CYP2E1 y CYP3A4 resultado en Hígado Graso, Esteatohepatitis con o sin fibrosis y Cirrosis Hepática.

La resistencia a la insulina como el mecanismo que determina el desarrollo de la esteatosis hepática. Posteriormente ocurren, alteraciones de las vías de señalización intracelular, stress oxidativo y otros mecanismos que conducen a la inflamación, necrosis y finalmente a la fibrosis hepática.





Teoría sobre el rol de la resistencia a la insulina en el desarrollo de estas alteraciones , como los pacientes obesos y diabeticos , pueden llegar a presentar esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Otras teorías señalan que el fenómeno más importante sería el aumento de las endotoxinas que activarían las cascadas de citoquinas causantes de daño final. También se ha planteado que el Hígado Graso es un buen sustrato para que el stress oxidativo desencadene una serie de reacciones que determinan la presencia de inflamación y fibrosis.



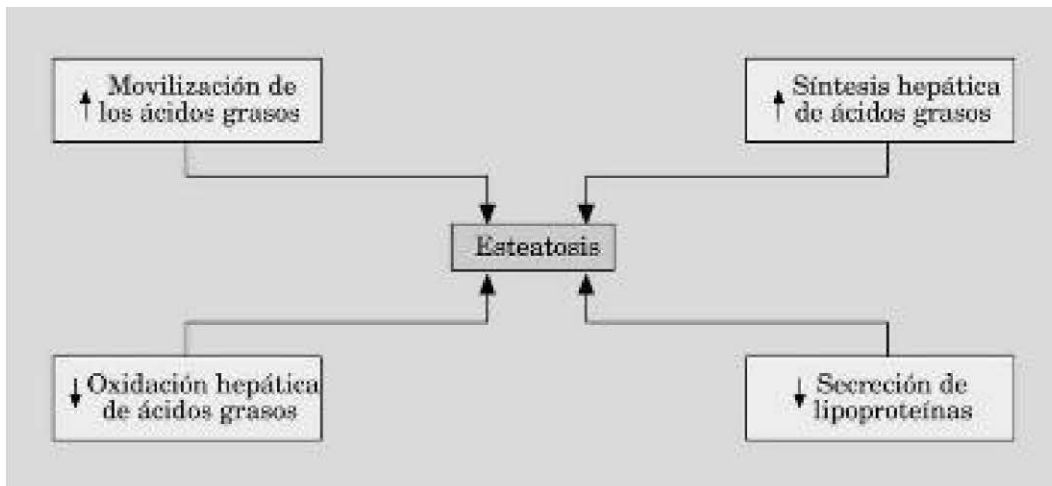
Los pacientes que presentan esteatosis pura si presentan mayor riesgo de evolucionar a enfermedades graves.

El stress oxidativo, las citoquinas, las endotoxinas y el aumento de la insulina podrían ser los factores causantes de la evolución de la enfermedad en algunos individuos.

*Fisiopatología:*

La génesis del Hígado graso es en gran parte desconocida. Anormalidades en el metabolismo de los lípidos, carbohidratos, generación de especies reactivas de oxígeno (EROS) (también denominados radicales libres), peroxidación lípidica, activación de células estrelladas o de Ito, liberación anormal de citoquinas, son algunas de las anormalidades descritas.

Uno de los elementos fundamentales para el desarrollo del HGNA es la resistencia a la insulina cuya presencia ha sido categóricamente demostrada recientemente en pacientes con HGNA y EHNA.



*Acciones de la insulina:* En lo que concierne al metabolismo de los carbohidratos, la insulina estimula la glicolisis mediante su acción positiva sobre la fosfofructoquinasa (PFK) que fosforila a la fructuosa-6-fosfato.

La insulina inhibe la gluconeogenesis favoreciendo así la utilización máxima de la glucosa en las células adiposas y del músculo estriado como sustrato de energía, ingresando como Piruvato y Acetil CoEnzima A al ciclo de Krebs.

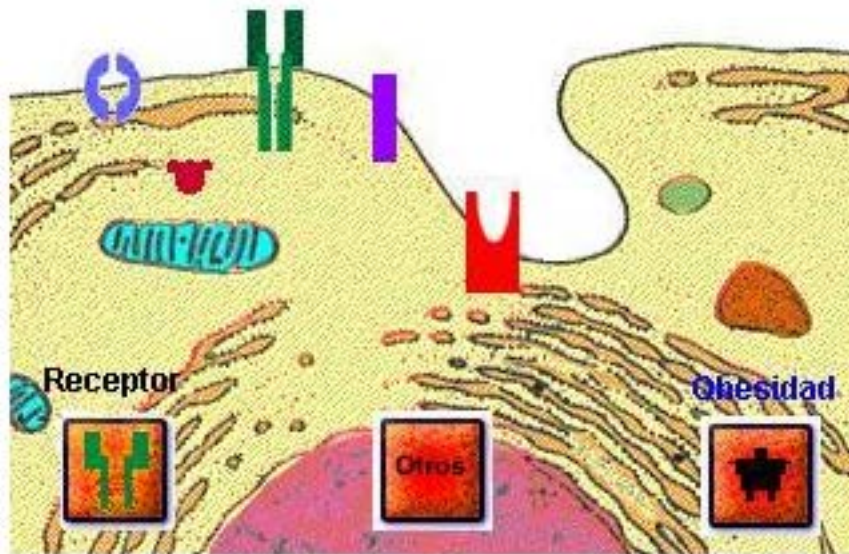
La insulina estimula la expresión de receptores transportadores GLUT4 en la membrana del adiposito y músculo facilitando el ingreso de glucosa en la célula.

La insulina al estimular a la enzima lipoproteína lipasa localizada en la membrana del adiposito favorece la hidrólisis de triglicéridos en ácidos grasos y glicerol y al mismo tiempo promueve la incorporación de estos ácidos grasos por parte de la célula. Una vez dentro de la célula la insulina estimula la reesterificación de los ácidos grasos con el glicerol para formar triglicéridos. En el hepatocito la insulina también estimula la reesterificación de los ácidos grasos, al mismo tiempo que inhibe rutas alternas del metabolismo de los ácidos grasos tales como la oxidación mitocondrial y la peroxidación lipídica.

*Resistencia a la insulina:* La insulina-resistencia ha sido tal vez el hallazgo bioquímico más consistente en la patogénesis del HGNA.

El mecanismo de esta, posibles intermediarios tales como el aumento mismo de la concentración de ácidos grasos que inhibe la captación periférica de glucosa y la inducción del péptido inhibidor kappa kinasa beta (IKKB). Este péptido activa al factor nuclear kappa beta (NF-Kbeta) el cual a su vez promueve la transcripción de una variedad de citoquinas entre las cuales la más importante es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa). Esta citoquina además de jugar un papel fundamental en el componente inflamatorio de la EHNA inhibe la fosforilación (y por lo tanto la activación) del receptor para insulina IRS-1 además de inhibir la expresión del transportador para glucosa GLUT4. El TNF alfa activa al IKK beta, creandose un círculo vicioso que perpetua la resistencia a la insulina.

## FACTORES DE RESISTENCIA INSULINICA



La insulina resistencia está presente en pacientes con HGNA y EHNA.

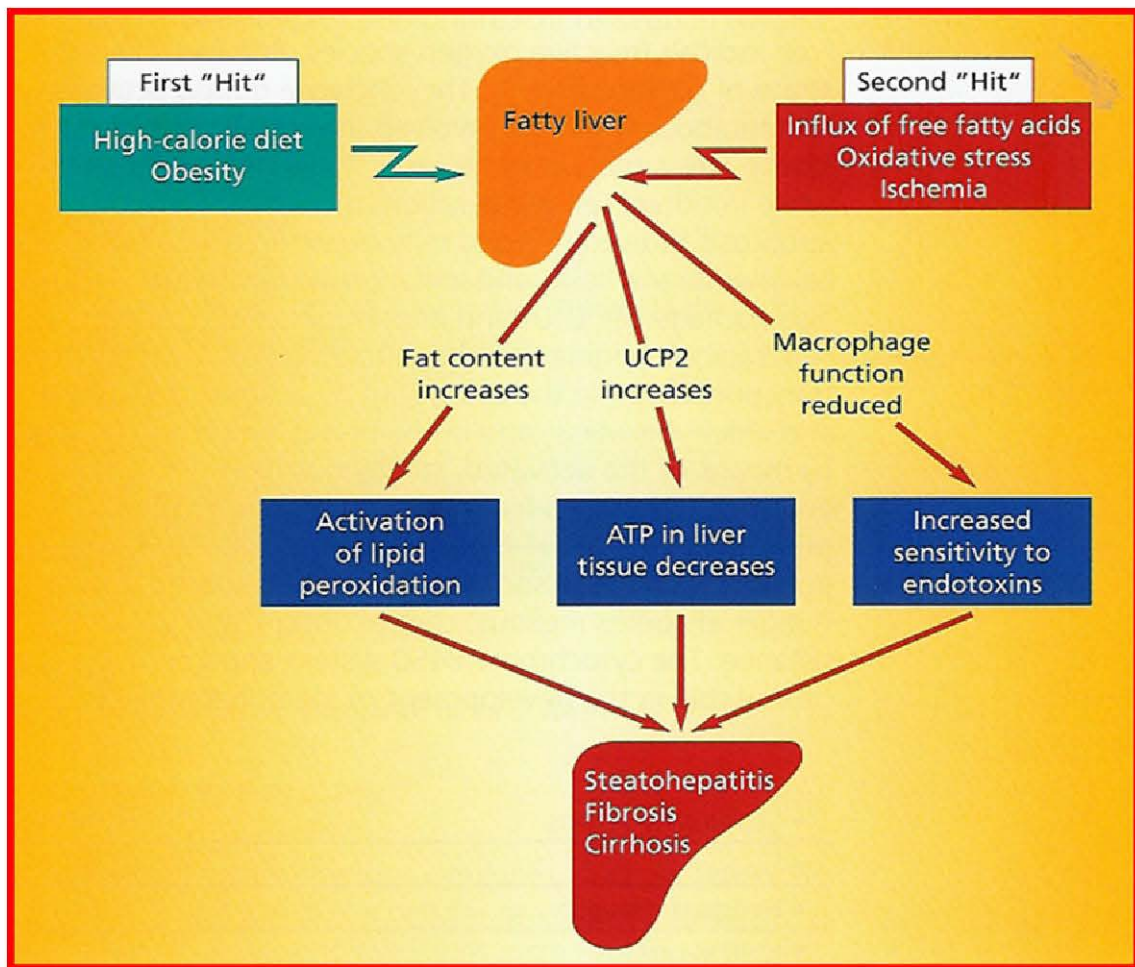
Mientras más severa sea el daño hepático en estos pacientes mayor es la insulina resistencia. Los pacientes con EHNA tenían mayores concentraciones basales y estimuladas por infusión de insulina de betahidroxibutirato comparados con controles normales y con HGNA simple. El betahidroxibutirato es un ácido graso libre que indica una mayor oxidación de ácidos grasos a nivel mitocondrial, lo que es una de las características principales de la insulinoresistencia.

Al existir entonces resistencia a la insulina hay por un lado una mayor cantidad de ácidos grasos libres circulantes y dentro del hepatocito. La hiperinsulinemia resultante del proceso va a estimular la glicólisis, aumentando la acetil Coa y contribuyendo aun más a la cantidad de ácidos grasos circulantes disponibles intracelularmente. Existiendo entonces una mayor concentración de ácidos grasos intracelulares inevitablemente se estimula la síntesis de triglicéridos dentro del hepatocito. Existe además una disminución de la síntesis de Apoproteína B 100, que facilita la exportación de los triglicéridos como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Como resultado de todo este proceso, se genera un acumulo de vacuolas de triglicéridos dentro del hepatocito produciéndose la esteatosis macrovesicular. A toda esta recurrencia de eventos cuya resultante es la esteatosis hepática se le suele denominar el "EL PRIMER GOLPE O HIT" ya que es la primera condición que tiene que darse para que se produzca el "SEGUNDO GOLPE" que determinara la producción de EROS, stress oxidativo y génesis del proceso inflamatorio en la EHNA.

Stress Oxidativo " EL SEGUNDO GOLPE":

El aumento intracelular de ácidos grasos es en sí mismo, un factor que induce la actividad del citocromo P450 2E1 y P450 4<sup>a</sup> que genera especies reactivas de oxígeno con potencial citotóxico. Dos de los productos de esta oxidación por rutas alternas son el: 4-hidroxinonena I (4 HNE) y el malonaldehído (MDA) altamente tóxicos a nivel intracelular y que producen daño a diversos niveles actúan junto con la IL-8 como quimioatrayentes para PMN, estimulan la producción del factor de crecimiento beta (TGF-beta) que a su vez es un potente inductor de la transformación fenotípica de las células estrelladas, las cuales pasan de un estado miofibroblasto, capaz de producir colágeno y por lo tanto fibrosis. Estos compuestos producen daño al citoesqueleto hepatocítico perdiendo esta su forma cuboidal y produciéndose un balonamiento y agregados intracelulares amorfos que constituyen los cuerpos hialinos de Mallory.

La oxidación de ácidos grasos producen un incremento de la demanda hacia la membrana mitocondrial, ya que el flujo de electrones como producto de esta oxidación aumenta.



*El HNE bloquea a la cadena respiratoria , produciendose una desviación del flujo de electrones hacia formación de especies reactivas de oxígeno , principalmente superoxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) que al combinarse con el agua produce radical hidroxilo (OH) de alta toxicidad intracelular.*

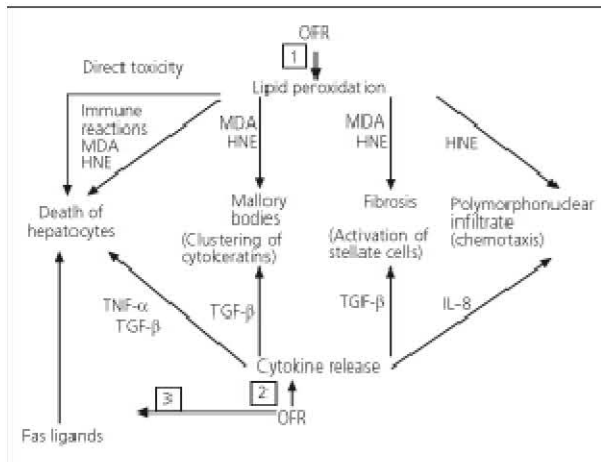


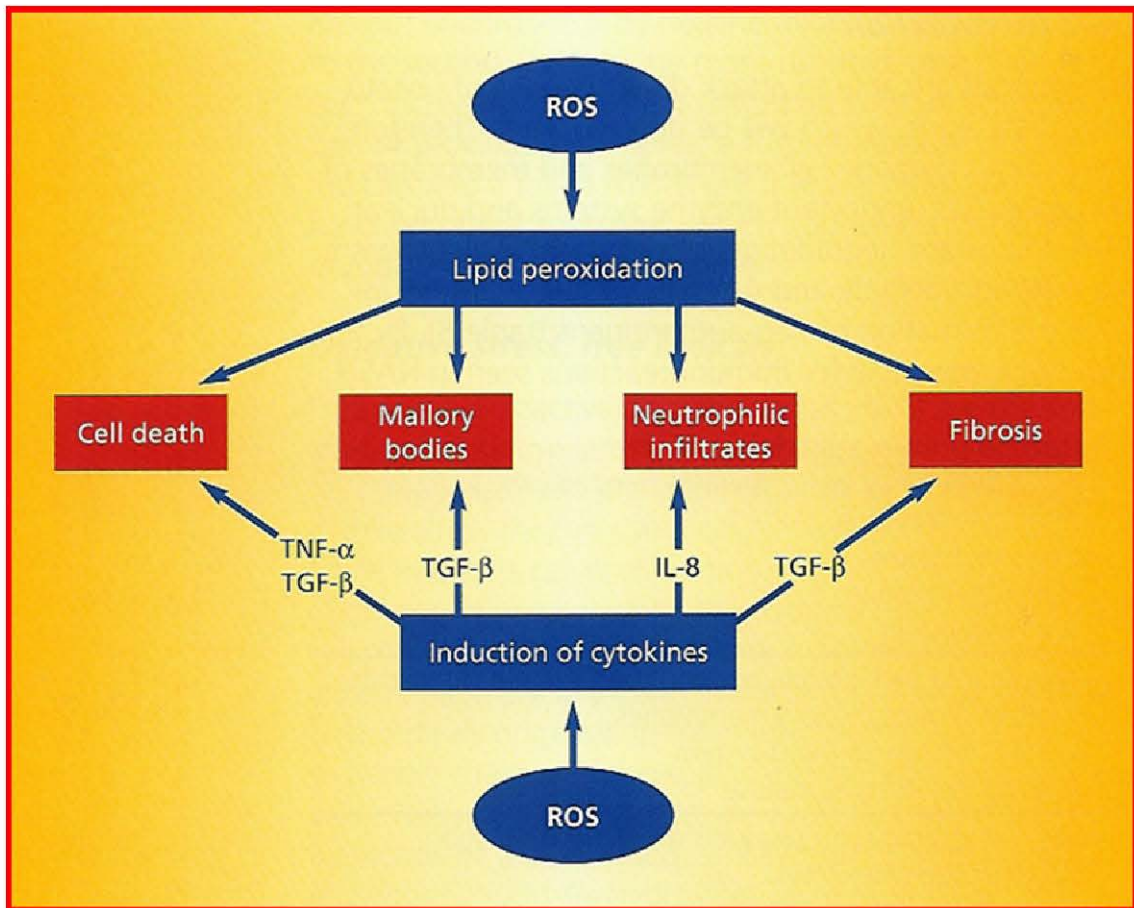
Fig. 3.- 1) Role of oxygen free radicals (OFR) in NASH. When OFR triggers lipid peroxidation, the release of malondialdehyde (MDA) and 4-hydroxynonenal (HNE) cause direct toxicity as they bind covalently to proteins, causing immune reactions. MDA and HNE can play a role in the formation of Mallory bodies, made up with cytokeratin monomer aggregation. MDA and HNE also increase Ito cells collagen synthesis, whereas HNE has a chemotactic activity due to neutrophils. 2) OFR induce Kupffer cells and hepatocyte cytokine formation. TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  activate caspases and the death of hepatocytes. TGF- $\beta$  also activates stellate cell collagen synthesis, whereas interleukin-8 (IL-8) is a potent neutrophil chemotactic element. 3) OFR induce Fas ligand expression in hepatocytes; hepatocytic Fas interacts with Fas in other hepatocytes and causes "fratricidal killing" (See ref. 44).

1) Papel de los radicales libres de oxígeno (RLO) en la EHNA. Al desencadenar los RLO la peroxidación lipídica, la liberación de malondialdehído (MDA) y de 4-hidroxi-nonenal (HNE) causan toxicidad directa y se acoplan covalentemente a proteínas, ocasionando reacciones inmunes. MDA y HNE pueden intervenir en la formación de los cuerpos de Mallory constituidos por la agregación de monómeros de citoqueratina. MDA y HNE también incrementan la síntesis de colágeno por las células de Ito, mientras que el HNE tiene actividad quimiotáctica por los neutrófilos. 2) Los RLO inducen la formación de citoquinas por las células de Kupffer y por los hepatocitos. El TNF- $\alpha$  y el TGF- $\beta$  activan las caspasas y la muerte de los hepatocitos. El TGF- $\beta$  también activa la síntesis de colágeno por las células estrelladas, mientras que la interleuquina 8 (IL-8) es un potente quimiotáctico sobre los neutrófilos. 3) Los RLO causan la expresión de ligandos Fas en los hepatocitos; los ligandos Fas de un hepatocito pueden interactuar con los Fas de otros hepatocitos causando un "asesinato fratricida" (ver cita 44).

Además de producir estos cambios deletéreos intracelulares, los productos de la peroxidación lipídica y del stress oxidativo inducen una depleción de factores protectores intracelulares como el glutatión, empeorando el daño a nivel del hepatocito.

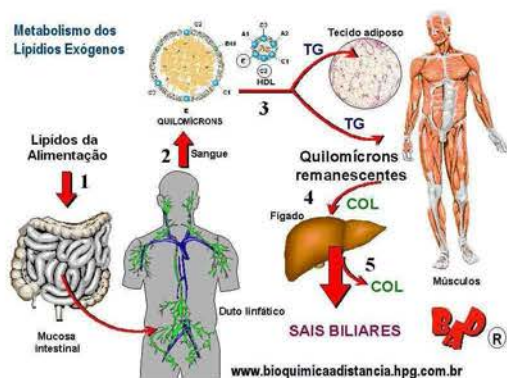
Otro de los posibles mecanismos para los cuales el ciclo TNF alfa/IKK-beta arriba mencionados puede activarse mediante el paso de productos de la flora intestinal tal es como el lipopolisacárido de pared bacteriana.

Estos productos ingresarían por sangre portal activando a los macrófagos hepáticos, estimulando la producción de TNF-beta por parte de ellos, predisponiendo a insulina-resistencia como se ha expuesto. Este mecanismo sería el propuesto específicamente en los pacientes que desarrollaron esteatohepatitis severa y cirrosis cuando fueron sometidos a extensos bypass yeyunoileales para reducción de peso hasta los años 1980, ya que se generaba un síndrome de asa ciega con sobrecrecimiento bacteriano intestinal y absorción exagerada de endotoxinas a la circulación portal. La enfermedad hepática en estos pacientes mejoraba notablemente al administrar antibióticos de acción luminal, o al revertir la operación. Se encuentra también dismotilidad intestinal que predispone al sobrecrecimiento bacteriano habiendo fermentación de carbohidratos a etanol endógeno que puede ser detectable en la respiración. El rol de la producción de etanol endógeno en humanos con EHNA o HGNA, es aún materia de investigación.



La producción de fibrosis tiene diversos mecanismos. Los receptores de activación de proliferación de peroxisomas tipo gamma (PPAR-gamma) se encuentran sub-regulados en modelos animales permitiendo la activación de células estrelladas que producen colágeno. Otra molécula similar, el receptor PPAR-gamma induce la actividad del citocromo P450 2E1 y 4ª que son fuente de stress oxidativo y activación indirecta de células estrelladas. La leptina, una hormona sintetizada principalmente por el tejido adiposo, tiene relación con diversas funciones vitales del organismo, tales como saciedad, balances energéticos, función tiroidea e inmunidad y esta en relación directa con la masa adiposa. Entre otras acciones la leptina actúa directamente sobre las células estrelladas, induciéndolas a generar fibrosis, al mismo tiempo que parece inducir la expresión de citocromo P450 2E-1 postulándose que su efecto fibrogénico tendría que ver con la producción de stress oxidativo. El resultado final de todo este proceso es un Hígado graso sobre el cual se agrega un componente inflamatorio, balanceamiento del hepatocito y fibrosis en grado variable. Algunos pacientes con obesidad, diabetes e insulina-resistencia no llegan a la esteatohepatitis ni a la cirrosis dejando aún interrogantes que deberán ser despejadas en los siguientes años.

Desde el punto de vista patológico el Hígado Graso No Alcohólico puede definirse como una enfermedad metabólica adquirida que resulta del depósito de triglicéridos dentro de los hepatocitos (esteatosis). La esteatosis hepática constituye la lesión precursora, necesaria para la constitución de la fase de EHNA (inflamación y fibrosis). En esta evolución se han implicado 3 mecanismos: la hiperinsulinemia e insulinoresistencia, la formación de radicales libres de oxígeno (EROS) a partir de la peroxidación de la grasa y la liberación de determinadas citoquinas proinflamatorias. Algunas de estas citoquinas, como el TNF-alfa pueden estar activadas por estímulo de endotoxinas bacterianas producidas en el Intestino Delgado.



Los ácidos grasos hepáticos son normalmente esterificados en triglicéridos, alguno de los cuales son sacados de la célula hepática como lipoproteínas de muy baja densidad. El incrementado nivel de lípidos, la mayor parte forma de triglicéridos dentro de los hepatocitos en pacientes con EHNA resultan de un desbalance entre sistemas enzimáticos que promueve la toma y la síntesis de ácidos grasos y aquellos que promueven su oxidación y salida. Los insulino-resistentes debido a la inhibición de  $\text{TNF-}\alpha$ , permiten la acumulación de grasas en hepatocitos por 2 mecanismos principales: La lipólisis que incrementa la circulación de ácidos grasos e hiperinsulinemia. El aumento de los ácidos grasos dentro de los hepatocitos lleva a una sobrecarga de la betaoxidación mitocondrial con la consecuente acumulación de ácidos grasos en el hepatocito. Los ácidos grasos son sustratos e inductores del citocromo P450 2E1. El nivel del citocromo P450 2E1 es invariablemente incrementado en el Hígado de pacientes con EHNA y puede resultar en una producción de radicales libres capaces de inducir la lipoperoxidación de las membranas del hepatocito.

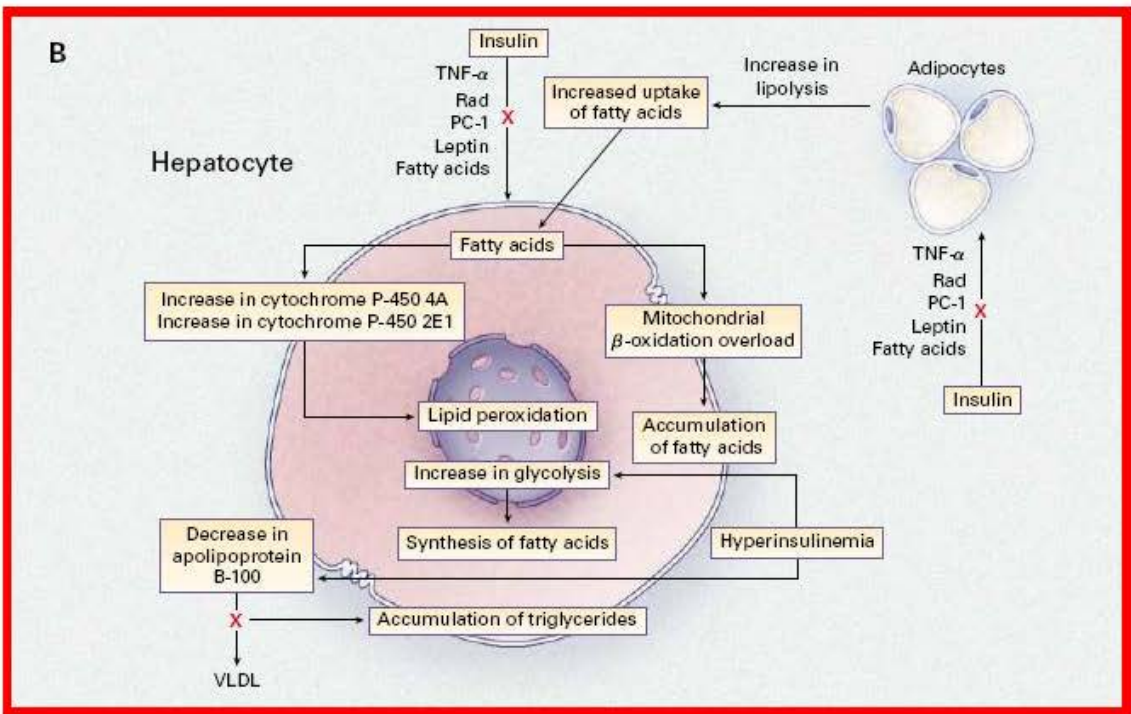
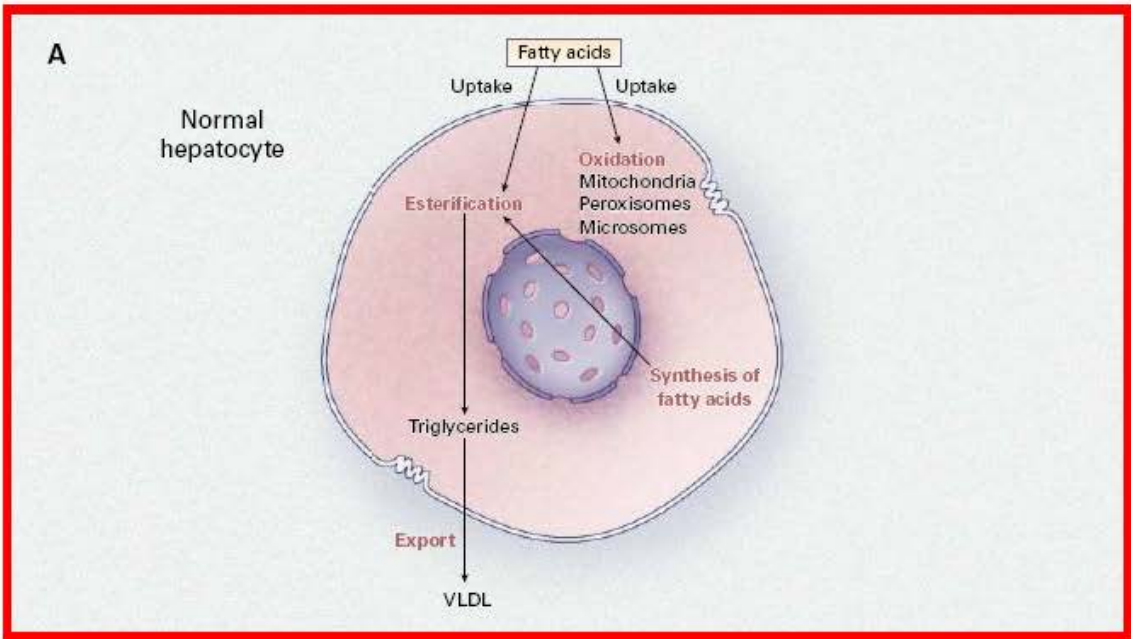
Las enzimas del CP450 pueden tener el rol principal. La hiperinsulinemia resultante de la resistencia a la insulina incrementa la síntesis de ácidos grasos en la célula hepática por el incremento de la glicólisis y a favor de la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos por la disminución de la producción hepática de la apolipoproteína B 100. La acetil-CoA sirve como sustrato para la oxidación peroximal, pero si pierde sus funciones metabólicas esta actuara como unión para controlar la inducción de genes para la oxidación de ácidos grasos en Hígado y puede ser también promotor de síntesis hepática de proteína no acopable. El rol de esta proteína en la patogénesis de la EHNA resulta incierta. Esta puede ayudar a inhibir la apoptosis hepatocitaria pero también puede incrementar la vulnerabilidad de las grasas hepatocíticas a subsecuentes injurias cuando son expuestas a lesiones secundarias como endotoxinas o  $\text{TNF-}\alpha$ . Especies oxígeno reactivas mitocondriales promueven la progresión desde la esteatosis a la EHNA y fibrosis por 3 mecanismos principales:

- 1.-Peroxidación lipídica.
- 2.-Inducción de citoquinas
- 3.-Inducción de especies de oxígeno que permitirán las uniones.

Las especies de oxígeno reactivos gatillan la peroxidación lipídica que causan la muerte celular; enlaces cruzados de proteínas permiten la formación de hialina de Mallory activando las células estrelladas y promoviendo la síntesis de colágeno.

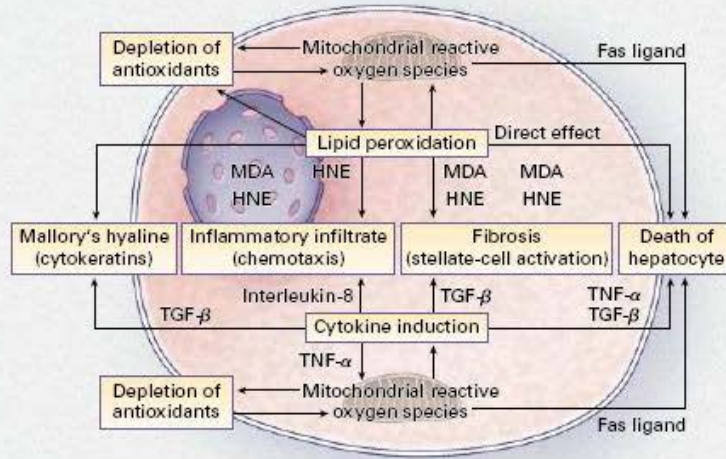
TGF- $\beta$  e IL-8,  $\text{TNF-}\alpha$  y TGF- $\beta$  causa la activación del mecanismo y muerte hepatocítica. El TGF- $\beta$  activa la síntesis de colágeno por las células estrelladas y produce el aumento de las aminotransferasas titulares y promoviendo la formación de hialina de Mallory, La IL-8 es un potente quimioatractivo para neutrofilos humanos. El  $\text{TNF-}\alpha$  inducido aun mas el flujo de electrones a los largo de la cadena respiratoria mitocondrial.

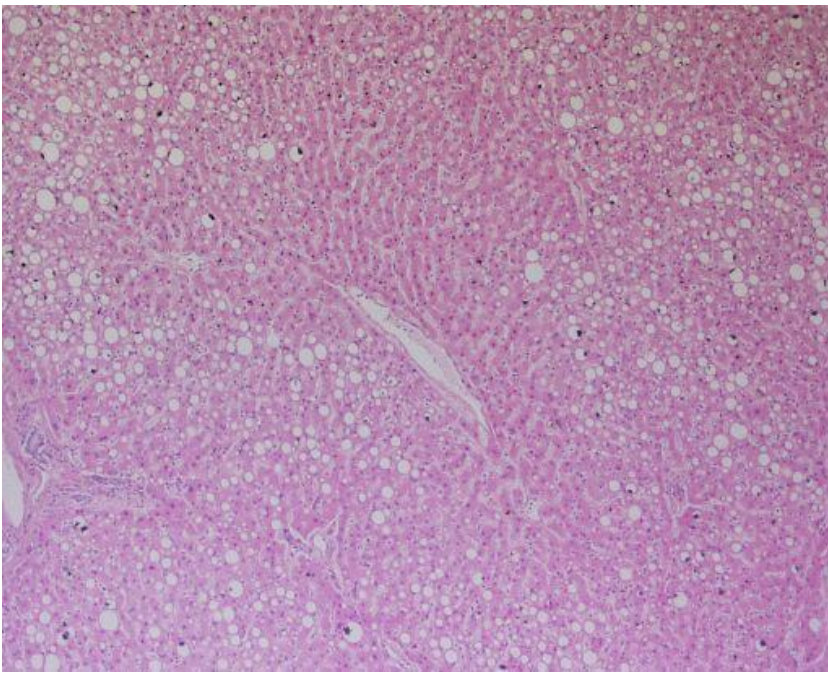




D

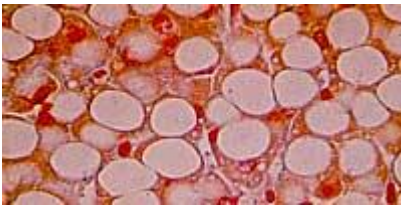
### Steatotic hepatocyte





*Histológicamente es indistinguible de la hepatitis alcohólica, pues se caracteriza por Esteatosis macrovesicular , necrosis hepatocelular ,infiltrado inflamatorio mixto, grados diversos de fibrosis y aun cuerpos hialinos de Mallory en algunos pacientes. Puede evolucionar a la cirrosis y posiblemente a carcinoma hepatocelular.*

*La forma histologica de ambas entidades , alcohólica y no alcohólica ,se caracteriza por la presencia de esteatosis ,esteatohepatitis , fibrosis y cirrosis que se puede acompañar de la presencia de hialina de Mallory.*

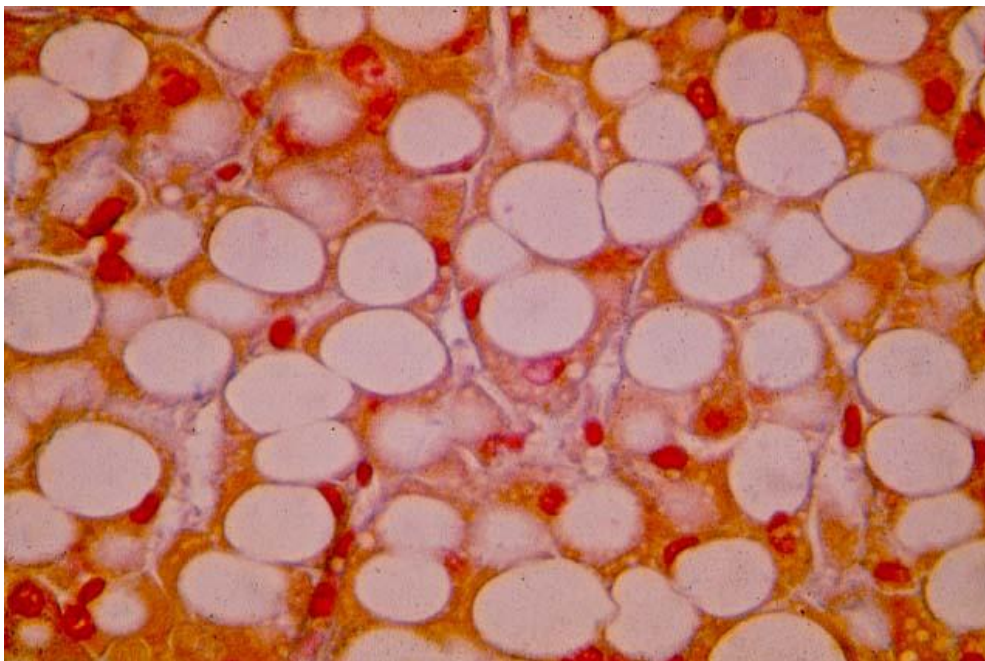


#### *Espectro histológico:*

*No obstante los avances imagenológicos alcanzados en la última década y pudiéndose sospechar la presencia de esteatosis hepática mediante la existencia de factores de riesgo clínicos y epidemiológicos , la única manera de determinar el grado de severidad del HGNA es mediante la biopsia hepática tal como lo demuestra un trabajo recientemente publicado. Los cambios histológicos son: vacuolas grasas gigantes que desplazan al núcleo del hepatocito hacia la periferia (representado acumulo de triglicéridos) hasta cirrosis hepática. Puede ocasionalmente apreciarse también esteatosis microvesicular que confiere al hepatocito un aspecto " espumoso" con el núcleo en el centro de la célula. En el medio de este espectro se encuentran grados variables de la llamada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) definida por la presencia de infiltrados predominantemente de PMN en el lobulillo hepático asociado a fibrosis a predominio de zona 3 (perivenular), pudiera verse en ocasiones la presencia de cuerpos hialinos de Mallory (agregados eosinofílicos citoplasmáticos correspondiente a residuos del citoesqueleto celular) y balonamiento del hepatocito.*

Tabla III. Lesiones histológicas necesarias, usuales, ocasionales e inusuales de la EHNA (ver cita 64)

Necesarias	Usuales pero no necesarias	Pueden estar presentes, pero no necesarias	Inusuales: considerar otras causas de hepatopatía
Esteatosis, macro-micro	Fibrosis perisinusoidal en Zona 3; a veces es un componente de la fibrosis enpuentes centro-portales	Hialina de Mallory en Zona 3; típicamente mal constituida, puede requerir anticuerpos con inmunistoquímica (citoqueratinas 7, 18, 19)	Esteatosis microvesicular pura o predominante
Inflamación mixta lobulillar: escasos polimorfos y mononucleares	Núcleos glucogenados en Zona 1	Illirio detectable en escasa cuantía en hepatocitos en Zona 1 con azul de Prusia	Necrosis hialina esdresante; lesiones veno-oclusivas; fibrosis perivenular, fletoesderosis
Balonzación hepatocitos. Próxima a células hepáticas esteatóticas en Zona 3	Lipogranulomas en lobulillos, generalmente pequeños	Megamitochondrias en hepatocitos	Inflamación portal mayor que inflamación lobulillar
	Cuerpos acidófilos o células de Kupfer d-PAS + ocasionalmente		Fibrosis portal/perportal en ausencia de, o marcadamente mayor que la perisinusoidal en Zona 3; fibrosis en cuentes interportales
	Quistes grasos		Distorsión lobulillar con mucha inflamación. Endoflebitis, necrosis confluyente o en puentes. Colestasis crónica. Lesiones ductales. Gránulos más epiteliales. Glóbulos PAS+



dependientes

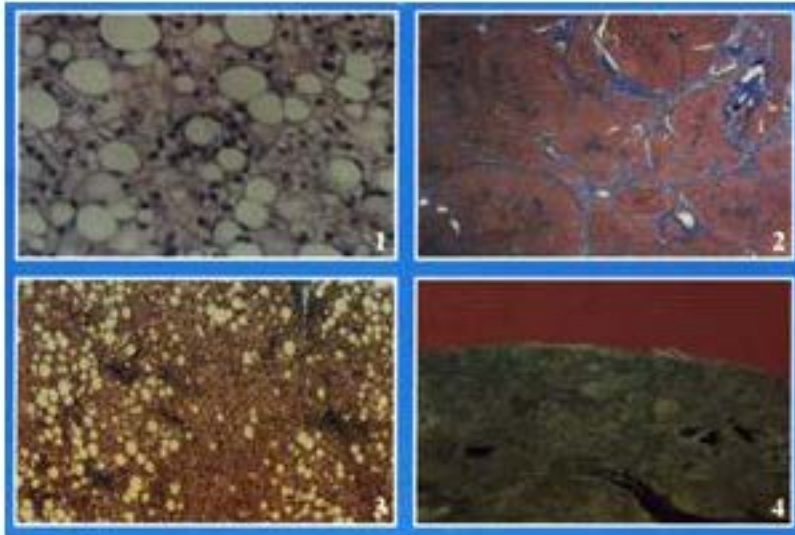
El diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es histológico. La colagenización sinusoidal que existe en los casos de hepatopatía alcohólica, se halla también en el 85% de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Los infiltrados por PMN, que se encuentran prácticamente en todos los casos de hepatopatía alcohólica, también se ven en el 0% de las esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) cuando los infiltrados son portaes y en el 95% cuando son lobulillares. La siderosis hepatocelular es más frecuente en la etiología alcohólica, mitocondrias gigantes, degeneración hidropica hepatocelular, colestasis y necrosis erosivas es similar en ambos grupos de sujetos por lo que su valor diagnóstico diferencial es prácticamente nulo. La ausencia de PMN en los espacios porta y en lobulillo son muy específicos de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

TABLA 3

**Clasificación de la esteatohepatitis no alcohólica según la gravedad de las lesiones histológicas**

<b>Grado</b> (intensidad del daño hepático)
0 Ausente
1 Mínimo (alguna necrosis focal)
2 Leve (necrosis focales e inflamación lobulillar ligera)
3 Moderado (lesiones hepatocitarias evidentes y moderada inflamación)
4 Grave (lesiones necroinflamatorias extensas)
<b>Estadio</b> (intensidad de la fibrosis)
0 Ausente
1 Mínima (fibrosis pericelular en zona 3)
2 Leve (fibrosis pericelular en zonas 2 y 3 y/o fibrosis periportal)
3 Moderada (septos fibrosos)
4 Grave (cirrosis)

También son más específicas pero poco frecuentes, la combinación de núcleos vacíos ,ausencia de siderosis, de colagenización sinusoidal y de PMN en los infiltrados. Tan solo la ausencia de hierro y la presencia de núcleos glucogenicos parecen tener algún valor diferencial significativo. Itoh y cols. Describen que existen diferencias significativas en el grado de vacuolización nuclear, esteatosis, fibrosis periportal ,proliferación de ductos biliares y en la forma de los espacios portales pero no en el grado de necrosis centrolobulillares , de fibrosis pericelulares o pericentrales y en los cuerpos de mallory. La coincidencia de obesidad con algún otro factor adicional (desnutrición proteica, anastomosis yeyunoileal, ayuno, alcohol, fármacos, etc) puedan ser elemntos que favorezcan un peor curso. Silverman y cols. Analizarón la relación existente entre las lesiones de esteatohepatitis no alcoholicas (EHNA) con obesidad patologica y hallarón que la presencia de Diabetes Mellitus Tipo2 o de una curva anormal de la glucemia asociada a la obesidad era fundamental para que la esteatosis hepatica evolucionara a lesiones más grave. El estudio histologico del Hígado en sujetos obesos muestra constantemente la existencia de grados diferentes de actividad inflamatoria. 30-100% en sujetos diabeticos. 10-85% en dislipidemias. El patrón de distribución no es constante ,si bien lo más frecuente es que se distribuya de forma difusa que se disponga en la porción perivenular ,también se encuentra comprometiendo grados variables de parenquima.



*Esteatohepatitis en el 36%, perivenular en el 23%, fibrosis sinusoidal en el 23%, puentes fibrosos en el 19%.*

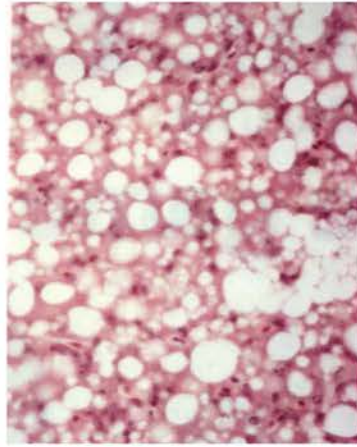
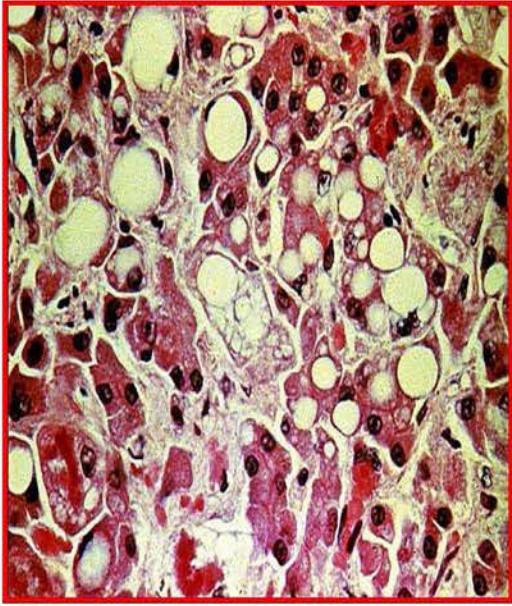
*El diagnóstico de EHNA es histológico y sobre estas bases asienta también la sospecha de origen etílico de las lesiones.*

*El parentesco estructural entre ambas enfermedades es tan grande que habitualmente se pueden considerar que ambas lesiones son indiferenciables. En efecto, la colagena sinusoidal que existe en los casos de hepatopatía alcohólica se halla también en el 85% de EHNA. Los infiltrados por PMN, que se encuentran prácticamente en todos los casos de hepatopatía alcohólica, también se ven en el 70% de EHNA cuando los infiltrados son portales y en el 95% lobulillares. La siderosis hepatocelular es más frecuente en la etiología alcohólica, mitocondrias gigantes, degeneración hidropica hepatocelular, colestasis y necrosis erosivas es similar en algunos de los sujetos por lo que su valor diagnóstico diferencial es prácticamente nulo.*

*Itoh y cols. Describen que existían diferencias significativas en el grado de vacuolización nuclear, esteatosis, fibrosis periportal, proliferación de ductos biliares y en la forma de los espacios porta, en el grado de necrosis centrolobulillar, de fibrosis pericelulares o pericentrales y en los cuerpos de Mallory.*

*En la EHNA se manifiestan cambios muy pocos evolutivos, que contrastan con el grado criogénico de la hepatitis alcohólica.*

*Silverman y cols. Analizaron la relación existente entre las lesiones de EHNA, obesidad y Diabetes Mellitus en un grupo de 100 pacientes con obesidad patológica y hallaron que la presencia de Diabetes Mellitus Tipo 2 o de una curva anormal de glucemia asociada a obesidad era fundamental para que la esteatosis hepática evolucionara a lesiones más graves, lo que parece sugerir que la coexistencia de factores pudieran ser indicadores de peor pronóstico.*



**Tabla II. Graduación y estadiaje de las lesiones histológicas de la EHNA**

---

**Grado 1, ligera**

---

Esteatosis predominantemente macrovesicular, afectando al 33-66% de los lobulillos

Balonización detectada ocasionalmente en Zona 3

Inflamación lobulillar: inflamación aguda (neutrófilos) parcheada y ligera, y ocasionalmente crónica (mononucleares)

Inflamación portal: ausente o ligera

**Grado 2, moderada**

---

Esteatosis de cualquier grado, generalmente mezcla de macro y microvesicular

Balonización obvia y presente en Zona 3

Inflamación lobulillar: los neutrófilos pueden asociarse a hepatocitos balonizados y fibrosis pericelular; puede haber ligera inflamación crónica

Inflamación portal: ligera o moderada

**Grado 3, grave**

---

Esteatosis típicamente panacinar (más del 66%), generalmente de tipo mixto (macro y microvesicular)

Balonización acusada, predominantemente en Zona 3

Inflamación lobulillar: inflamación parcheada aguda y crónica; los neutrófilos pueden estar concentrados en áreas de balonización de la Zona 3 y en la fibrosis perisinusoidal

Inflamación portal: ligera o moderada

**Estadiaje de fibrosis en EHNA**

---

*Estadio 1:* Fibrosis perivenular, perisinusoidal/pericelular en Zona 3, focal o extensa

*Estadio 2:* Como la anterior con fibrosis periportal focal o extensa

*Estadio 3:* Fibrosis en puentes, focal o extensa

*Estadio 4:* Cirrosis

---

Modificado de cita 58.





DIAGNOSTICO:



Asintomático y en ocasiones se detecta en los exámenes de rutina , al documentarse elevación de aminotransferasas séricas sin otra explicación evidente. El único procedimiento diagnostico específico es la Biopsia Hepatica.

*Evaluación clínica:*

*El curso clínico es silente y en el caso del HGNA este es usualmente descubierto durante la evaluación de pacientes con niveles elevados de aminotransferasas. Discomfort vago e inespecífico en el cuadrante superior derecho. La presencia de ictericia o signo de hepatopatía crónica tales como ascitis ,varices esofagicas o encefalopatía hepatica ,se ven con poca frecuencia e invariablemente indican enfermedad severa.*

*El diagnostico es sospechado al detectarse elevación de aminotransferasas en un paciente asintomático no bebedor habiendose descartado otras causas de hepatopatía crónica tales como hepatitis viral B,C, hemocromatosis ,hepatitis autoinmune, deficiencia de alfa-1 antitripsina ,enfermedad de Wilson ,procesos obstructivos biliares.*

*La relación AST/ALT es generalmente < 1,aunque cuando es > 1 puee indicar presencia de fibrosis según algunos estudios. Puede haber elevación de la FA y de la GGT en grados variables ,aunque dichas enzimas no son usualmente el parámetro de seguimiento más importante en HGNA.*

*Los estudios de imágenes permiten sospechar la presencia de esteatosis hepatica aunque no distinguen en HGNA y EHNA. Los criterios ultrasonograficos más comúnmente utilizados para diagnosticar esteatosis son: hígado hiperecogenico (aumento del brillo sonografico) ,aumento de la ecodensidad comparado con los riñones y borramiento con estructuras vasculares.*

*La tomografía axial computarizada también puede ser de utilidad para sospechar Hígado Graso. Si la densidad tomografica del hígado es mayor que la del bazo, la presencia de esteatosis puede descartarse con relativa presición.*

*La sensibilidad de la ecografía es mayor para detección de esteatosis en comparación con TAC según un estudio aunque en casos de esteatosis focal o no uniforme la TAC posee mayor presición.*

*La fibrosis hepatica severa es indistinguible de la esteatosis simple por modalidades imagenologicas por lo cal la biopsia hepatica es la unica manera de hacer distinción entre HGNA simple y EHNA.*

*La realización de la biopsia hepatica cuando se sospechaba alguna de las formas del espectro de HGNA es aun materia de controversia. Por un lado, se argumenta que es un procedimiento invasivo, con riesgos potenciales y costoso, a parte de no ofrecer terapia especifica de confirmarse HGNA simple o EHNA. Sin embargo, permite establecer el*

diagnostico preciso y el pronostico según el grado histologico. La evaluación clínica y de la laboratorio para el diagnostico de EHNA tiene un valor predictivo bajo (56%) según un estudio que utilizo la "biopsia hepatica como el Standard de oro". Por otro lado ,la utilidad de la biopsia hepatica , en practica clínica en un escenario de aminotransferasas elevadas sin causa detectable ha sido recientemente evaluada. En este estudio 36 pacientes con elevación persistente de ALT en quienes el Diagnostico no pudo ser establecido por métodos no invasivos, fueron biopsiados. La biopsia hepatica cambio el diagnostico el 14% de los casos y las recomendaciones terapeuticas fueron cambiadas en 10 de ellos. De todos modos la desición de realizar biopsia hepatica debe ser individualizada teniendo en cuenta ademas la opinión del paciente.

La esteatosis hepatica observada en las biopsias de pacientes con HGNA es generalmente de tipo macrovesicular. Puede verse necrosis focal en grado variable en el lobulillo hepatico constituido por diversas células entre ellas linfocitos, células de kupffer o PMN. Es importante destacar que cuando existe infiltrado predominantemente portal esto no es compatible con el diagnostico de EHNA y se debe descartar otro tipo de patología como hepatitis viral crónica o autoinmune. En EHNA ocurre daño al citoesqueleto produciendo balonamiento dl hepatocito y presencia de cuerpos de mallory. Sin embargo su presencia no están frecuentemente observadas como lo es el caso de la hepatitis alcoholica. Los estadios más tempranos de fibrosis se observan en los espacios perisinusoidal con localizaciones preferencial en la zona perivenular o zona 3. Estadios más avanzados muestran un mayor grado de fibrosis , pudiendose ver puentes entre zona 3 y espacios porta.

Factores predictivos de fibrosis que permiten seleccionar a los pacientes que podrían ser candidatos para una biopsia hepatica. Ratzu y cols. Establecieron un puntaje predictivo basado en 4 variantes que denominan BAAT (Body Mass Index(IMC)+ Ageat liver biopsy (edad al momento de la biopsia), ALT y Triglicéridos). El score fue calculado de la siguiente manera: BMI > 28= 1, BMI< 28= 0, edad de la biopsia> 50= 1 , edad < 50= 0 ,ALT > 2 veces del valor normal=1, < 2 veces VN=0, TG > 1.7 mmol/l =1, < 1.7 mmol/l =0 , por lo tanto hay un mayor rango de 0-4. Un score BAAT de 0-1 fue observado en 30% de los 93 pacientes con sobrepeso estudiados, ninguno de los cuales tenía fibrosis septal (valor predictivo 100% ,sensibilidad 100% ,especificidad 47%).

En cambio un score BAAT de 4 fue observado solo en 4 pacientes y todos ellos tenían fibrosis septal (especificidad 100%,valor predictivo 100%, sensibilidad 14%). Otro estudio determino que la presencia de obesidad y Diabetes Mellitus Tipo2 son los mejores valores predictivos de fibrosis, combinados estos parametros con la edad al momento de la biopsia (< 45 o > 45 ) y la relación AST/ALT > 1 o < 1 ,se logra establecer probabilidades de fibrosis en pacientes con EHNA.

Así un paciente mayor de 45años con obesidad o Diabetes Mellitus Tipo2 y cuya relación AST/ALT es > 1 tiene un 66% de oportunidad de tener fibrosis en la biopsia hepatica. Queda pues a criterio de cada medio decidir de acuerdo a las evidencias actuales en la literatura quienes son los pacientes que se beneficiarían de una biopsia hepatica o simplemente de observación y medidas conservadoras como reducción ponderal, control de la insulino-resistencia y exámenes periodicos.

TABLA 2

**Clinica de la esteatohepatitis no alcohólica**

<b>Síntomas</b>
Asintomáticos
Astenia
Molestias en hipocondrio derecho
<b>Signos</b>
Hepatomegalia
<b>Laboratorio</b>
Moderada elevación de ALT y AST (ALT > AST)
Aumento de fosfatasa alcalina y GGT
Hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia
Hiperglucemia
Alteraciones del metabolismo del hierro
<b>Pruebas de imagen (ecografía)</b>
Hígado brillante (esteatosis)

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gammaglutamil transpeptidasa.

*La evaluación clínica de todo paciente con aminotransferasas anormales debe tener en cuenta al HGNA y sus formas especialmente si el sujeto es obeso y/o diabético. Pese a los avances importantes en el campo de la imagenología hoy por hoy la única manera de diferenciar EHNA de HGNA simple es mediante biopsia hepática cuya realización deberá ser sopesada y discutida extensamente con el paciente.*

*En la mayoría de los casos de esteatosis y EHNA cursan de forma subclínica, siendo posible su evolución hasta un estadio cirrótico en ausencia de manifestaciones clínicas. La astenia y el dolor en hipocondrio derecho son los síntomas más frecuentes y la hepatomegalia es el hallazgo más habitual a la exploración física. En los exámenes de laboratorio el dato más constante es una hipertransaminasemia leve (2-3 veces su valor normal, siendo el aumento del valor de la ALT el dato analítico de mayor sensibilidad diagnóstica. Con menor frecuencia existe una elevación de la fosfatasa alcalina y de la GGT. En ocasiones se detecta una alteración del perfil metabólico del hierro (cifras altas de ferritina con saturación de transferrina normal), cuyo significado en la actualidad es incierto.*

*La EHNA se encuentra entre las causas de cirrosis criptogénica.*

*La esteatosis hepática /EHNA siempre debe ser incluida entre las posibilidades diagnósticas de pacientes con hipertransaminasemia crónicas sin otra causa identificable de enfermedad hepática crónica, especialmente en presencia de alguno de los factores reconocidos como de riesgo (obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia, etc). La ausencia de síntomas o que estos sean inespecíficos, la elevación predominante de ALT y la presencia de un hígado intenso y finalmente hiperecogénico con sombra acústica posterior (patrón brillante) en la*

ecografía abdominal. Aunque todos estos datos pueden sugerir el diagnóstico de EHNA, se requiere una biopsia hepática para establecer el diagnóstico y determinar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes con esteatosis simple tendrán mejor pronóstico que aquellos que presenten lesiones de EHNA, fibrosis o cirrosis.

Para establecer el diagnóstico de EHNA es necesario que se cumplan 3 condiciones:

1.-Biopsia hepática con lesiones típicas:

a)EHNA en fase de esteatosis simple: depósito aislado de grasa en el citoplasma de los hepatocitos de predominio macrovesicular y centrolobulillar.

b)EHNA en fase de esteatohepatitis: esteatohepatitis, degeneración hidropica de los hepatocitos, cuerpos de Mallory, infiltrado de PMN y grados variables de fibrosis. Esta lesión compleja también suele predominar en el área centrolobulillar.

c)EHNA en fase de cirrosis esteatohepatítica: nodulos de regeneración rodeados de bandas de fibrosis, observándose en los nodulos signos esteatohepatíticos tales como esteatosis, cuerpos de Mallory e infiltrados de PMN.

2.-Ausencia de exposición al alcohol.

3.-Ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica: virica, autoinmune, metabólica o endocrina.

Manifestaciones clínicas: inespecíficas. El estado general suele ser bastante bueno. Dolor en Hipocondrio Derecho. Asociación con acantosis nigricans en niños con EHNA en el 85% de los pacientes se encuentra hepatomegalia siendo el hallazgo más frecuente y en el 12% puede encontrarse esplenomegalia.

Laboratorio: Alteraciones en la PFH en el 85.7% y la más constante es la elevación de las tasas séricas de las aminotransferasas 82%. La fosfatasa alcalina está elevada en el 30% de los pacientes, la hiperbilirrubinemia es detectada en casos aislados e hipoalbuminemia en solo el 4%.

La obesidad (85%), Diabetes Mellitus Tipo2 (32%), el antecedente de la toma de fármacos (65%) y la asociación obesidad y diabetes mellitus tipo2, hipertrigliceridemia e hiperuricemia (20%) son significativamente más frecuentes en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) que en los grupos con hepatopatía alcohólica. El volumen corpuscular medio es superior en los alcohólicos que en los no alcohólicos.

Clain y Lefkowitz y cols, demostraron que el cociente TGO/TGP mayor de 1 es sugestivo de hepatopatía alcohólica y si que supera a 2 es diagnóstico de esa etiología y permite diferenciar la hepatopatía alcohólica de las otras etiologías. Dada la inseguridad discriminativa de estas pruebas, se han buscado otros marcadores que sean más fieles de hepatopatía alcohólica como el cociente IgG/IgA y TGO mitocondrial / TGO total. La transferrina ha sido propuesta como buen marcador de etilismo crónico, sus elevaciones pueden persistir hasta una semana tras el exceso alcohólico.

El empleo del cociente TGOmitocondrial /TGOtotal no parece ser muy útil en la diferenciación entre estas 2 entidades ya que en los alcohólicos la TGO mitocondrial supone solo el 11.5% de la total y en la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) el 10% con una amplia superposición de valores entre ambos grupos. Por el contrario, la relación entre la transferrina desilada (TFd) y la transferrina total (TFt) (TFd/TFt) fue muy diferente en ambos grupos y se comporta como el mejor parámetro bioquímico para diferenciar ambas entidades. Mientras que en los alcohólicos la TFd representa el 2.4% de la total, en los sujetos con EHNA es solo el 0.5%.

El USG se observa un aumento difuso de la ecogenicidad. La sensibilidad oscila alrededor del 89% y su especificidad aumenta al 93%. En la TAC se ofrece como baja densidad difusa del parenquima hepático y ocasionalmente puede ser informada en forma focal. Similar información se puede obtener por IRM.

Cuadro clínico: Asintomático y solo es descubierto a raíz de USG abdominal que muestra el Hígado más refringente (brillante). Dolor abdominal HD.

Manifestaciones clínicas: Inespecíficas. Estado general bastante bueno. Los signos de descompensación hepatocelular son variables (10.50%). Es habitual un discreto dolor en HD. La asociación de acantosis nigricans en niños con EHNA. En el 85% se encuentra hepatomegalia siendo el hallazgo más frecuente y en el 12% puede encontrarse

esplenomegalia.

La obesidad (85%) , DMT (32%), el antecedente de ingesta de fármacos , la asociación obesidad, DMT2, hipertrigliceridemia e hiperuricemia (20%) son significativamente frecuentes en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Alteraciones en las pruebas de función hepática en el 85.7% de ellos, la más constante es la elevación de las tasas séricas de aminotransferasas en el 82%.

La fosfatasa alcalina está elevada en el 30%. La hiperbilirrubinemia es detectada en casos aislados e hipoalbuminemia en solo el 4%.

Existen diversos marcadores bioquímicos que son empleados habitualmente como indicadores de consumo alcohólico y de hepatopatía alcohólica tales como GGT, VCM, cociente TGO/TGP.

Las tasas de GGT son , en general, significativamente superiores en pacientes con hepatopatía alcohólica que en los diagnosticados de EHNA ( $6 \pm 5.5$  vs  $2.2 \pm 3.7$  veces). Solo tendrían utilidad diagnóstica las tasas que superen las 500 U/L.

El VCM se superior en los alcohólicos que en los no alcohólicos . Sospechosos de etiología alcohólica , volúmenes superiores a 100 fl (60% de los alcohólicos).

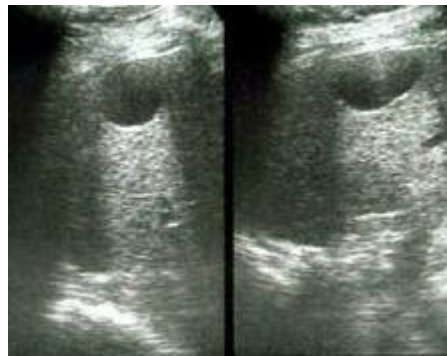
Clain y Lefkowitz y cols, entre otros ,mostrarón que el cociente , TGO/TGP mayor de 1 es sugestivo de hepatopatía alcohólica y que si supera a 2 es diagnóstico de esa etiología y permite diferenciar la hepatopatía alcohólica de las otras etiologías.

La valoración aislada de las aminotransferasas es de utilidad menor, ya que la sensibilidad es del 58% y la especificidad del 50%.

Dada la inseguridad discriminativa de estas pruebas, se han buscado otros marcadores que suelen ser fieles de hepatopatía alcohólica; como el cociente IgG/IgA y TGO mitocondrial /TGO total. Sin embargo no parece muy útil en la diferenciación entre estas 2 entidades ya que en los alcohólicos la TGO mitocondrial supone solo el 11.5% de la total y en la EHNA el 10% con una amplia superposición entre ambos grupos.

Por el contrario la relación entre la transferrina desalada (TFd) y la transferrina total (TFt) es muy diferente en ambos grupos y se comporta como el mejor parámetro bioquímico para diferenciar estas entidades. Mientras que en los alcohólicos la TFd representa el 2.4% de la total en los sujetos no alcohólicos es solo del 0.5% y sus elevaciones pueden persistir hasta una semana tras el exceso de alcohol.

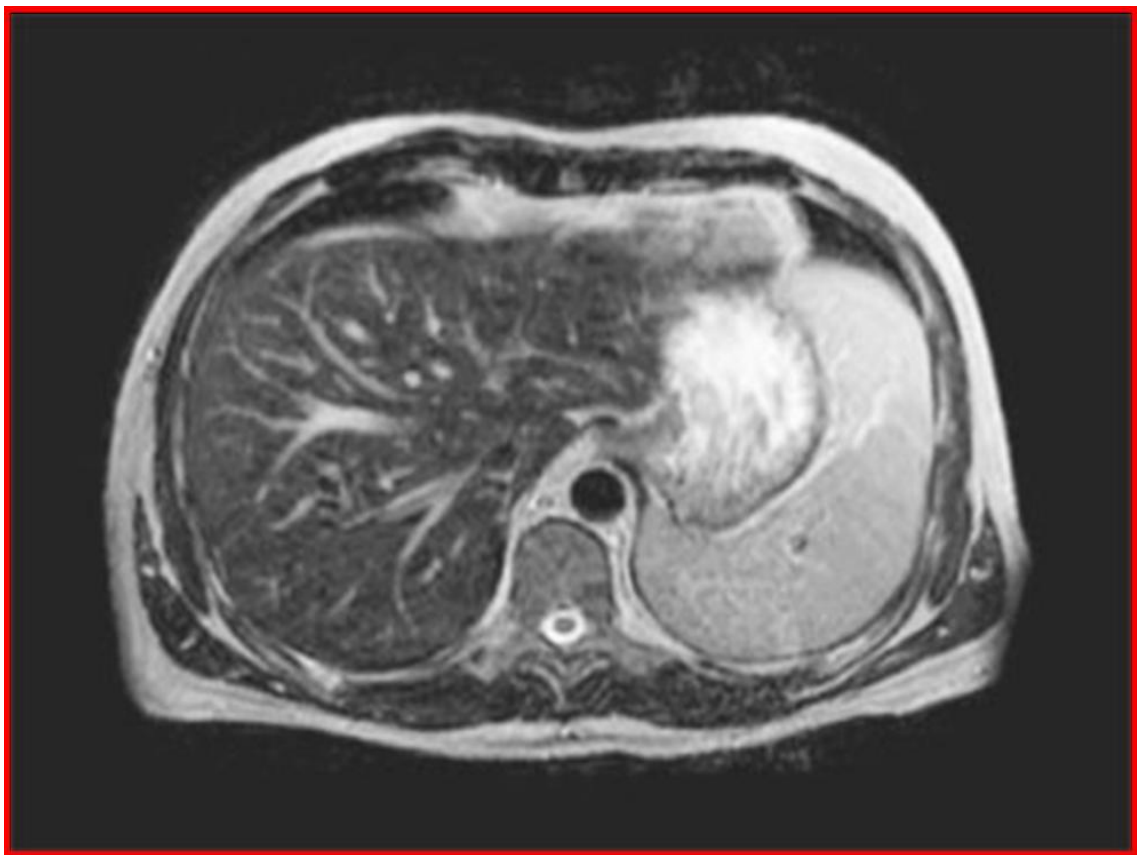
*USG ofrece un buen elemento de apoyo para el diagnostico. Sensibilidad oscila alrededor del 89% y su especificidad aumenta al 93%.*



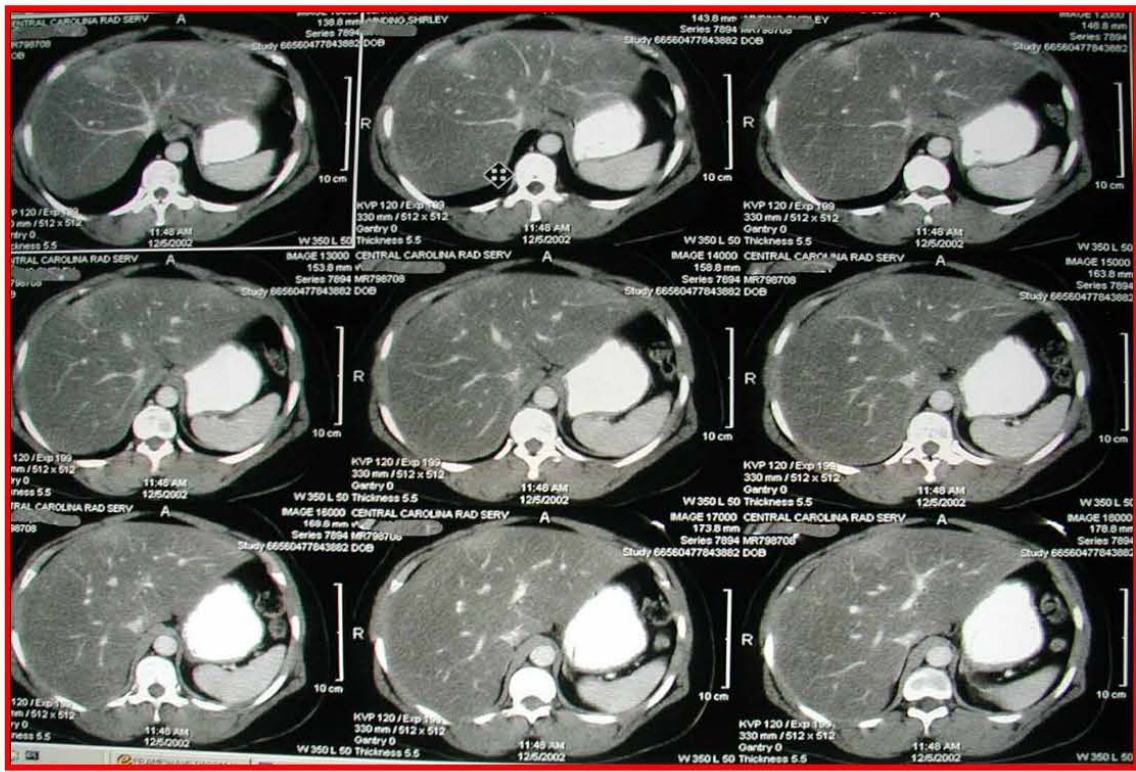




nalmente







### TRATAMIENTO:

*El tratamiento conocido hasta este momento es el control de peso corporal, de los niveles de glucosa y lípidos en la sangre.*

*No existe ningún tratamiento específico para este estado ,aunque cada régimen terapeutico debería incluir una reducción de peso gradual y supervisado ,una dieta balanceada y ejercicios ,al igual que ver los factores precipitantes y correccionales.*

*El tratamiento farmacologico: agentes que perfeccionen la resistencia a la insulina.*

*Las estrategias actuales se circunscriben a eliminar los factores de riesgo para dicha condición ,sto es, reducción de peso y corrección de la insulina-resistencia como medidas fundamentales.*

*La pérdida de peso en la población adulta ,sugieren que el paciente con sobrepeso debe perder inicialmente un 10% de su peso actual. La pérdida de peso demasiado rápido puede dar lugar a un empeoramiento del problema. Adicionalmente ,la pérdida de peso acelerada (> 1.5 kgs/semana) esta asociada a un riesgo aumentado de calculos biliares. El aumento de fibra podría tener relación con el mejoramiento de la resistencia a la insulina,así como la adición de ácidos grasos poliinsaturados podría tener un efecto benefico en el msmo sentido.*

*El ejercicio y la intensidad del mismo son factores que influyen prácticamente en los pacientes con sobrepeso e insulina-resistencia por lo cual se recomienda que los regimenes dieteticos se asocien a una actividad física prudente.*

*Debido a la asoaciación que existe entre la EHNA y la insulina-resistencia resulta atractivo pensar en el uso de agentes farmacologicos para la corrección de este problema en pacientes con EHNA. Existe actualmente dos categorías de drogas con esta propiedad, las BIGUANIDAS (Metformina) y la TIAZOLIDINEDIONAS (Pioglitazona y Rosiglitazona). Un estudio recientemente publicado por Marchesi y cols, donde se administro Metformina 500 mgs 3 veces al día por 4 meses a 20 pacientes con EHNA histológicamente documentada, demostro mejoría en un 50% en niveles de ALT ,aunque no hubo control histologico. Sanyal y cols, estudiarón 21 pacientes con EHNA de los cuales 10 recibieron Pioglitazona asociada a Vitamina E (como antioxidante y supuesto hepatoprotector) y 11 recibieron Vitamina E solamente. A los 6 meses realizarón biopsias hepaticas de control ,evidenciandose una mejoría en los scores de esteatosis, balonamiento de hepatocitos y presencia de cuerpos de Mallory en aquellos que recibirón la asoaciación mientras que en los que recibirón Vitamina E solamente no hubo cambios significativos.*

*La asociación de hipertrigliceridemia con HGNA y EHNA es conocida y ha sido también comentada. Un estudio demostro mejoría en la bioquímica hepatica en pacientes con EHNA e hipertrigliceridemia que recibirón Gemfibrozilo. No existe estudios a gran escala publicados con los inhibidores de la enzima 3-hidroxiacetil-coA reductasa (comúnmente conocidos como ESTATINAS) en HGNA o EHNA ,pero se recomienda el monitoreo de enzimas hepaticas rutinariamente en pacientes recibiendo dichos agentes.*

*Así mismo se tiene poca información acerca del rol de los agentes supuestamente hepatoprotectores en HGNA. Un estudio piloto controlado publicado por Laurin y cols, evaluo a 24 pacientes con EHNA quienes recibirón Acido Ursodesoxicólico (UDCA) a 13-15 mg/kg/día. En dicho estudio 16 pacientes que ademas tenían hipertrigliceridemia recibirón Clofibrato a 2 grs diarios. Se observó una mejoría en los niveles de fosfatasa alcalina ,ALT,AST ,GGT y esteatosis en los que recibirón UDCA ,en cambio, en los que recibirón Clofibrato no se observó mejoría alguna en ninguno de los parámetros mencionados.*

*No existe tratamiento específico para esta condición aunque todo esquema de tratamiento debe pasar por una reducción gradual y monitorizada del peso corporal, un régimen de dieta y ejercicios supervisados y la corrección de los factores precipitantes. No existe aún tratamiento farmacologico específico aceptado para HGNA o EHNA. El futuro parece estar*

concentrado en agentes que mejoren la resistencia a la insulina. Debemos mientras tanto procurar en lo posible estudiar la prevalencia del HGNA en nuestro medio y cuando clínicamente sea pertinentes estudiar histológicamente aquellos con alto riesgo de fibrosis.

No existe ninguna medida terapéutica que hasta la fecha haya probado su eficacia de manera científica en la mejoría de las lesiones de EHNA ni tampoco evitar la progresión de la enfermedad.

Modificar los factores de riesgo que han sido asociados a la EHNA. La reducción del peso, el control de la hiperglicemia e hiperlipidemia y evitar o discontinuar el uso de fármacos potencialmente tóxicos son las claves del tratamiento en este momento.

En la esteatosis hepática simple basta recomendar la reducción gradual de peso si existe OBESIDAD. El control del peso, parece traducirse en una mejoría de la bioquímica hepática de la esteatosis, aunque no se ha demostrado un efecto beneficioso en la inflamación ni en la fibrosis. No está determinada la cuantificación exacta del grado de pérdida que se requiere para normalizar el perfil hepático, aunque sí está claro que deben evitarse las reducciones rápidas, ya que se movilizan grandes cantidades de ácidos grasos lo que empeoraría más la esteatosis hepática. Se considera un ritmo adecuado el perder 3-4 kgs al mes. Dieta ideal aquellas que alteren de forma importante la proporción de nutrientes. Dieta que contenga al menos mínimas cantidades de proteínas, ácidos grasos esenciales, vitaminas y minerales y sea pobre en grasa saturada.

Asociar la práctica de ejercicio físico regular a una dieta hipocalórica consigue efectos beneficiosos adicionales, al controlar la obesidad y mejorar la glucemia y la hiperlipemia de manera simultánea. El ejercicio no solo aumenta el gasto calórico sino que también promueve el cumplimiento de la dieta; suele aumentar además el deseo de comidas ricas en carbohidratos y reduce el de aquellas ricas en grasas. Actualmente no se recomiendan otras medidas para reducir pero, tales como fármacos con acción simpaticomimética (inhiben el apetito y aumentan el gasto energético), inhibidores de la serotonina (disminuyen el apetito) o la leptina (proteína sintetizada por el tejido adiposo que interviene en el metabolismo lipídico y cuyo papel en la patogenia y tratamiento de la obesidad, aún no está claro. En casos de obesidad mórbida puede plantearse la cirugía, siendo el proceder utilizado con mayor frecuencia la reducción gástrica (gastroplastia), teniendo en cuenta que se han descrito casos de empeoramiento de la lesión grasa del Hígado tras la intervención.

La Diabetes Mellitus tipo 2 es la segunda condición asociada a la EHNA en orden de frecuencia. Muchos pacientes diabéticos son obesos y múltiples estudios han demostrado la mejoría en la tolerancia a la glucosa tras la pérdida de peso considerando que la hiperinsulinemia e insulinoresistencia pueden intervenir en la patogenia de la EHNA, se han buscado nuevos fármacos que mejoren el control de la glucemia pero sin estimular la secreción de insulina. La troglitazona es un nuevo antidiabético oral, que aumenta la sensibilidad periférica a la acción de la insulina sin estimular su secreción y que no causa hipoglucemia, incluso en pacientes euglucémicos.

También el control del peso parece ser el pilar básico en el control de la hiperlipemia asociada a la EHNA. El uso de hipolipemiantes, como el clofibrato, no ha demostrado mejoría bioquímica ni histológica en estos pacientes. Sin embargo algunos estudios parecen mostrar mejoría analítica y de la esteatosis hepática con el uso de Gemfibrozilo (600 mg/día) y Bezafibrato, aunque con independencia de la cifra de triglicéridos.

La esteatosis /EHNA asociada a nutrición parenteral total parece justificarse por la administración de soluciones ricas en hidratos de carbono con el estímulo subsiguiente de la secreción de insulina y de síntesis de ácidos grasos e inhibición de su oxidación. Aunque estudios experimentales con suplementos de colina o de glucagón añadidos a la NPT han mostrado mejoría o prevención de la lesión grasa del Hígado, actualmente la recomendación es utilizar soluciones ricas en lípidos, ya que se ha comprobado que previenen la esteatosis.

En cuanto a los fármacos implicados en la aparición de la EHNA, parece lógico evitar su administración y retirarlos si se sospecha hepatotoxicidad.

En los casos de EHNA asociada a sobrecrecimiento bacteriano (cirugía de la obesidad, divertículos del Intestino Delgado, resección intestinal masiva), el tratamiento antibiótico es capaz de prevenir o revertir la esteatosis e incluso la inflamación y fibrosis. Metronidazol a 750-2000 mg/día durante períodos de 3 meses alternando con otros sin tratamiento. Además

en los casos de cirugía de la obesidad (gastroplastía, derivación biliopancreática), se recomiendan dietas pobres en hidratos de carbono y grasas para disminuir así el estímulo posprandial de liberación de insulina. En algunos pacientes con cirugía intestinal reivativa (bypass yeyunoileal o yeyunocolica) la EHNA es marcada y progresiva, siendo necesario practicar reconstrucción del tránsito intestinal, eliminando el asa desfuncionalizada. Tratamientos específicos que podrían actuar sobre mecanismos patogénicos de la EHNA, pero los resultados son muy preliminares. El ácido Ursodesoxicólico a dosis de 13-15 mg/kg/día durante 12 meses provoca mejoría analítica y de la esteatosis hepática, pero no del resto de lesiones morfológicas de la EHNA. Se trata de un fármaco utilizado con seguridad en otras enfermedades de etiología desconocida. Este medicamento posee múltiples mecanismos potenciales de acción como son el desplazamiento de sales biliares hidrofóbicas tóxicas desde el pool de sales biliares, acción inmunomoduladora y efectos citoprotectores que previene la lesión de la membrana hepatocelular. Basándose en las teorías patogénicas actuales que implican a las endotoxinas bacterianas, determinadas citoquinas (TNF-alfa) y formación de radicales libres de oxígeno, es posible que un futuro próximo puedan desarrollarse terapias específicas para evitar la aparición de inflamación y fibrosis, características de la EHNA.

Sustancias antioxidantes, como el alfa-tocoferol, del que existe un estudio piloto con resultados favorables, el S-adenosil-L-metionina (SAME), los anticuerpos anti-TNF y el uso de antibióticos, son medidas que en un futuro pueden demostrar su utilidad.

No se debe olvidar que estos pacientes parecen ser especialmente sensibles a pequeñas cantidades de etanol, probablemente como consecuencia de un polimorfismo genético en el citocromo PYP2E1 o en el TNF-alfa por lo que se debe prestar especial atención a la abstinencia alcohólica.

Buen control metabólico. Descenso de peso paulatino. No existe tratamiento eficaz y comprobado. Se han realizado cortos estudios suministrando Gemfibrozil, Tocoferol, Metformina, Ácido Ursodesoxicólico y Betaína. Se indica orientar el tratamiento de EHNA en 2 ejes básicos: los que cursen sin actividad necroinflamatoria y los que si la poseen. Sin embargo en ambos casos lo recomendable será el buen control de peso con descenso paulatino y control de la glucemia.

## MATERIAL Y METODOS

### DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

Se seleccionaron los pacientes que acudieron a la Consulta Externa de Gastroenterología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE, en el período comprendido de Octubre del 2006 a Octubre del 2007, con diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico, basado en los siguientes criterios:

#### 1.-CLINICOS:

a) Alcoholismo negativo, descartando ingesta crónica de alcohol mediante:

\*GGT

\*VCM

\*Cociente AST/ALT > 2

\*Transferrina.

b) Dolor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, etc.

c) Antecedente de: Obesidad, Diabetes Mellitus Tipo2, Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, Hipertensión Arterial, Hiperuricemia, Ingesta de Medicamentos, Cirugía Gastrointestinal, etc.

#### 2.-LABORATORIO:

\*Incremento de Aminotransferasas

\*Incremento de la GGT

\*Panel Viral Negativo para VHB y VHC.

\*Saturación de Transferrina < 50%

\*Anticuerpos antinucleares negativos.

#### 3.-GABINETE:

\*USG: hiperecogenicidad hepática

\*TC.

Al realizar el diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico, se recolectarán la información, sobre los factores relacionados, edad, sexo, IMC, hallazgo clínico más relevante, alteración de la prueba de función hepática más sobresaliente así como la clasificación de Child-Pugh.

#### 1.-Factores de riesgo relacionados:

\*Obesidad

\*Diabetes Mellitus Tipo2

\*Obesidad +Diabetes Mellitus Tipo2

\*Hipertensión Arterial

\*Hiperuricemia

\*Hipertrigliceridemia

\*Hipercolesterolemia

\*Ingesta de medicamentos

\*Cirugía de Tubo Digestivo.

2.-Sexo

3.-Edad

4.-IMC

5.-Hallazgo clínico más sobresaliente

6.-Alteración de la prueba de función hepática más frecuente.

7.-Clasificación de Child-Pugh.

Posteriormente se realizó la aplicación de cédula de recolección de datos (cuestionario anexo) tomándose como:

### CRITERIOS DE INCLUSION:

1.-Hombres o Mujeres

2.-Mayores de 18 años

3.-Menores de 90 años

4.-Con diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico de acuerdo a criterios clínicos, laboratorio e imagenológicos.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.-Hepatopatía crónica por Alcohol
- 2.-Hepatopatía crónica Viral (VHB, VHC).
- 3.-Hepatopatía crónica Autoinmune
- 4.-Hemocromatosis
- 5.-Neoplasia o sospecha
- 6.-Hepatopatía congestiva.

Siendo nuestro estudio , Prospectivo, Descriptivo, Longitudinal y Transversal , que se llevará a cabo en la Consulta Externa de Gastroenterología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE , en el período comprendido de Octubre del 2006 a Octubre del 2007 , con el fin de conocer la prevalencia e incidencia del Hígado Graso No Alcohólico , así como sus factores relacionados, edad, sexo, IMC, hallazgo clínico más frecuente, alteración de la prueba de función hepática más constante, clasificación de CHILD-PUGH; ya sean hombres o mujeres ,entre 19 y 90 años ,recolectandose los datos en una hoja de datos y con la consiguiente formación de una base de estos.

Para el procesamiento de los parámetros de Pruebas de Función Hepática, Química Sanguínea, Biometría Hemática, Tiempos de coagulación, en el estudio se proceso mediante el servicio de laboratorio de análisis clínico del hospital en equipos Coulter y Spectra 10.

Los datos se procesarán con estudios de medidas de tendencia central (cálculo de porcentajes, medias, rangos, incidencia y desviación estandar) , y análisis multivariado para obtener significancia estadística.

Así mismo se trabajo para lo anterior con el siguiente cronograma de actividades:  
Octubre del 2006 a Agosto 2007: selección de pacientes, Recolección de datos : Agosto 2007, Análisis de datos y conclusión de tesis Agosto 2007.

Se recolectarán los datos en una hoja de datos y se formo la base de datos correspondientes, para su posterior procesamiento.

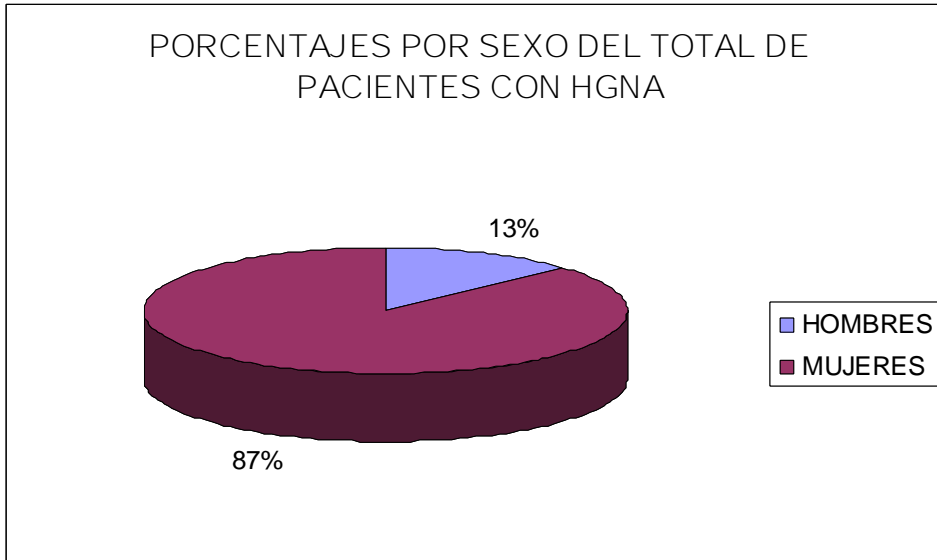
## RESULTADOS

Total de pacientes: 30 pacientes.

Por Sexo:

1.-Hombres: 4 pacientes (13%)

2.-Mujeres: 26 pacientes (87%)

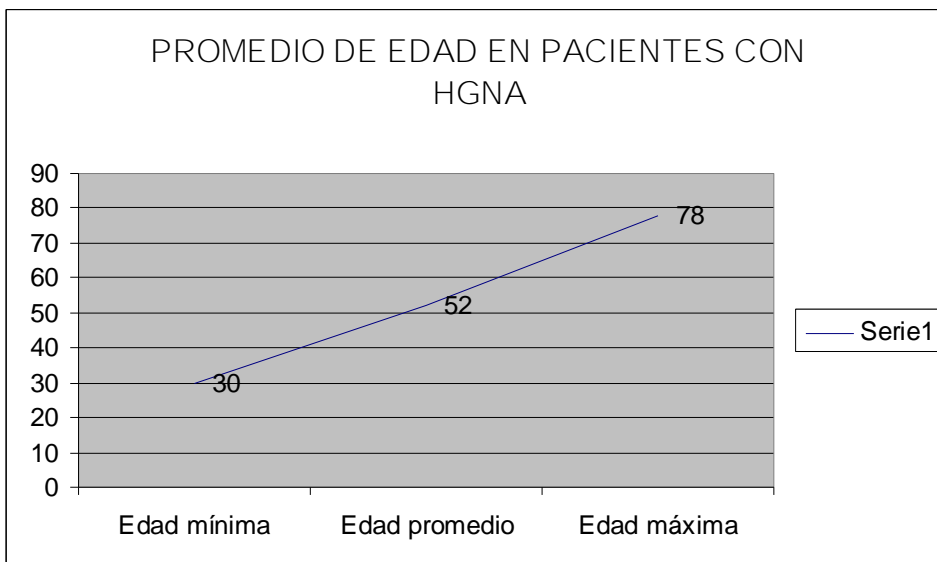


Por Edad:

1.-Edad mínima: 30 años

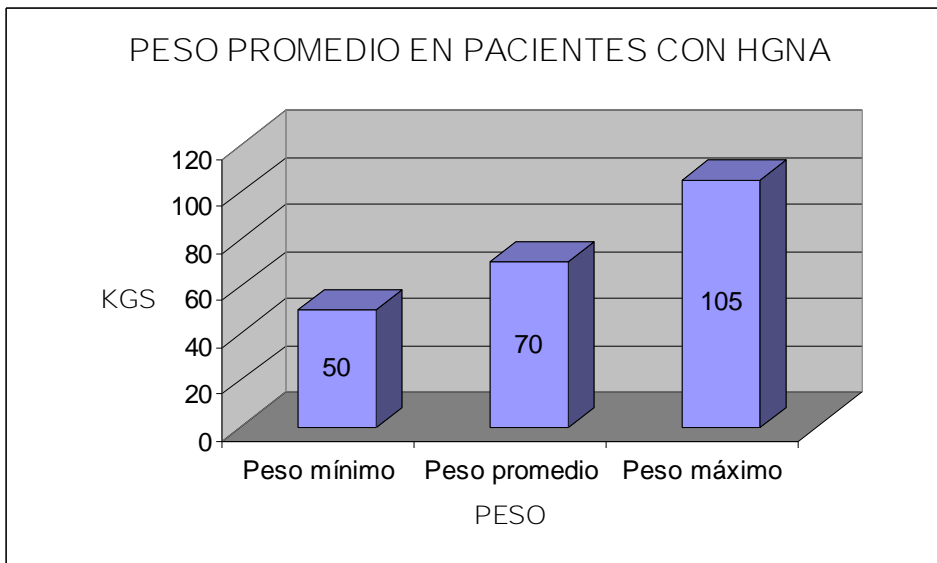
2.-Edad máxima: 78 años

3.-Media: 52 años



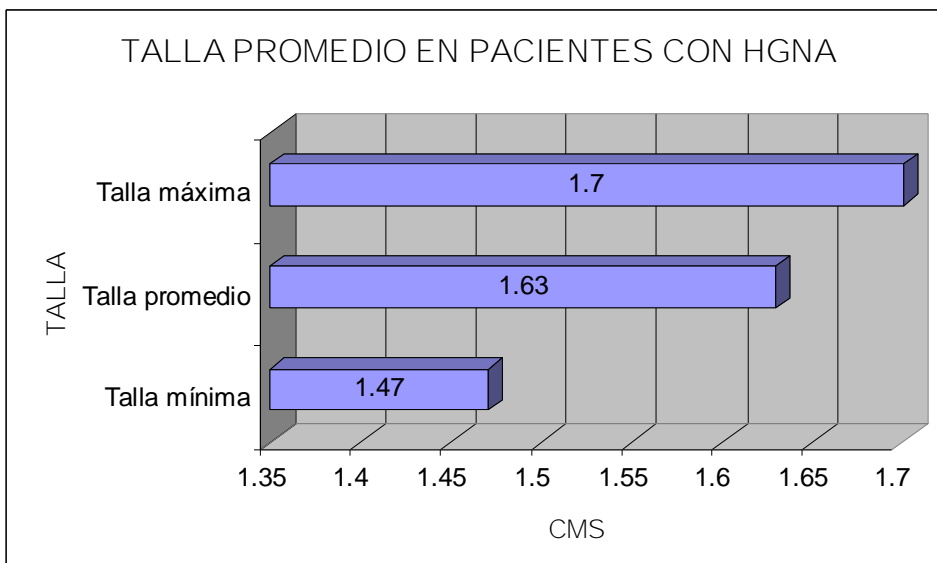
Por Peso:

- 1.-Peso mínimo: 50 kgs
- 2.-Peso promedio: 70 kgs
- 3.-Peso máximo: 105 kgs



Por Talla:

- 1.-Talla mínima: 1.47 cms
- 2.-Talla Promedio: 1.63 cms
- 3.-Talla máxima: 1.70 cms



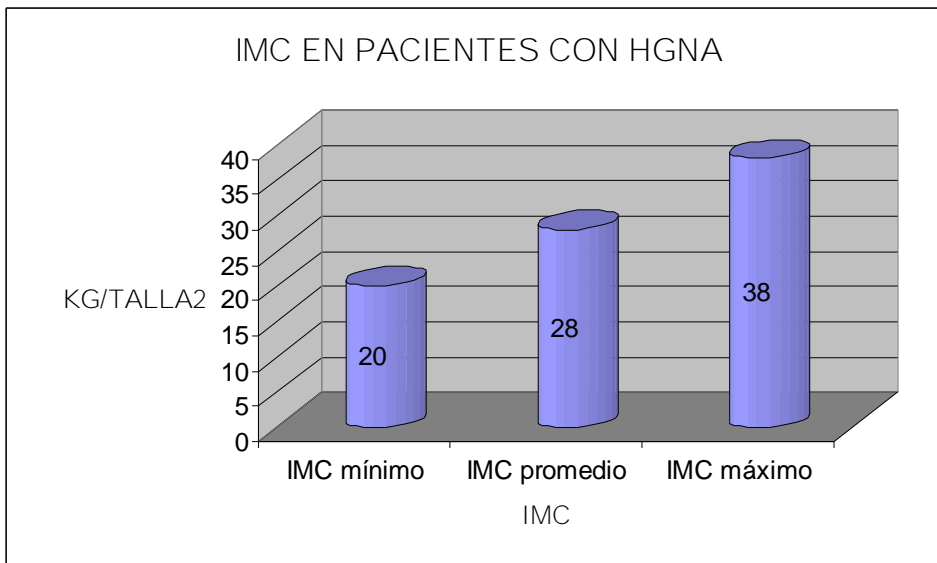


Por IMC:

1.-IMC Mínimo: 20

2.-IMC Promedio: 28

3.-IMC Máximo: 38

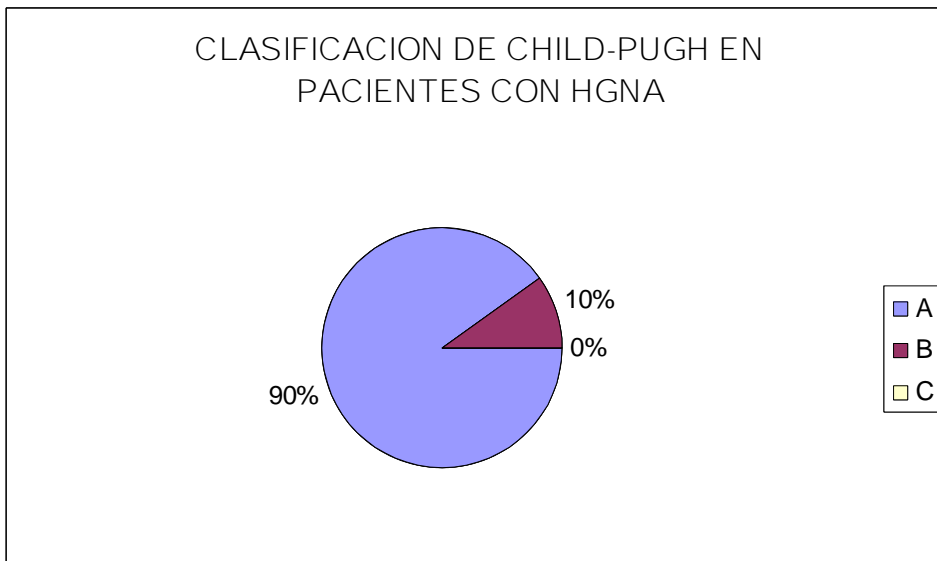


De acuerdo a la clasificación de Child-Pugh:

1.-A: 27 pacientes (90%)

2.-B: 3 pacientes (10%)

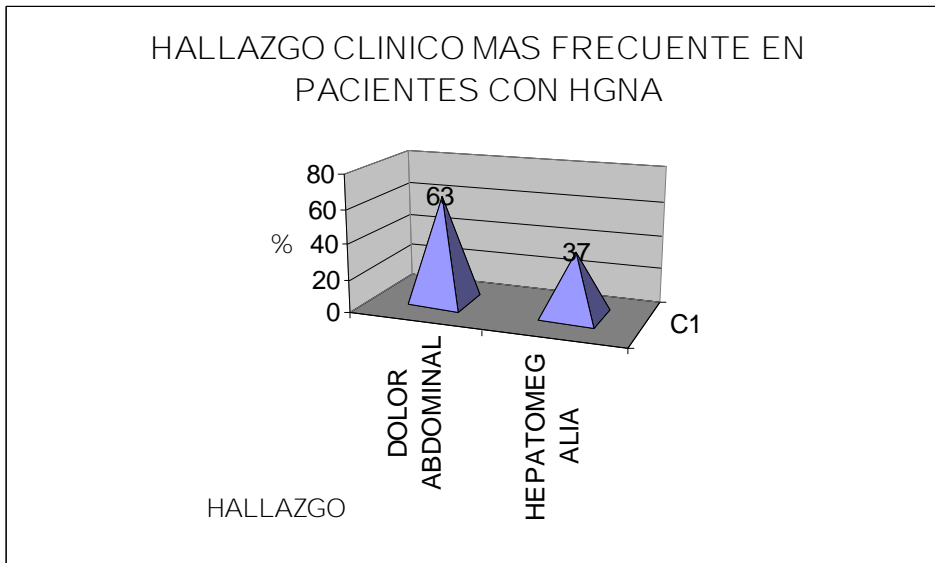
3.-C: 0 pacientes



De acuerdo al hallazgo clínico más frecuente:

1.-Dolor abdominal: 19 pacientes (63%)

2.-Hepatomegalia: 11 pacientes (37%).



Prueba de Función Hepatica más frecuentemente alterada:

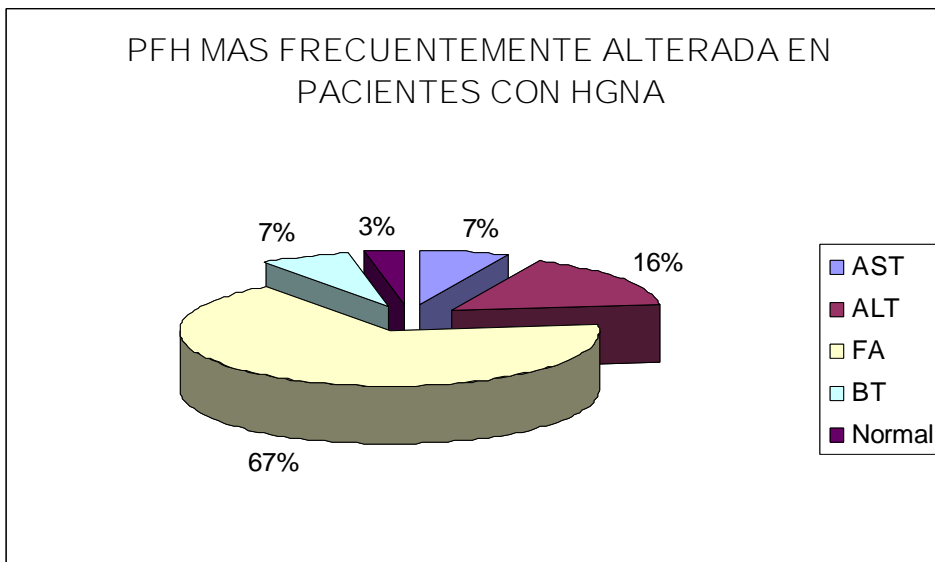
1.-AST: 2 pacientes (7%)

2.-ALT: 5 pacientes (16%)

3.-FA: 20 pacientes (67%)

4.-BT: 2 pacientes (7%)

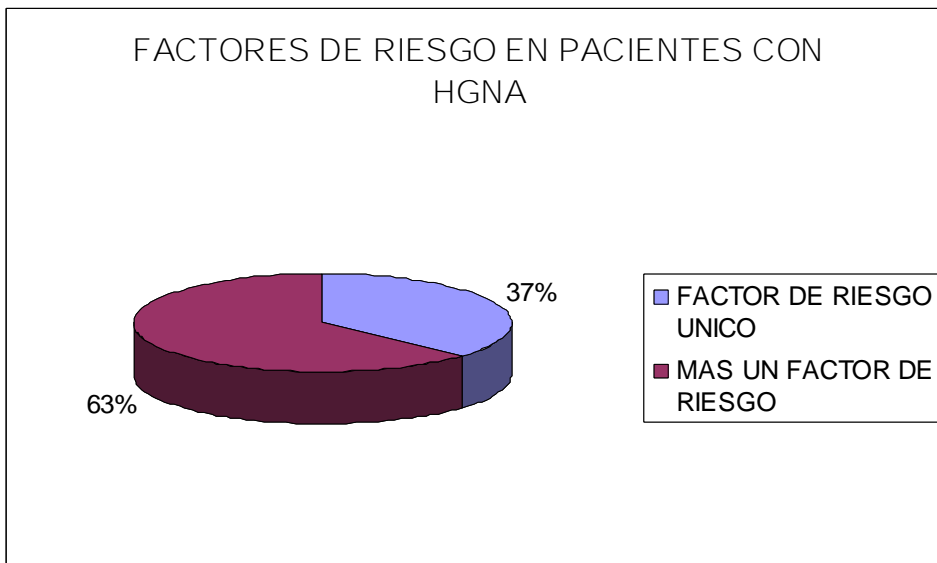
5.-Normal: 1 paciente (3%)



Pacientes con HGNA con un solo factor de riesgo o con más de uno:

1.-Factor de riesgo único: 12 pacientes (40%)

2.-Más de un factor de riesgo: 18 pacientes (60%)



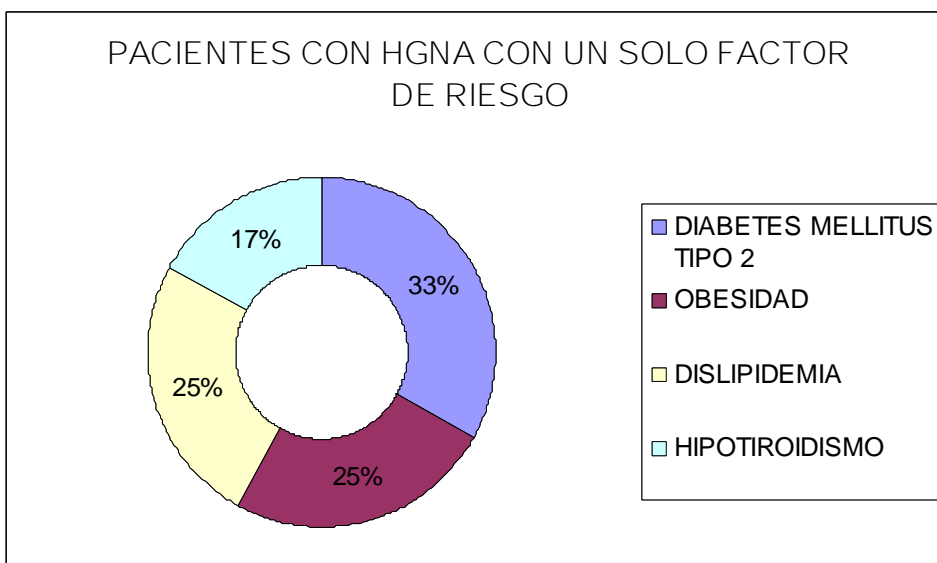
Pacientes con HGNA con un solo factor de riesgo:

1.-Diabetes Mellitus Tipo 2: 4 pacientes (33%)

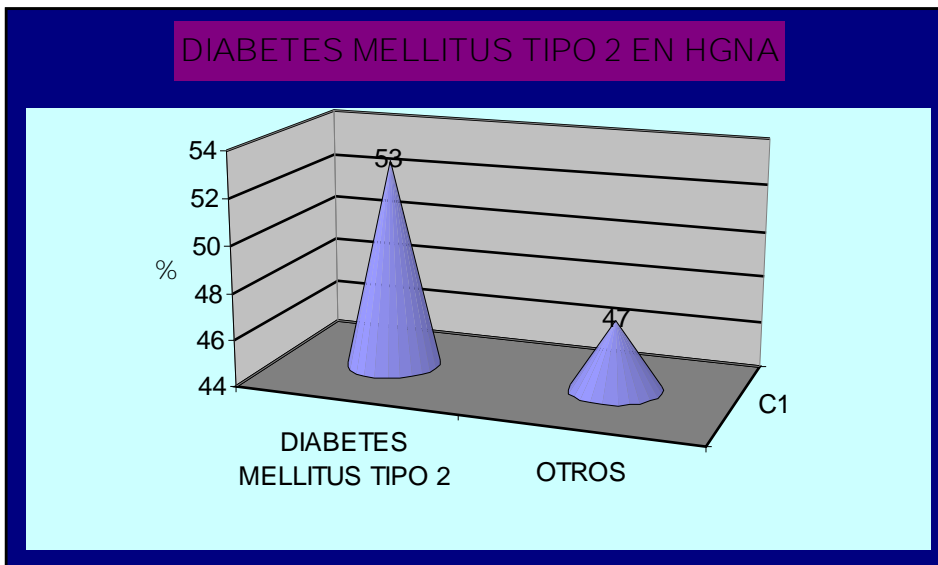
2.-Obesidad: 3 pacientes (25%)

3.-Dislipidemia: 3 pacientes (25%)

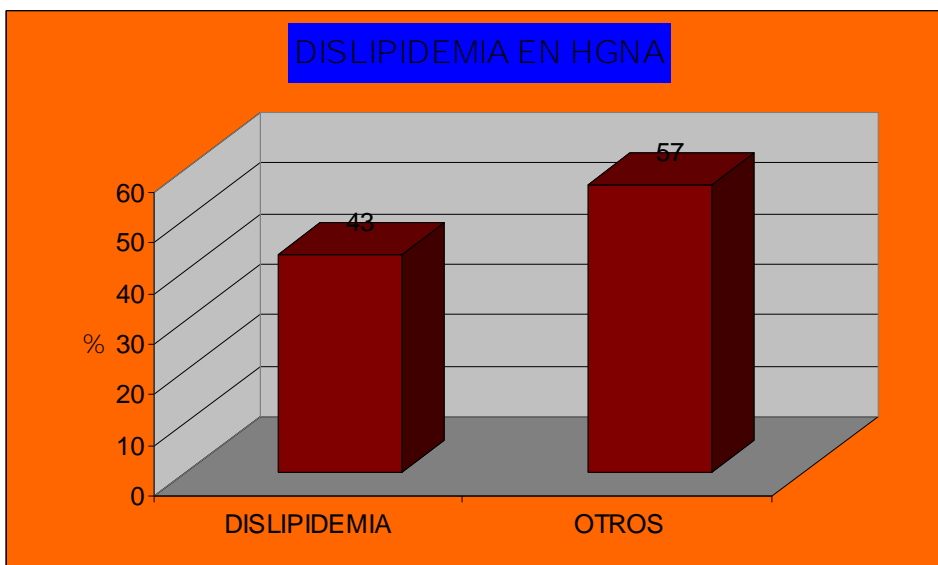
4.-Hipotiroidismo: 2 pacientes (17%)



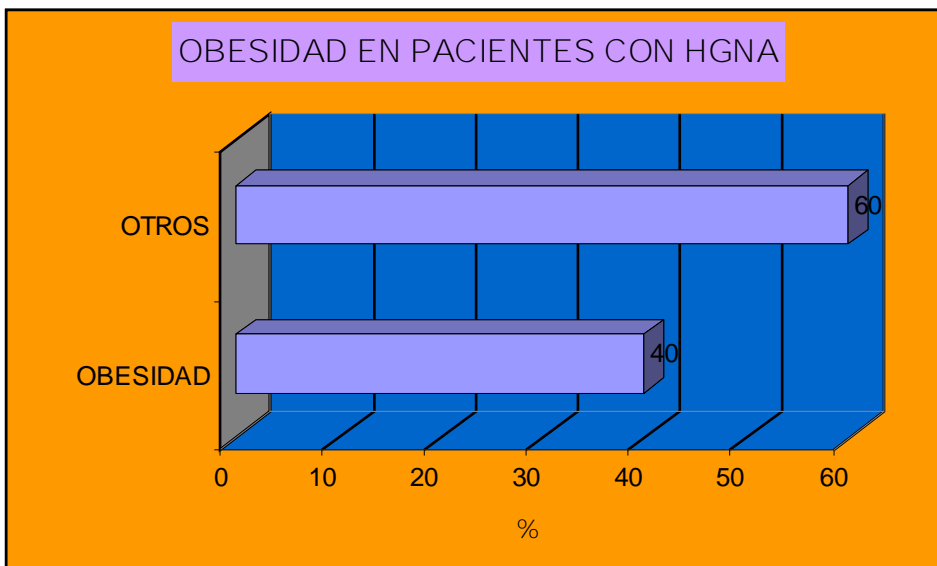
Principales factores de riesgo relacionados con HGNA:  
1.-Diabetes Mellitus Tipo 2: 16 pacientes (53%)



2.-Dislipidemia: 13 pacientes (43%):



3.-Obesidad: 12 pacientes (40%):

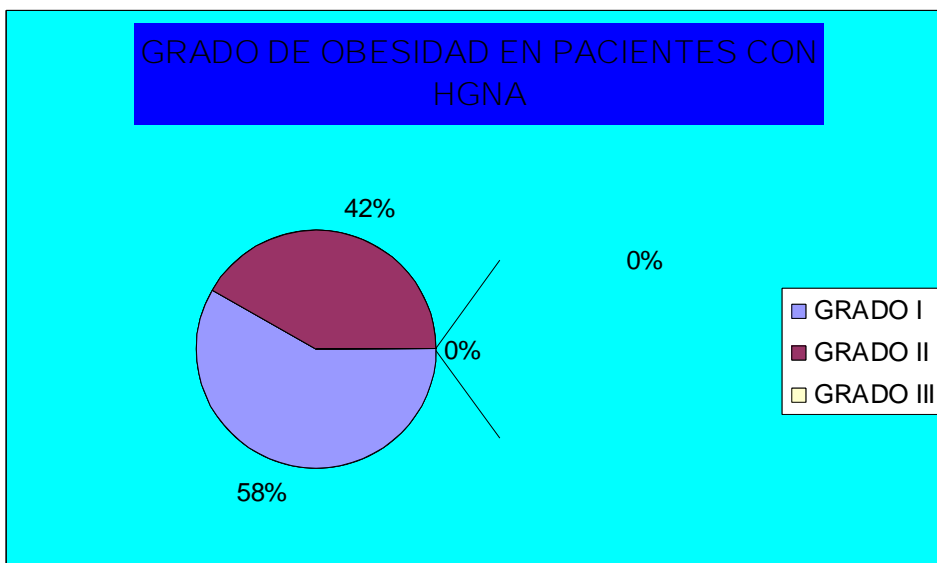


4.-GRADOS DE OBESIDAD:

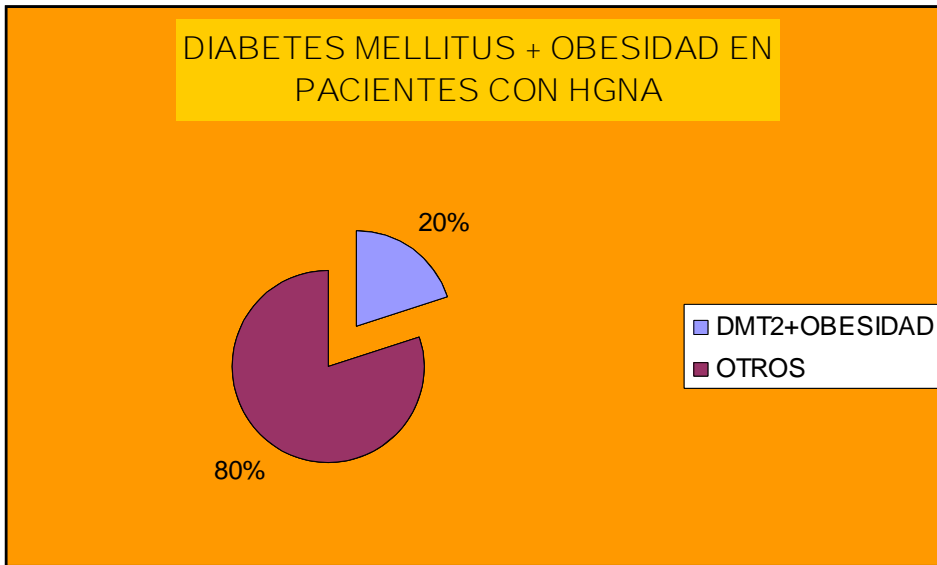
1.-GRADO I: 7 pacientes (58%)

2.-GRADO II: 5 pacientes (42%)

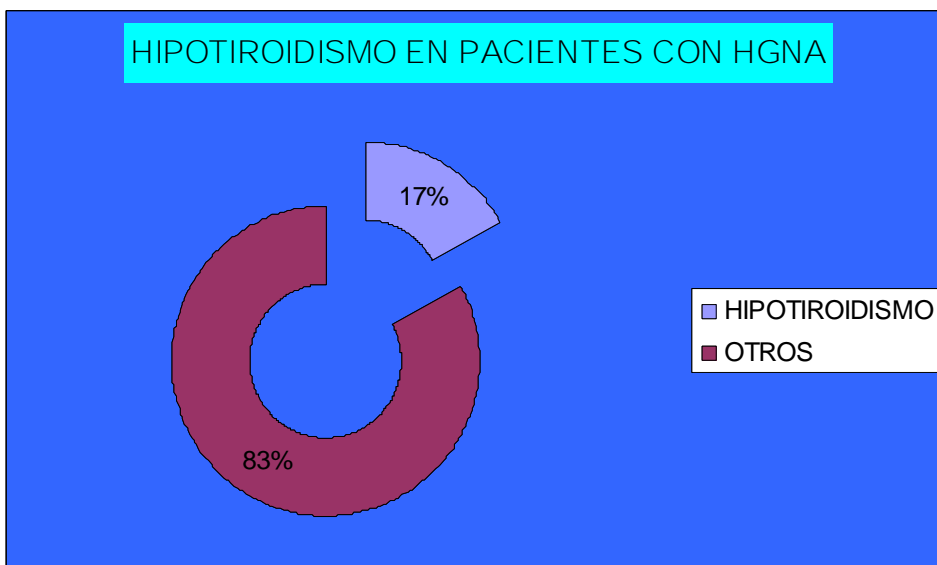
3.-GRADO III: 0 pacientes.



5.-Diabetes Mellitus Tipo 2 + Obesidad: 6 pacientes (20%)



6.-Hipotiroidismo: 5 pacientes (17%)



7.-Resto de factores de riesgo:

\*Hipertensión Arterial Sistémica: 5 pacientes (17%)

\*Artritis Reumatoide: 3 pacientes (10%)

\*Diabetes Mellitus Tipo 1: 1 paciente (3%)

\*Diabetes Mellitus Tipo 1+ Obesidad: 1 paciente (3%)

\*Fibromialgia: 1 paciente (3%)

\*Adenocarcinoma de próstata: 1 paciente (3%).

### DISCUSIONES:

*El Hígado Graso No Alcohólico, se trata de una patología, que anteriormente se sabía muy poco de ella; y gran porcentaje de estos, se diagnosticaban erróneamente como hepatopatía o cirrosis criptogénica, ya que se descartaban orígenes alcohólico, virales, inmunológicos, por nombrar algunos.*

*Hoy en día se conoce más sobre esta enfermedad y la progresión desde un simple Hígado Graso, Esteatohepatitis (NASH) hasta progresar hasta Cirrosis Esteatohepática, con gran complicaciones derivadas de daño hepatocelular así como de Hipertensión Portal.*

*Durante el estudio, antes que otra cosa, los casos reportados como criptogénicos, la mayoría de estos, entro dentro del apartado de Hígado Graso No Alcohólico, determinado por exámenes de laboratorio y de gabinete.*

*Se evidencio en la consulta de Gastroenterología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE un total de 30 pacientes con Hígado Graso No Alcohólico, de los cuales la mayoría correspondieron a mujeres (87%), con una edad promedio de 52 años, un peso promedio de 70 kgs y una talla promedio de 1.63 cms.*

*El IMC promedio encontrado correspondio a 28 kg/talla<sup>2</sup>.*

*A todos los pacientes se le dio puntaje para obtener la clasificación de Child-Pugh, correspondiendo la mayoría a el estadio A (90%) y el 10% al estadio B, no se encontro ninguno para estadio C.*

*El Hallazgo clínico más frecuentemente encontrado, durante el interrogatorio y la exploración física fue el dolor abdominal y la hepatomegalia,, siendo más frecuente el dolor abdominal con un 63%.*

*La prueba de función hepática más alterada fue en primer la Fosfatasa Alcalina (67%) y le siguió la ALT con un 16%.*

*Entre los factores de riesgo asociados a esta entidad, se encontro que el 40% correspondía a un solo factor de riesgo, en cambio el 60% correspondían a factores múltiples relacionados con Hígado Graso No Alcohólico.*

*Dentro de los factores de riesgo unicos, encabezo la lista en orden de frecuencia la Diabetes Mellitus tipo2 (33%), Obesidad (25%), Dislipidemia (25%) y el Hipotiroidismo(17%)*

*Cabe mencionar que se evidenciaron factores de riesgo para Hígado Graso No Alcohólico, asociados el más frecuente fue la Diabetes Mellitus, después la Dislipidemia y la Obesidad como lo más frecuentes. Entre otros no tan frecuentes se encontro el Hipotiroidismo, la Hipertensión Arterial Sistemica, Artritis Reumatoide incluso un caso de adenocarcinoma de próstata.*

## CONCLUSIONES

Los factores de riesgo relacionados con Hígado Graso No Alcohólico, más frecuentes, en 30 pacientes diagnosticados, fueron en primer lugar la Diabetes Mellitus Tipo 2 (16 pacientes) con una prevalencia del 53%, seguida de la Dislipidemia (13 pacientes) con 43%, Obesidad (12 pacientes) con 40%; de esta el Grado I (7 pacientes) el 58% y el Grado II (5 pacientes) el 42%, no se encontró Grado III de obesidad. Le siguió la Diabetes Mellitus Tipo 2 asociada a Obesidad (6 pacientes) con 20%, Hipertensión Arterial Sistémica (5 pacientes) con 17%, Hipotiroidismo (5 pacientes) con 17%, Artritis reumatoide (3 pacientes) con 10%, Diabetes Mellitus Tipo 1 (1 paciente) con 3% al igual que la Fibromialgia y el adenocarcinoma de próstata.

Las mujeres tuvieron Hígado Graso No Alcohólico en un 87% (26 pacientes comparados con 13% (4 pacientes) en hombres.

La edad promedio fue de 52 años, con una mínima de 30 años y máxima de 78 años.

El peso promedio fue de 70 kgs, con un peso mínimo de 50 kgs y un máximo de 105 kgs.

La talla promedio fue de 1.63 cms, con una mínima de 1.47 c,s y una máxima de 1.70 cms.

El IMC promedio fue de 28, con una mínima de 20 y una máxima de 38.

La mayoría de los pacientes el 90% (27 pacientes) tuvieron Clasificación Child-Pugh A al momento del diagnóstico y solo el 10% (3 pacientes) tuvieron Child-Pugh B, y ninguno fue clasificado como C.

El hallazgo clínico más frecuentes fueron el dolor abdominal y la hepatomegalia, considerando el dolor abdominal, como más frecuente en un 63% (19 pacientes) y la hepatomegalia en un 37% (11 pacientes).

La Prueba de función hepática más alterada fue en orden decreciente: la Fosfatasa alcalina en un 67%, la ALT en un 16%, la AST en un 7% y la Bilirrubina Total en un 7%, solo un paciente no presentó alteración en las PFH.

Dentro de los factores de riesgo relacionados con Hígado Graso NO Alcohólico, se presentaron como enfermedad única en un 40%, siendo la Diabetes Mellitus Tipo 2 con un 33%, Obesidad 25%, Dislipidemia 25% e Hipotiroidismo en 17%, y con más de una enfermedad un 60%.



### BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Day C. James; *Gastroenterology*, 1998, 114: 842-5.
- 2.-Castellano, G; *Gastroenterol Hepatol*, 1999; 22: 13-19
- 3.-Martí, Bonmati, L. ; *Gastroenterol Hepatol* ,1999, 22: 25-26
- 4.-Brunt et al; *Am J Gastroenterol*, 1999;94: 2067-2074
- 5.-Angulo P. *Hepatology* , 1999: 30: 1356-62
- 6.-Padilla, Machaca; *Esteatohepatitis No Alcohólica, Gastroenterología* 7.-Peru, 2000: vol 20 #1.
- 8.-Matteoni ; *Gastroenterology*; 2000 ,118: 1413-9
- 9.-Angulo P.; *NEJ Med* 2002;346:1221-31
- 10.-Poniachik, Definición de Esteatohepatitis, *Gastr Latinoam*,2002,vol 13,1:9-10.
- 11.-Alvarez Martínez Hector; *Esteatohepatitis no alcohólica*, *Revista Gastroenterol Mex*; 2002;67(2):118-125
- 12.-Arun,J. Sanyal,AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease,*Gastroenterology*,2002,Vol 123,5:1705-1725
- 13.-Cayetano Heredia, Hígado Graso no alcohólico, *Rev.Gastrenterol Peru*,2003,23:49-57
- 14.-Bosques-Padilla, Esteatosis Hepatica y virus de hepatitis C, *Gac Med Mex*,2004:140:2:73-6
- 15.-Pichardo-Bahena, Obesidad y esteatohepatitis: aspectos histológicos, *Gac Med Mex*,2004,140:2 :33-40
- 16.-Alvarez Martínez, Mecanismos moleculares patogénicos en la esteatohepatitis no alcohólica, *Rev Gastrenterol Mex* 2004: 69 (3): 176-183.
- 17.-García-Monzon C.; *Gastroenterology Hepatol*; 2004: Vol 3
- 18.-Jesús Medina, Approach to the Patogénesis and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis, *Diabetes Care*,2004;27:2057-2066
- 19.-Lopez Dieguez Puerta; *Esteatohepatitis No Alcohólica*, *Enigma de una mala evolución*; *An. Med.Interna (Madrid)*, 2005, Vol 22: 2.
- 20.-Alvarez Martínez, Prevalencia de Esteatohepatitis no alcohólica en adultos con Síndrome metabólico en Oaxaca, *Gac Med. Mex* ,2005;141(1):7-12
- 21.-G.Castellano, Esteatosis y esteatohepatitis, *Gastroenterol Hepatol* 1999:107:1103-1106