



ARTÍCULO ORIGINAL

Relación entre el diagnóstico morfológico de EHNA (esteatohepatitis no alcohólica) y pruebas de función hepática en un grupo de pacientes con obesidad extrema

Sonia Chavarría-Arciniega,* Juan Carlos López-Alvarenga,**** Norma Ofelia Uribe-Uribe,**
Miguel Herrera-Hernández,*** Jorge González-Barranco*

* Clínica de Obesidad del Departamento de Endocrinología y Metabolismo.

** Departamento de Patología. *** Departamento de Cirugía.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**** Department of genetics. Southwest Foundation for Biomedical Research. San Antonio, Texas.

Relationship between morphological diagnosis of NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis) and liver function test in a group of patients with morbid obesity. Cases study.

ABSTRACT

The non-alcoholic steato-hepatitis (NASH) is a common disorder in obese, type 2 diabetics, female and patients with dislipidaemia. Hepatic biochemical test are abnormal. Despite the lack of its own morphological characteristics, NASH can be differentiated from other pathologies, the gold standard for diagnosis is liver biopsy. Material and methods: We designed a retrospective, comparative, observational and cross-sectional study. Thirty-five obese subjects (11 men and 24 women) who underwent to bariatric surgery and liver biopsy were included. Data were taken from clinical files, such as anthropometric and biochemical test. Those who had clinical history of related alcohol ingestion or liver damage related to drugs were excluded. A experienced pathologist classified the biopsies according to Brunt classification. Liver slides were classified according to 1) presence of NASH; 2) Inflammation and 3) Fibrosis. Differences between groups were analysed by ANOVA and Spearman correlation. Results: We found differences between women (w) and men (m) for height (m: 1.71 ± 0.9 vs. w: 1.60 ± 0.09 m); weight (m: 172.5 ± 39.1 vs. w: 126.9 ± 24.1 kg) and BMI (m: 58.2 ± 9.8 vs. w: 49.8 ± 9), but not for NASH frequency. Nevertheless subjects with NASH (n = 29, 82.8%) were older than those without NASH (38.3 ± 9.6 vs. 29.5 ± 5.2) and had higher aminotransferases serum levels (AST: 33.1 ± 19.2 vs. 23.7 ± 6.3 UL/L; ALT: 36.5 ± 19.8 vs. 20.3 ± 7.6 UL/L). NASH pa-

RESUMEN

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una alteración hepática frecuente en obesos, diabéticos tipo 2, mujeres y personas con dislipidemia. Clínicamente se acompaña de alteraciones en las pruebas de función hepática (PFH), y aunque carece de características morfológicas distintivas, puede ser razonablemente diferenciada de otras entidades, el método diagnóstico por excelencia es la biopsia hepática. **Material y métodos.** Se diseñó un estudio retrospectivo, comparativo, observacional y transversal en el que se incluyeron 35 pacientes obesos (11 hombres y 24 mujeres) sometidos a tratamiento quirúrgico para reducción de peso, con biopsia hepática en el periodo transoperatorio. Se obtuvieron, del expediente clínico, datos antropométricos y de laboratorio. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de ingestión de alcohol y medicamentos asociados a la presencia de EHNA. Se recabaron muestras de las biopsias hepáticas que fueron analizadas por un patólogo experimentado, empleando la clasificación de Brunt para estratificación de EHNA. Los datos se clasificaron de acuerdo con: 1) Presencia de EHNA, 2) Grado de inflamación, 3) Presencia de fibrosis. Las diferencias entre los grupos fueron analizadas con Kruskal Wallis y correlación de Spearman. **Resultados.** Se encontró diferencias entre hombres (H) y mujeres (M) en estatura: (H: 1.71 ± 0.9 vs. M: 1.60 ± 0.09 m); peso (H: 172.5 ± 39.1 vs. M: 126.9 ± 24.1 kg) e índice de masa corporal (H: 58.2 ± 9.8 vs. M: 49.8 ± 9); no hubo diferencias en la frecuencia de EHNA por género. Los sujetos con diagnóstico morfológico de EHNA (n = 29, 82.8%) mostraron una edad promedio mayor que el grupo sin EHNA (38.3 ± 9.6 vs. 29.5 ± 5.2 , respectivamente) del mismo modo, la concentración de transaminasas fue mayor

tients and those with higher grade of histological inflammation had increment of transaminases and albumin levels. Fibrosis showed correlation only with AST ($p = 0.020$) and ALT ($p = 0.002$). **Conclusion.** The NASH frequency in patients who underwent to bariatric surgery for weight reduction is very high (82.8%) and exists correlation among liver test and histological findings but not with clinical because the clinical diagnosis is complicated.

para el grupo con EHNA (AST: 33.1 ± 19.2 vs. 23.7 ± 6.3 UL/L; ALT: 36.5 ± 19.8 vs. 20.3 ± 7.6 UL/L). Los pacientes con EHNA y con mayor grado de inflamación histológica mostraron mayor elevación de transaminasas y albúmina. La presencia de fibrosis correlacionó con la elevación de aspartato aminotransferasa (AST $p = 0.020$) y alanina aminotransferasa (ALT $p = 0.002$). **Conclusión.** Este estudio demuestra que la frecuencia de EHNA en pacientes obesos sometidos a cirugía para reducción de peso en la clínica de obesidad del Instituto es alta (82.8%) y que existe una buena correlación entre las pruebas de función hepática y las alteraciones morfológicas; sin embargo, las anteriores no correlacionan con las manifestaciones clínicas por lo que el diagnóstico clínico temprano es difícil.

Key words. Non-alcoholic steato-hepatitis. Morbid obesity. Liver biopsy. Transaminasemia. Cases study.

INTRODUCCIÓN

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una alteración morfológica con un patrón macro y microvesicular de depósito de lípidos en el citoplasma del hepatocito asociado a obesidad,¹ género femenino, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia, derivación yeyunoileal^{2,3} y medicamentos.⁴ Aproximadamente 30% de la población de Estados Unidos es obesa⁵ y al menos 20% de los obesos tienen EHNA, por lo que parece ser la forma de daño hepático más importante en este país.⁶ En México la prevalencia de EHNA no está bien determinada, existen series que reportan 10.3%,²³ pero la prevalencia nacional de obesidad es de 60%,²⁴ de diabetes tipo 2 es cercana a 9% de este grupo, 75% tienen sobrepeso y obesidad,²⁵ de síndrome metabólico de acuerdo con los criterios usados es de 13.6 a 26.6% y de este grupo 90% presentan obesidad,²⁶ lo cual pareciera hacer mayor la prevalencia de EHNA. Su patogénesis se desconoce, pero se relaciona con alguna de las siguientes alteraciones:

1. Resistencia periférica a la insulina, lo que aumenta el depósito de ácidos grasos en el hígado y la lipólisis por betaoxidación contribuyendo a aumentar el estrés oxidativo y
2. Alteración de los hepatocitos, haciéndolos más susceptibles al daño por estrés oxidativo.⁷

El diagnóstico se basa en la exclusión del antecedente de etilismo, hepatitis viral o el uso de algunos medicamentos hepatotóxicos como: amiodarona, nifedipina, esteroides, estrógenos, tamoxifeno o metotrexate.⁸ Los hallazgos en la biopsia y las alteraciones de las pruebas de función hepática (PFH) han sido la base para el diagnóstico. La presentación clínica más común es la de un paciente asintomático

con elevación leve a moderada de las enzimas hepáticas (AST y ALT) que pueden ser descubiertas en forma incidental,¹⁰ las concentraciones altas en suero se han asociado a otras alteraciones diferentes de EHNA.⁹ La característica clínica más importante sigue siendo la ausencia de los factores asociados a EHNA.¹¹ La distinción histológica de EHNA y una enfermedad por alcohol es difícil, ya que las características en la biopsia son muy similares: esteatosis micro y macrovesicular, inflamación intraacinar, degeneración globoide, inflamación periportal, fibrosis perisinusoidal o portal y cuerpos de Mallory.¹² Existen varias clasificaciones para el diagnóstico de EHNA, ninguna de ellas es aceptada universalmente, lo que dificulta el análisis, la usada en este estudio fue la de Brunt.¹³ El diagnóstico de EHNA es importante por la posibilidad de desarrollar cirrosis, aunque el tiempo de progresión no está determinado, y es necesaria la realización de estudios clínicos a largo plazo para conocer el comportamiento de esta enfermedad.¹⁴

No existe un tratamiento consensado para EHNA aunque se han estudiado algunos medicamentos como el ácido urodesoxicólico y el clofibrato que disminuye la cantidad de triglicéridos intrahepáticos en animales;¹⁵ algunos otros estudios sugieren que la disminución de peso en pacientes con esteatosis hepática lleva a mejoría clínica e histológica.¹⁶

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de EHNA en una muestra de pacientes de la Clínica de Obesidad sometidos a tratamiento quirúrgico para reducción de peso con biopsia de hígado durante el transoperatorio para buscar correlación con las pruebas de función hepática (PFH) y las alteraciones histológicas encontradas. Además, se correlacionó la presencia o ausencia de EHNA y el grado de daño hepático (grados de inflamación y fibrosis) con el índice de masa corporal (IMC) y con las PFH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio retrolectivo, transversal, observacional, con los datos de los primeros 41 pacientes sometidos a cirugía para reducción de peso con toma de biopsia hepática, de enero de 1990 a diciembre de 1997, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Parte del protocolo inicial de cirugía era realizar biopsia hepática a los que se sometieran al procedimiento, ya que se conocía que había mayor frecuencia de cirrosis en técnicas quirúrgicas que implicaban derivaciones, especialmente de tipo biliar. Se incluyeron en el estudio los pacientes en los cuales las laminillas de las biopsias hepáticas estuvieran disponibles para el análisis histológico, encontrándose 39 pacientes con biopsias disponibles. Se excluyeron cuatro pacientes por: historia clínica de enfermedad hepática viral, uso de medicamentos hepatotóxicos, datos incompletos de antropometría, y laboratorio

Cuadro 1. Clasificación histológica de la esteatohepatitis no alcohólica.

Inflamación hepática

- 0 = Ausencia de inflamación.
- 1 = Inflamación portal leve
- 2 = Inflamación portal o intraacinar leve a moderada.
- 3 = Inflamación lobular y portal mayor al grado 2

Fibrosis hepática.

- 0 = ausencia de fibrosis.
- 1 = Fibrosis perisinusoidal/pericelular leve.
- 2 = Fibrosis perisinusoidal/pericelular con fibrosis periportal.
- 3 = Fibrosis perisinusoidal/pericelular, fibrosis portal y puentes fibrosos.
- 4 = Cirrosis.

(PFH); quedando una muestra de 35 pacientes con datos completos.

La clasificación histológica empleada en este estudio fue la de Brunt, que divide la EHNA en grados de inflamación y estadios de fibrosis.¹³ Esta clasificación se representa en el cuadro 1.

Datos clínicos

Se documentaron del expediente los siguientes datos clínicos: edad, peso, talla, IMC, tipo de cirugía (GVB = gastroplastia vertical en banda; GHP = gastroplastia con derivación gastro-yejunal proximal; GHD = gastroplastia con derivación gastro-yejunal distal), laboratorio: ALT (alanino-aminotransferasa), AST (aspartato-aminotransferasa), FA (fosfatasa alcalina), albúmina, globulina, al momento de la cirugía para reducción de peso y toma de biopsia hepática (Cuadro 2). Otros datos como: el antecedente de hepatitis viral, alcoholismo, uso de medicamentos: (amiodarona, nifedipina, esteroides, estrógenos, tamoxifeno, metotrexate, acetaminofeno), se registraron y fueron criterio de exclusión para este estudio. Se incluyeron aquellos sujetos cuya historia clínica fuera de la de no ingerir alcohol etílico, o con una ingestión ocasional, se excluyeron aquellos con historia de embriaguez o consumo excesivo.

Análisis histopatológico

Se reevaluaron las laminillas de las biopsias hepáticas tomadas en el transoperatorio de la cirugía para reducción de peso (Figura 1).

Un patólogo fue seleccionado después de efectuar estudio de consistencia intra e interobservador. Las

Cuadro 2. Comparación de características antropométricas, tipo de cirugía y estudios bioquímicos entre hombres y mujeres.

	Hombres (11)	Mujeres (24)	p
Edad (años)	37.5 ± 8.8	36.4 ± 10	0.751
Peso (kg)	172.5 ± 39.1	126.9 ± 24.1	0.003*
Talla (m)	1.71 ± 0.9	1.60 ± 0.09	0.001*
IMC	58.2 ± 9.8	49.8 ± 9.0	0.018*
GVB	2	9	0.002
GHP	1	12	0.002
GHD	8	3	0.002
AST (IU/L)	30.2 ± 12	32.1 ± 20.3	0.771
ALT (IU/L)	35 ± 22.3	33.2 ± 18.2	0.798
FA (IU/L)	67.9 ± 18.1	84.9 ± 20.6	0.025*
Albúmina (g/dL)	3.7 ± 0.7	3.9 ± 0.5	0.270
Globulina (g/dL)	3.3 ± 0.4	3.2 ± 0.4	0.591

IMC: índice de masa corporal; GVB: gastroplastia vertical en banda; GHP: derivación gastroyeyunal proximal; GHD: derivación gastroyeyunal distal; AST: aspartato-aminotransferasa; ALT: alanino-aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina.

biopsias tomadas durante la cirugía fueron analizadas con la clasificación de Brunt y se dividieron en grupos de acuerdo con el diagnóstico morfológico de EHNA, el criterio mínimo para el diagnóstico de EHNA fue esteatosis mayor a 66% de la biopsia, inflamación portal leve, linfocitos y polimorfonucleares intraacinares (grado I de clasificación de Brunt para inflamación).

Análisis estadístico

Los datos se expresan como promedio \pm desviación estándar. La comparación entre los grupos: presencia o ausencia de EHNA, grados de inflamación y grados de fibrosis se realizó con Kruskal Wallis y las correlaciones con Rho de Spearman. Se consideró como estadísticamente significativas aquellas pruebas con error tipo I menor de 5% ($p = 0.05$).

RESULTADOS

Datos clínicos

En la muestra de 35 sujetos sometidos a cirugía para reducción de peso se encontró una edad promedio de 36.8 ± 9.5 años; peso promedio de 141.2 ± 36.1 kg; talla promedio de 163 ± 10 m; IMC promedio de 52.5 ± 9.9 . Los pacientes fueron sometidos a diferentes técnicas quirúrgicas: a 11 pacientes se les realizó GVB; 13, GHP; y 11, GHD.

En cuanto a género hubo diferencias estadísticamente significativas. El peso fue mayor en hombres (172.5 ± 39.1 kg) que en mujeres (126.9 ± 24.1 kg, $p = 0.003$); la talla fue mayor en hombres (1.71 ± 0.9 m) que en mujeres (1.60 ± 0.09 m, $p = 0.001$); y como consecuencia el IMC fue mayor en hombres (58.2 ± 9.8) que en mujeres (49.8 ± 9.0 , $p = 0.018$).

El tipo de técnica quirúrgica se decide, entre otras cosas, de acuerdo con el grado de IMC o grados de obesidad; a menor grado se realiza GVB y en superobesos se decide GHD, mientras que los grados intermedios se realiza GHP; por lo anterior también hubo diferencias en tipos de cirugía de acuerdo con género ($p = 0.002$).

En relación con los resultados de las pruebas de laboratorio es importante hacer mención que todas se encontraron dentro del rango de valores normales, específicamente las aminotransferasas (AST y ALT). No hubo diferencias en género en AST ($p = 0.771$), ALT ($p = .798$), albúmina ($p = 0.270$), globulina ($p = 0.591$) pero sí en fosfatasa alcalina, siendo mayor en mujeres (84.9 ± 20.6 IU/L) que en hombres (67.9 ± 18.1 IU/L, $p = 0.025$).

Resultados histopatológicos

De la muestra de 35 sujetos, se estableció el diagnóstico de EHNA con los criterios mínimos histológicos antes mencionados en 29 pacientes (82.85%), el resto de los pacientes (seis), no tuvieron inflamación o fibrosis, por lo que fueron consideradas biopsias normales. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de presencia o ausencia de EHNA con relación a género.

Al analizar al grupo con diagnóstico morfológico de presencia o ausencia de EHNA se encontró diferencia en edad, siendo mayor para aquellos con EHNA (38.3 ± 9.6 años) que para los que no la presentaron (29.5 ± 5.2 años, $p = 0.008$). No hubo diferencias en peso, talla o IMC. En cuanto a pruebas de laboratorio la AST fue mayor para el grupo con presencia de EHNA (33.1 ± 19.2 IU/L) que para el grupo sin EHNA (23.7 ± 6.3 IU/L, $p = 0.041$). Lo mismo

Cuadro 3. Comparación de características antropométricas y estudios bioquímicos de acuerdo con la presencia o ausencia de EHNA.

	Sin EHNA	EHNA	p
N	6	29	
Edad (años)	29.5 ± 5.2	38.3 ± 9.6	0.008*
Peso (kg)	145 ± 27.9	140.4 ± 38	0.785
Talla (m)	1.62 ± 0.1	1.64 ± 0.11	0.754
IMC	55.2 ± 10.3	51.9 ± 9.9	0.462
AST (IU/L)	23.7 ± 6.3	33.1 ± 19.2	0.041* (13-56IU/L)
ALT (IU/L)	20.3 ± 7.6	36.5 ± 19.8	0.003* (12-69IU/L)
FA (IU/L)	77 ± 24.9	80.1 ± 20.8	0.752 (44-153IU/L)
Albúmina (mg/dL)	3.6 ± 0.7	3.9 ± 0.5	0.144 (3.6-5.0 g/dL)
Globulina (mg/dL)	3.3 ± 0.4	3.3 ± 0.4	0.767

* Diferencia significativa aun en valores normales.

IMC: índice de masa corporal; ALT: alaninoaminotransferasa; AST: aspartatoaminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina.

Cuadro 4. Comparación de los estudios bioquímicos de acuerdo con el grado de inflamación. Kruskal Wallis.

n	0 6	1 21	2 8	p	rho
Edad (años)	29.5 ± 5.2	39.2 ± 9.6	35.6 ± 9.5	0.076	0.22
IMC	55.2 ± 10.3	53.4 ± 9.9	47.7 ± 9.3	0.300	-0.22
AST (IU/L)	23.7 ± 6.3	33.2 ± 20.9	33 ± 14.6	0.514	0.151
ALT (IU/L)	20.3 ± 7.5	35.5 ± 21.4	39 ± 15.57	0.157	0.419*
FA (IU/L)	77 ± 24.8	82.7 ± 21.9	73.3 ± 16.9	0.549	-0.81
Albúmina (mg/dL)	3.6 ± 0.7	3.8 ± 0.5	4.3 ± 0.4	0.018*	0.459*
Globulina (mg/dL)	3.3 ± 0.4	3.3 ± 0.4	3.2 ± 0.4	0.928	-0.095

IMC: índice de masa corporal, AST: aspartatoaminotransferasa, ALT: alaninoaminotransferasa, FA: fosfatasa alcalina.

*: p < 0.05

Cuadro 5. Comparación de los estudios bioquímicos de la presencia de fibrosis.

n	Sin fibrosis 19	Con fibrosis 16	p
Edad	34.0 ± 9.7	40 ± 8.6	0.063
IMC	54.8 ± 10.4	49.8 ± 8.9	0.137
AST	25.2 ± 10.3	39.1 ± 22.1	0.02* (13-56UI/L)
ALT	24.9 ± 9.5	44.3 ± 22.7	0.002* (12-69UI/L)
FA	78.9 ± 24.4	80.3 ± 17.3	0.843 (44-153UI/L)
Albúmina	3.9 ± 0.05	3.8 ± 0.5	0.806 (3.6-5.0g/dL)
Globulina	3.3 ± 0.04	3.2 ± 0.4	0.702

IMC: índice de masa corporal, AST: aspartatoaminotransferasa, ALT: alaninoaminotransferasa, FA: fosfatasa alcalina. *: p < 0.05

ocurrió para ALT (36.5 ± 19.8 vs. 20.3 ± 7.6 IU/L, p = 0.003, respectivamente); sin embargo, como se mencionó, estos valores se encuentran dentro de los parámetros clínicos de normalidad. No hubo diferencias en este grupo al evaluar albúmina, globulina y fosfatasa alcalina (Cuadro 3).

Al analizar los grados de inflamación (0 = ausencia, 1 = leve, 2 = moderado y 3 = severo) a mayor grado de inflamación el valor de albúmina fue mayor, p = 0.018. No hubo diferencia en edad, IMC, AST, ALT, fosfatasa alcalina y globulina entre los diferentes grados de inflamación. No se observaron biopsias con inflamación severa o grado 3 (Cuadro 4).

Se encontró mayor AST en presencia de fibrosis (39.1 ± 22.1 IU/L) vs. ausencia (25.2 ± 10.3 IU/L, p = 0.020), y mayor ALT en fibrosis (44.3 ± 22.7 IU/L) vs. ausencia (24.9 ± 9.5 IU/L, p = 0.002); no hubo diferencias en edad, IMC, fosfatasa alcalina, albúmina y globulina en este grupo (Cuadro 5).

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que los sujetos con obesidad extrema y que son sometidos a intervención quirúrgica para disminución de peso presentan alta probabilidad de esteatohepatitis no alcohólica. Los estudios de laboratorio como pruebas de función hepática que se emplean como rutina no son suficientes para detectar el problema en esta población.

rúrgica para disminución de peso presentan alta probabilidad de esteatohepatitis no alcohólica. Los estudios de laboratorio como pruebas de función hepática que se emplean como rutina no son suficientes para detectar el problema en esta población.

Desde principios de la década de los 80's Ludwig, *et al.*, describieron la presencia de alteraciones en biopsias hepáticas similares a las de hepatitis alcohólica, pero en sujetos sin historia de consumo de alcohol,¹⁷ acuñándose el término de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Desde entonces esta entidad ha cobrado mayor importancia y se ha reconocido como una alteración frecuente en personas con obesidad.

El diagnóstico debe basarse en la exclusión del antecedente de ingestión de alcohol, de medicamentos y hepatitis viral.^{18,19}

La mayoría de los pacientes con EHNA se encuentran asintomáticos (48 a 100%), como se corrobora en este estudio y un pequeño porcentaje refieren dolor abdominal vago en el cuadrante superior y fatiga. La elevación de las enzimas hepáticas (AST y ALT) se encuentra incidentalmente en una revisión rutinaria.²⁰ Un aspecto importante de este estudio deriva en la frecuencia tan alta de diagnós-

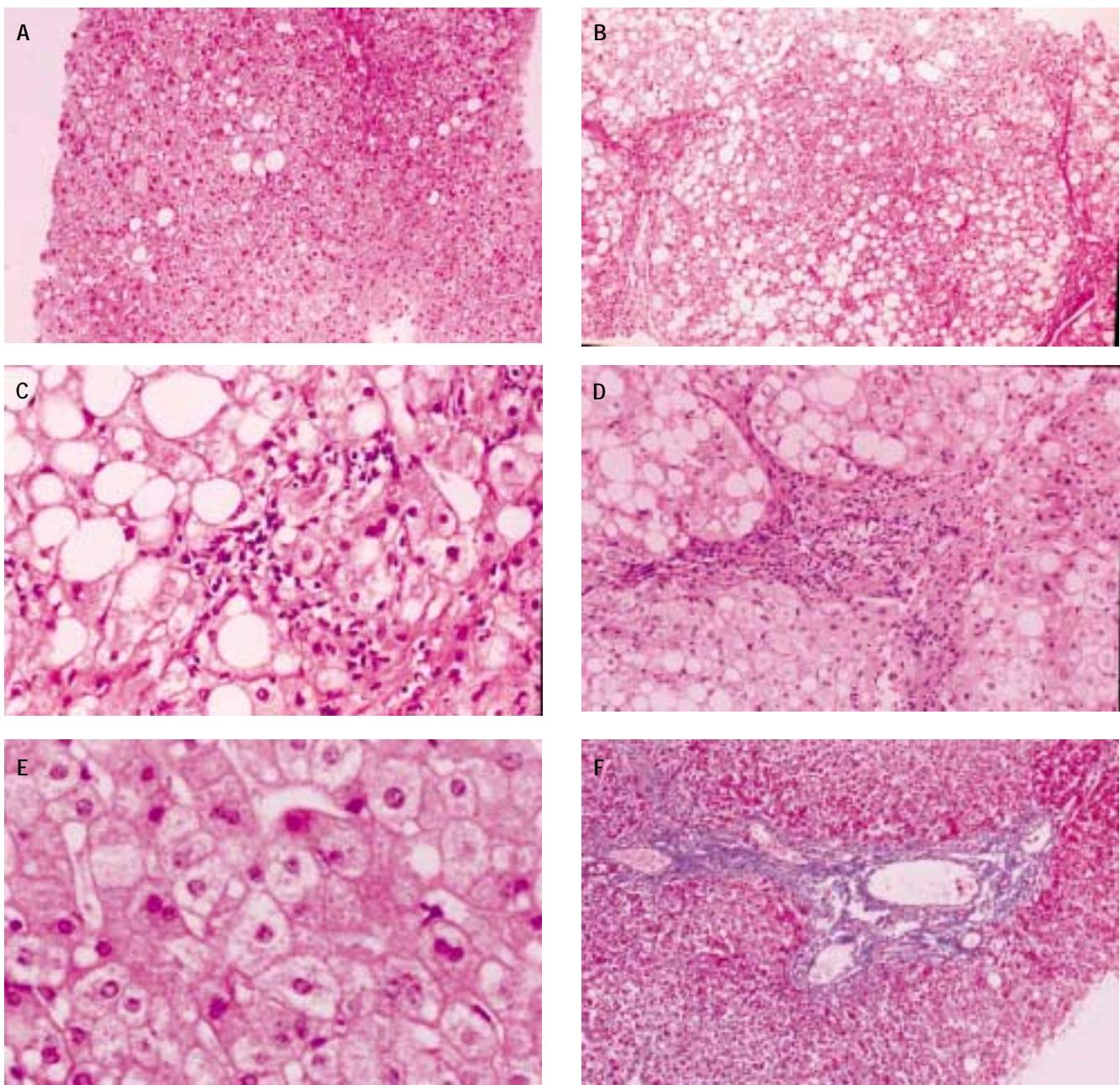


Figura 1. A. Mujer de 48 años con IMC de 53.25, biopsia hepática con esteatosis macrovesicular que afecta, aproximadamente, a 10% de los hepatocitos. B. Mujer de 50 años con IMC de 44.9, biopsia con esteatosis macrovesicular grave, C. así como infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares y linfocitos en el lobulillo. D. Y en el espacio porta, el cual, además, está expandido, esta paciente presentó AST: 59 IU/L ALT: 55IU/L. E. Mujer de 47 años con IMC de 53.2, histológicamente se observan hepatocitos con abundante citoplasma claro, degeneración globoide. F. Mujer de 45 años con IMC de 47.3, presenta puente fibroso y expansión del espacio porta por fibrosis que se hace evidente con la tinción de Masson. AST:41 IU/L y ALT:37 IU/L.

tico morfológico de EHNA en pacientes con enzimas hepáticas normales y asintomático para hepatopatía.

Las pruebas de función hepática tienen poca sensibilidad para detectar EHNA, en un estudio realizado en México se muestra que la concentración de trans-

aminasemia puede ser específica para el diagnóstico de EHNA;²¹ sin embargo, nuestro estudio demuestra que pierde sensibilidad al compararlo con el diagnóstico morfológico de las biopsias de estos sujetos.

Al analizar el grado de inflamación, hubo relación directa con la transaminasemia; sin embargo, la co-

rrelación que se observa en este grupo con albúmina parece ser incidental, biológicamente difícil de explicar y sin relevancia clínica.

En cuanto a la fibrosis se encuentra progresión significativa de la concentración en suero de AST y ALT a mayores grados de fibrosis. La mayor edad de los pacientes con EHNA sugiere que el problema empeora con el tiempo, por lo que se recomienda buscar nuevas alternativas, preferentemente no invasivas, para hacer diagnóstico de EHNA en pacientes con características clínicas que sugieran este problema.

La biopsia de hígado sigue siendo el método diagnóstico por excelencia,²² pero aun en manos expertas puede resultar difícil en grupos como obesos y superobesos.

El nivel de transaminasemia no parece ser sensible para el diagnóstico de EHNA, ya que todos los pacientes en esta muestra se encuentran dentro de los valores de referencia. El ultrasonido hepático podría ser una mejor alternativa para el diagnóstico de EHNA, aunque no existen estudios que acrediten al ultrasonido como un arma diagnóstica, son necesarios estudios a largo plazo para demostrar su beneficio.

La frecuencia de EHNA en sujetos con menor grado de obesidad podría ser importante y análogamente no son suficientes las PFH para realizar el diagnóstico, por lo que debería acompañarse de un método de gabinete. Sin embargo, la utilidad de este procedimiento debe aún ser investigado.

Finalmente, concluimos que la frecuencia de EHNA en este estudio es alta, el diagnóstico debe sospecharse por la historia clínica, grado de obesidad y edad.

El aumento del grado de inflamación y fibrosis puede ser sólo reflejo del tiempo para producir más daño hepático, y este daño no se ve reflejado en los niveles de transaminasemia. El diagnóstico temprano es indispensable para llevar a cabo medidas terapéuticas, por lo que deben buscarse otros métodos diagnósticos menos invasivos y riesgosos, pero igualmente efectivos a la biopsia hepática para diagnóstico de EHNA.

REFERENCIAS

1. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): further expansion of this clinical entity. *Liver* 1999; 19: 263-4.
2. Vyberg M, Ravn V, Andersen B. Pattern of progression in liver injury following jejunoileal bypass for morbid obesity. *Liver* 1987; 7: 271-6.
3. Haines NW, Baker AL, Boyer JL, Glagov S, Schneir H, Jaspan J, Ferguson DJ. Prognostic indicators of hepatic injury following jejunoileal bypass performed for refractory obesity: a prospective study. *Hepatology* 1981; 1: 161-7.
4. Caldwell SH, Hespelheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, Troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *AJG* 2001; 96: 519-24.
5. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2847-50.
6. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: and autopsy analysis with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-10.
7. Sanyal AJ, Campell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-92.
8. Powell EE, Cooksley GE, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powwel LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of 42 patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
9. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastro* 1999; 94: 1018-22.
10. O'Connor BJ. Nonalcoholic fatty liver (NASH syndrome). *Gastroenterologist* 1997; 5: 316-29.
11. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
12. Burt AD. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15: 246-58.
13. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic Steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *AJG* 1999; 94: 2467-74.
14. Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett BM, Day CP. The natural History of nonalcoholic fatty liver: a Follow-up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-19.
15. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakela J, McGill DB. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcoholic-induced steatohepatitis: a pilots study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-7.
16. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224-9.
17. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980; 55: 434-8.
18. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
19. Cohen H, González M, Ramírez M. Etiología y diagnóstico de la esteatosis hepática. *Rev Med Uruguay* 1997; 13: 4-11.
20. Sheyh SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-45.
21. Rodríguez HH, Ruiz MB, González JL, Martínez AG, Panduro CA. Características clínicas e histológicas de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex* 2000; 65:64
22. Neuschwander-tetri BA, Bacon BR. Management of Chronic Liver Disease. Nonalcoholic steatohepatitis, *Med Clin North Am* 1996; 5:
23. Bernal-Reyes R, Saenz-Labra A, Bernardo-Escudero R. Prevalence of non-alcoholic steatohepatitis. Comparative study with diabetic patients. *Rev Gastroenterol Mex* 2000; 65(2): 5862.

24. Fernald LC, Gutierrez JP, Neufeld LM, Olaiz G, Bertozzi SM, Mietus-Snyder M, Gertler PJ, High prevalence of obesity among the poor in Mexico. *JAMA* 2004; 291(21): 2544-5.
25. Aguilar-Salinas CA, Velazquez MO, Gomez-Perez FJ, Gonzalez CA, Esqueda AL, Molina Cuevas V, Rull-Rodrigo JA, Tapia Conyer R. Encuesta Nacional de Salud 2000 Group. Characteristics of patients with type 2 diabetes in México: Results from a large population-based nationwide survey. *Diabetes Care* 2003; 26(7): 2021-6.
26. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepulveda J. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004; 35(1): 76-81.

Reimpresos:

Dr. Juan Carlos López-Alvarenga

Departamento de Endocrinología y Metabolismo.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga No. 15.
Col. Secc. XVI.
14080, México, D.F.
Tel. Fax: 5513-4507

Recibido el 21 de junio de 2004.

Aceptado el 12 mayo de 2005.