

Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Estudio comparativo con diabéticos

Dr. Raúl Bernal-Reyes,* Dr. Alberto Sáenz-Labra,** Roberto Bernardo-Escudero***

* Servicio de Gastroenterología. ** Servicio de Radiología. *** Estudiante de Medicina. Escuela de Medicina de la UAEH.

Hospital General de Zona No. 1 del IMSS, en Pachuca, Hgo. Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Correspondencia: Dr. Raúl Bernal Reyes. Paseo del Fresno No. 320 Club de Golf, Pachuca, Hgo. C.P. 42080 México, Tel. 7- 711 56 81.

Recibido para publicación: 14 de septiembre de 1999.

Aceptado para publicación: 3 de marzo de 2000.

RESUMEN Antecedentes: la esteatohepatitis no alcohólica es una enfermedad poco conocida, cursa casi asintomática, con cambios mínimos en las pruebas de funcionamiento hepático (PFH); predomina en mujeres obesas con diabetes, con alcoholismo negativo; sin embargo sus biopsias hepáticas muestran daño similar a la enfermedad hepática por alcohol. Puede evolucionar a cirrosis.

Objetivo: conocer la prevalencia de la EHNA en derechohabientes del IMSS en Pachuca Hidalgo, México.

Método: se estudiaron voluntarios de cada sexo, entre 17 y 75 años, sin hepatopatía conocida, ni consumo de alcohol mayor de 20 g/semana. Se les practicó revisión clínica, exámenes de laboratorio y ultrasonido hepático, a aquellos que mostraron cambios en las PFH y en el ultrasonido se les propuso la biopsia hepática. **Resultados:** completaron el estudio 97 voluntarios, 70 de ellos no diabéticos y 27 diabéticos.

Se indicó la biopsia en 15 casos, y se confirmó EHNA en 10 (10.3%); la prevalencia en diabéticos fue de 18.5% y en no-diabéticos de 7.1%. Aunque encontramos diferencias en género, edad, y diabetes entre los enfermos con EHNA y los controles, en ningún caso se obtuvo significancia estadística; sin embargo, el sexo femenino y la diabetes se identificaron como factores de riesgo para EHNA. El antecedente de colelitiasis, fue notablemente más frecuente en el grupo de EHNA ($p= 0.003$).

Conclusiones: la prevalencia de EHNA fue 10.3% en el grupo estudiado, es más frecuente en diabéticos y en mujeres. La obesidad no mostró ser un factor de riesgo adicional a la diabetes.

Palabras clave: esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), prevalencia, México.

SUMMARY Background: Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a not very well known disease; it has been described principally in obese and diabetic women without significant alcohol consumption. The women are practically asymptomatic, and the hepatic function test (HFT) shows minimal changes. The liver biopsy findings are identical to those found in alcoholic liver disease. NASH may progress to cirrhosis. **Objective:** To determine the prevalence of NASH in a Mexican community. **Methods:** In the City of Pachuca, Mexico, we studied volunteers of both sexes who were between the ages of 17 and 75 years, all with an alcohol consumption of <20 g/week without any known hepatic disease. A clinical review, laboratory test, and hepatic ultrasound were carried out. Subjects with HFT and ultrasound disorders were invited to continue the study with a hepatic biopsy. **Results:** Ninety-seven volunteers completed the study, of whom 70 were non-diabetics and 27 were diabetics. Ten patients (10.3%) had NASH confirmed by hepatic biopsy; the prevalence in diabetics was 18.5% and in non-diabetics, 7.1%. In spite of the differences between NASH patients and the control group concerning gender, age, and diabetic status, there was no significant statistical difference except for the gallbladder antecedent. **Conclusions:** The prevalence of NASH was 10.3% in the studied group. NASH is more frequent in diabetics and women, but without a significant statistical difference. However, the odds ratio (OR) analysis shows diabetes and female sex to be a risk factor for NASH; therefore it is probable than our sample size is not large enough.

Key words: Nonalcoholic, steatohepatitis (NASH), prevalence, Mexico.

Entre las hepatopatías crónicas de los sujetos no alcohólicos destacan los casos de pacientes que se mantienen prácticamente asintomáticos, niegan un consumo importante de alcohol, y tienen cambios mínimos en las pruebas de funcionamiento hepático (PFH). Sus biopsias de hígado son idénticas a las de pacientes con daño hepático por alcohol pueden mostrar esteatosis, hepatitis, fibrosis y hasta cuerpos de Mallory.

Los primeros reportes formales de estos casos datan de hace más de 30 años; a esta enfermedad se le ha denominado de muy diversas maneras: *hepatitis del hígado graso*, *Laennec no alcohólico*, *hepatitis del diabético*, etc.¹⁻⁴

En 1980 se le reconoció como una enfermedad diferente y a partir de entonces se le denominó como *Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)*⁵ y se clasifica en primaria (la más común) y secundaria. Ahora sabemos que puede evolucionar a cirrosis, y es muy probable que gran porcentaje de las llamadas cirrosis criptógenas, correspondan en realidad a casos de EHNA no diagnosticados oportunamente.^{2,6}

En la variedad primaria la mayoría de los pacientes es diabética y obesa; y predomina el sexo femenino; y la secundaria aparece más bien en personas sometidas a derivación yeyuno-ileal, con nutrición parenteral, con bulimia, con enfermedad de Wilson y hasta algunos asociados con hepatitis por virus C.

En la mayoría de los casos los pacientes se encuentran asintomáticos, sus PFH, si acaso muestran mínimas elevaciones de aminotransferasas; y el ultrasonido hepático (US), puede mostrar datos de daño hepatocelular difuso sugestivos de esteatosis, hepatitis o fibrosis.

Los cambios más importantes aparecen en la biopsia hepática, y se caracterizan por: inflamación del parénquima y esteatosis macrovesicular, con o sin fibrosis, cuerpos de Mallory y cirrosis.^{7,8}

Su prevalencia se desconoce, se supone que es baja, sin embargo, dada su clara asociación con padecimientos tan frecuentes como la DM y la obesidad, es probable que sea mayor.

Se ha reportado que hasta 11% de los ingresos por enfermedad hepática a un hospital urbano corresponden a EHNA;⁹ y de las revisiones de biopsias hepáticas en grandes hospitales se han encontrado entre un 5% y 10% de casos de EHNA.^{6,10,11} En México, uno de los escasos reportes que existen, indica que en una revisión de 10 años en el Instituto Nacional de la Nutrición, tan sólo el 0.5% de las biopsias de hígado, correspondió a EHNA.¹²

Al igual que en otros países, en México tampoco se conoce su prevalencia; y es de suponer que ésta se subestima, porque su asociación con diabetes mellitus (DM) y obesidad es frecuente, y ambos padecimientos son relativamente comunes en nuestro medio.

Respecto a su evolución natural, hay controversia, pues mientras algunos afirman que puede evolucionar a cirrosis, otros lo niegan.^{7,8,10}

En la actualidad se acepta que la biopsia hepática es el único método capaz de precisar el diagnóstico; y su realización se justifica plenamente en aquellos casos que por datos clínicos, de laboratorio y ultrasonido (US) tienen la sospecha de EHNA.^{8,12,13}

El objetivo de este trabajo es investigar la prevalencia de la EHNA en nuestro medio, determinarla en población diabética y compararla con la población no diabética.

MÉTODO

Se estudiaron voluntarios de cada sexo sin hepatopatía conocida, procedentes de los servicios de Gastroenterología y Medicina Familiar, todos entre 17 y 75 años de edad, con consumo de alcohol negativo, o menor de 20 g por semana. Se les investigaron antecedentes patológicos, uso de medicamentos, estigmas clínicos de insuficiencia hepática crónica o hipertensión portal, se determinó su índice de masa corporal (IMC), y se consideró como obeso a todo aquél con un IMC mayor de 27; del laboratorio se les realizó biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, glucosa, urea, creatinina, He sérico, triglicérido, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y plaquetas; AgsHB, AccHB, y AcVHC y un ultrasonido hepático (US).

A todos se les explicó el motivo del estudio y otorgaron su consentimiento informado; se les ofreció que en caso de encontrarse alguna alteración bioquímica y del ultrasonido, que indicara posible lesión del hígado, se les realizaría una biopsia hepática percutánea, previa valoración y autorización del servicio de hematología.

Se formaron dos grupos: I con no diabéticos y II con diabéticos.

No fueron incluidos para el análisis aquéllos con AgsHB o AcVHC positivos, tampoco los que no aceptaron la biopsia hepática, ni los que fueron descartados por hematología por riesgo alto de la biopsia.

Todos aquellos que mostraron alteraciones de las pruebas de función hepática, y cambios en el US como: ecogenicidad aumentada en forma difusa en todo el parénquima hepático, sugestiva de inflamación, esteatosis y/o

Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

fibrosis; y aceptaron la biopsia, fueron valorados por un hematólogo, quien con pruebas especiales de coagulación determinó el riesgo del procedimiento e indicó las medidas preventivas a realizar en cada caso, o de ser necesaria la cancelación del procedimiento. La biopsia hepática se realizó con aguja de Tru-Cut por vía percutánea, con la técnica habitual.

Se analizaron los resultados en forma global, y se comparó al grupo I, de no diabéticos, con los del grupo II, de diabéticos; por último se comparó el grupo de pacientes con EHNA con el resto de sujetos de la muestra, se utilizaron medidas de frecuencia y asociación, con pruebas de Chi cuadrada y OR.

RESULTADOS

Se estudiaron 105 voluntarios, de ellos debieron excluirse del análisis ocho, por diferentes motivos.

Se reunieron 18 pacientes con cambios en las PFH y en el US; como se mencionó antes debieron excluirse ocho de ellos por los siguientes motivos: dos no aceptaron la biopsia, en dos más el tejido extraído no fue útil para el diagnóstico, en uno se conformó hepatitis crónica por virus C, otro con cirrosis y virus C, uno más con hepatitis crónica por virus B, y el último caso no fue autorizado por el hematólogo debido a que tenía un deterioro importante de su coagulación.

De los 15 en quienes se pudo realizar la biopsia, ésta se llevó a cabo sin complicaciones.

De los 97 pacientes sometidos al análisis se encontró que: 72 (74%) fueron del sexo femenino, y 25 (25%) del sexo masculino, la edad promedio del grupo fue de 48 años; se encontraron 27 diabéticos (28%) y 44 obesos (45%); el US mostró cambios sugestivos de EHNA en 30 (31%); y se registró el antecedente de colelitiasis en 7 (7%). Las PFH mostraron cuando menos alguna alteración en 30 sujetos (31%), siendo las más frecuentes TGP, TGO y fosfatasa alcalina ligeramente aumentadas.

Con la biopsia hepática se confirmó el diagnóstico de EHNA en 10 casos (10.3%).

Cuando dividimos por grupos de no diabéticos (I) y diabéticos (II) no encontramos diferencias importantes en su distribución por sexo, ni porcentaje de obesos, lo cual los hace grupos comparativos; la edad fue mayor en los diabéticos, en quienes se observaron cambios en el US y las PFH con mayor frecuencia. La prevalencia de EHNA en los diabéticos fue de 18.5% y en los no-diabéticos de 7.1%; a pesar de las diferencias señaladas, no se encontró en ningún caso una significancia estadística (*Cuadro 1*).

CUADRO 1
CUADRO COMPARATIVO ENTRE NO DIABÉTICOS (GRUPO I) Y DIABÉTICOS (GRUPO II).

	Grupo I %	(n = 70) (n)	Grupo II %	(n = 27) (n)
Sexo femenino	72.8	(51)	76	(21)
Edad promedio (años)		45.5		57
Obesidad	45.7	(32)	44.4	(12)
Consumidores de alcohol	32.8	(23)	44.4	(12)
PFH alteradas	27.1	(19)	40.7	(11)*
US con cambios	25.7	(18)	44.4	(12)♣
EHNA	7.1	(5)	18.5	(5)♦

* OR = 1.85

♣ OR = 2.3

♦ OR = 2.9

CUADRO 2
CUADRO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES CON EHNA Y EL GRUPO CONTROL

	EHNA %	n = 10 (n)	Controles %	N = 87 (n)	P	OR
Edad (años)	52.8		47.3			
Sexo femenino	90	(9)	72	(63)	0.2	3
Obesidad	40	(4)	45.9	(40)	0.6	0.78
Diabetes	50	(5)	25.2	(22)	0.09	2.9
Colelitiasis	30	(3)	4.5	(4)	0.003	8.8

Cuando se compararon a los pacientes de EHNA con el grupo control, se observó edad mayor entre los casos de EHNA (52 + 10 años vs 47.3 + 15 años); ligero predominio del sexo femenino en los pacientes con EHNA (90% vs 72%); y prevalencia muy similar de obesos en cada grupo (40% vs 41%); la DM fue de tipo II en todos los casos de EHNA, y fue notablemente más frecuente entre los casos que entre los controles (50% vs 25% respectivamente) sin alcanzar significancia estadística; y sólo el antecedente de colelitiasis mostró una p significativa (0.003) al encontrarse referido en 30% de los casos, y sólo en el 4.5% de los controles (*Cuadro 2*).

De acuerdo al protocolo todos los pacientes con EHNA tenían TGP y/o TGO elevadas, y en algunos casos también aumentada la fosfatasa alcalina, siempre en niveles menores a 2.5 veces lo normal, y un US con cambios sugestivos de daño hepático difuso.

Los casos con PFH alteradas, y sus porcentajes correspondientes para cada grupo se muestran en el *cuadro 3*.

CUADRO 3
CUADRO COMPARATIVO DE PRUEBAS DE LABORATORIO
ENTRE PACIENTES Y CONTROLES.

Pruebas alteradas	EHNA	Controles	p	OR
TGP	9/10 (90%)	9/87 (10.3%)	0.00000001	78
TGO	6/10 (60%)	10/85 (11.7%)	0.0001	11.2
Fosfatasa alcalina	3/10 (30%)	2/87 (2.3%)	0.0001	18.2
Bilirrubina directa	4/10 (40%)	8/86 (9.3%)	0.005	6.5
Bilirrubina indirecta	3/10 (30%)	11/86 (12.7%)	0.14	2.9
Colesterol total	1/10 (10%)	11/87 (12.6%)	0.8	0.7
Triglicéridos	7/9 (77%)	35/77 (45.4%)	0.06	4.2

DISCUSIÓN

En la actualidad la EHNA está cobrando cada vez mayor importancia, empieza a ser foco de atención de diferentes grupos de hepatólogos a nivel mundial; uno de los problemas por resolver, es sin duda su prevalencia, sobre la cual poco se sabe.

Dada su aparente asociación con DM y obesidad, es de suponer que su prevalencia debe ser alta, pero su evolución subclínica la convierte en una especie de amenaza silenciosa, que puede llegar en no pocos casos a la cirrosis.

En este trabajo, el primero de su tipo en nuestro país, se determinó la prevalencia del padecimiento, en una población de voluntarios del estado de Hidalgo; se trató de incluir un número importante de diabéticos para llevar a cabo un análisis comparativo.

Las PFH alteradas, un US con cambios y la propia EHNA son más frecuentes en los diabéticos, sin embargo, en ningún caso se obtuvo una *p* con significancia estadística. De la misma manera, cuando comparamos los casos de EHNA con los controles, se mostró que el sexo femenino, la DM y el antecedente de colelitiasis son factores de riesgo para el padecimiento, aunque sólo en el caso de la colelitiasis se logró obtener una *p* con significancia estadística; lo cual hace suponer que el riesgo que estas variables representan es alto, y se manifiesta, a pesar de que la muestra no es lo suficientemente grande para obtener diferencias con valores de *p* significativos.

Respecto a la obesidad, es de llamar la atención que contrario a lo que reportan otros autores, en este grupo se encontraron más obesos entre los no diabéticos (en un afán por igualar los grupos). Cuatro de los pacientes con EHNA fueron obesos, y curiosamente ninguno de

ellos fue diabético; lo cual haría suponer que obesidad y DM son, en todo caso factores de riesgo independientes. Esta aparente no correlación entre obesidad y EHNA, contraria a la descripción original ya ha sido cuestionada antes, entre otros por Bacon y cols.⁷

Ya en el análisis se mostró que la obesidad tuvo un valor de OR menor de la unidad (0.75), lo cual lo ubica más como un factor protector que de riesgo; sin embargo, vale la pena señalar que de los ocho casos excluidos del estudio, cinco se consideraron como potenciales portadores de EHNA, cuatro de ellos eran obesos y no fue posible su confirmación histológica en dos casos, porque la biopsia no fue útil por la dificultad técnica para tomarla a través de un grueso panículo adiposo; uno no aceptó el procedimiento, y uno más no fue autorizado por hematología.

Considerando que la EHNA tiene un curso subclínico, que tiene el riesgo potencial de evolucionar a cirrosis, y que debido a esto la mayoría de los pacientes con cambios mínimos en las PFH y con cambios inespecíficos en el US, no es debidamente estudiada se tomó la decisión de completar la valoración de estos pacientes con biopsia hepática, considerando el riesgo-beneficio.

Se les estudió minuciosamente desde el punto de vista de su coagulación y se solicitó su consentimiento previa información de riesgos y beneficios; en ese tenor se excluyeron dos pacientes que finalmente rechazaron la biopsia, y uno más por que en opinión del hematólogo tenía riesgo alto de hemorragia.

En base a nuestros resultados, podemos concluir que en nuestro medio la EHNA tiene una prevalencia de 10.3% en población general, que es más frecuente en mujeres con DM tipo II; que la colelitiasis es un factor de riesgo para EHNA; y que la obesidad no mostró ser un factor de riesgo asociado a la DM en este grupo. Las diferencias que encontramos entre los pacientes con EHNA y el grupo control, aunque importantes, no tuvieron significancia estadística, y dado que a pesar de eso, el análisis de OR determinó que el sexo femenino, DM y colelitiasis se comportan como factores de riesgo, es muy probable que al ampliar el tamaño de muestra, tales diferencias se acentúen y se establezca tal diferencia con significancia estadística.

REFERENCIAS

1. Thaler H. Die Fettleber ihre Ursachen und Begleitkrankheiten. *Dtsch Med Wochenschr* 1962; 87: 1049-55.
2. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979; 67: 811-6.

Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

3. Torosis JD, Barwik KW, Miller DJ, Klatskin G, Riely CA. Nonalcoholic Laennec's: clinical characteristics and long term follow-up. *Hepatology* 1986; 6: 1170.
4. Batman PA, Scheuer PJ. Diabetic hepatitis preceding the onset of glucose intolerance. *Histopathology* 1985; 9: 237-43.
5. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
6. Sheth S, Gordon F, Chopra S. Non alcoholic steatohepatitis. *Review. Ann Int Med* 1997; 126: 137-45.
7. Bacon B, Farahvash M, Janney C, Neuschwander-Tetri B. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-09
8. Neuschwander-Tetri B, Bacon B. Esteatohepatitis no alcohólica. *Clin Med North Am* 1996; (5): 1105-25.
9. Byron D, Minuk G. *Clinical hepatology: profile of an urban, hospital-based practice hepatology* 1996; 24(4): 813.
10. Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 1995; 106 (5): 1607.
11. Dihel AM, Goodman Z, Ishak G. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. *Gastroenterology* 1988; 95: 1056-62.
12. De la Mora G, Olivera M, De la Cerda R, Arista J, Kershenobich D, Uribe M. Esteatohepatitis no alcohólica: Experiencia de 10 años en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Invest Clin* 1994; 46: 85-92.
13. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, De Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996; 41(1): 172-9.