

## Características clínicas y bioquímicas en pacientes con histología compatible con esteatohepatitis del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú en el 2010-2012

Clinical and biochemical characteristics in patients with histology compatible with steatohepatitis in National Hospital Arzobispo Loayza, Lima, Peru, from 2010 to 2012

Paola Hilda Alegría Matos<sup>1</sup>, Kelly Stephanie Tafur Cabello<sup>1</sup>, Adelina Lozano Miranda<sup>2</sup>, Cesar Loza Munarriz<sup>3</sup>, Zenaída Lozano Miranda<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Departamento de Gastroenterología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Departamento de Nefrología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>4</sup> Departamento de Patología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

Recibido: 11-03-2015; Aprobado: 23-06-2015

### RESUMEN

**Objetivos:** Describir las características clínicas y bioquímicas en pacientes con histología compatible con esteatohepatitis del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo 2010-2012. La frecuencia de esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, la presencia de síndrome metabólico y otros factores asociados a esteatohepatitis no alcohólica, sus principales indicaciones de biopsia hepática, y las características bioquímicas de acuerdo a la severidad del cuadro histológico. **Materiales y métodos:** Se evaluaron todas las biopsias hepáticas del período 2010-2012, se seleccionaron las muestras con diagnóstico de esteatohepatitis. Luego se revisaron sus respectivas historias clínicas. **Resultados:** 32 pacientes con esteatohepatitis cumplieron los criterios de inclusión, 28 fueron de sexo femenino y 4 masculino, cuya edad fue  $49 \pm 12$  años, 30 (94%) presentaba esteatohepatitis no alcohólica. Dos pacientes presentaban el antecedente de consumo crónico de alcohol, representando al grupo de esteatohepatitis alcohólica. La característica clínica más frecuente en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, fue obesidad en 11 (37%) pacientes. La relación de AST/ALT  $< 1$  estuvo presente en 15 (50%) pacientes. **Conclusiones.** En esta población la esteatohepatitis no alcohólica es mucho más frecuente que la alcohólica y la obesidad estuvo más relacionada con la presencia de esteatohepatitis no alcohólica.

**Palabras clave:** Esteatosis hepática no alcohólica; Cirrosis hepática alcohólica; Síndrome X metabólico (fuente: DeCS BIREME).

### ABSTRACT

**Objectives:** Describe the clinical and biochemical characteristics of patients with histopathological findings compatible with steatohepatitis of HNAL patients between 2010-2012. Determine the frequency of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis, presence of metabolic syndrome and other factors associated to non-alcoholic steatohepatitis, its main indications for liver biopsy and biochemical characteristics according to the severity of the histological findings. **Materials and methods:** We evaluated all histological slides of liver biopsies of the period between 2010-2012, of which, those with the diagnosis of steatohepatitis were selected. Their medical records were then reviewed. **Results:** 32 patients met inclusion criteria. 28 were female and 4 male, the average age was  $49 \pm 12$  years. Two patients had a history of chronic alcohol consumption, representing the group of alcoholic steatohepatitis. The more frequent clinical finding in patients with NASH (non-alcoholic steatohepatitis), was obesity (37%). 50% of patients had AST/ALT ratio  $< 1$ . **Conclusions:** Among population studied, non-alcoholic steatohepatitis was more common than alcoholic steatohepatitis, being obesity the most associated factor.

**Key words:** Non-alcoholic fatty liver disease; Liver cirrhosis, alcoholic; Metabolic syndrome X (source: MeSH NLM).

### INTRODUCCIÓN

La esteatohepatitis (EH) se define como esteatosis con inflamación hepática y degeneración balonante de los hepatocitos con o sin cuerpos de Mallory y el diagnóstico definitivo es histopatológico, es una patología emergente que adquiere importancia por las implicancias en el pronóstico y en la calidad de vida del paciente, incluye dos grupos clínicos: EH alcohólica (EHA) y EH no alcohólica (EHNA), diferenciándose solo por la historia de consumo crónico de alcohol.

La enfermedad hepática alcohólica, es causa del 40% de muertes por cirrosis y más del 30% de casos de carcinoma en los EEUU. El 10-20% de alcohólicos desarrollarán EHA. Por otro lado, se clasifica en: esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis<sup>(1)</sup> y la cantidad de alcohol requerida para hacer la enfermedad es aproximadamente 60-80 gr/día durante al menos 10 años para el género masculino, y para el femenino alrededor de 20-40 gr/día.

Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) abarca esteatosis simple, EHNA, cirrosis y carcinoma

Citar como: Alegría Matos PH, Tafur Cabello KS, Lozano Miranda A, Loza Munarriz C, Lozano Miranda Z. Características clínicas y bioquímicas en pacientes con histología compatible con esteatohepatitis del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú en el 2010-2012. Rev Gastroenterol Peru. 2015;35(3):236-42.

hepatocelular. En las últimas décadas, la EHGNA es una importante causa de elevación de transaminasas sin explicación y enfermedad hepática criptogénica (2-5). Siendo probablemente el desorden hepático más común en el mundo (6). La proporción de pacientes con EHGNA que desarrollan EHNA es de 10-20%. Esto resulta relevante, ya que el cuadro de inflamación y/o fibrosis, presentes en EH, determina el pronóstico de la enfermedad (7-10). La evaluación histopatológica para EHNA se convierte en el principal parámetro de referencia de control y pronóstico. Por otro lado, existe una gran variedad de causas de EHNA (ver Anexo 1).

En cuanto a la patogénesis de EH, se postula la teoría de los dos golpes ("two hits"): basados en la hipótesis de Day y James en 1998, 1) acumulación de grasa en los hepatocitos, 2) estrés oxidativo por la peroxidación de lípidos en los mismos. Los cambios histológicos típicos en EH afectan principalmente las regiones perivenulares e incluyen: esteatosis, inflamación, fibrosis en los espacios perivenular o perisinusoidal de Disse y degeneración balonante ("ballooning") de los hepatocitos, y en algunos casos conlleva a cirrosis (11). El estadiaje de EHNA basado en patrones característicos y en la evolución hacia fibrosis están basados en los criterios planteados por Brunt *et al*, aprobados por la AASLD (Asociación Americana para el estudio de enfermedades hepáticas) (12) (ver Anexo 2).

A pesar de las múltiples publicaciones a nivel mundial, aún existe un vacío en el conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad y el manejo adecuado. En nuestro medio existen pocas publicaciones de EH que relacionan hallazgos histopatológicos, clínicos y bioquímicos; así mismo, no se ha estudiado la relación entre los valores bioquímicos y las características histológicas de severidad. Nuestro estudio busca evaluar estos parámetros mencionados en pacientes con EH diagnosticados por biopsia hepática, partiendo del concepto que el diagnóstico definitivo de EH es histopatológico.

Por otro lado, en nuestro medio buscamos concientizar al sector salud sobre la presencia de esta enfermedad y sus implicancias, considerando que los pacientes con riesgo de desarrollar fibrosis y posteriormente cirrosis no son adecuadamente evaluados e identificados oportunamente, por lo que creemos que las políticas de salud deberían incluir medidas de detección precoz mediante la identificación de factores relacionados a EH. Por lo mencionado, pretendemos que el presente estudio, pueda contribuir a mejorar el conocimiento sobre esta enfermedad en nuestro país, así mismo, puede orientar a subsiguientes estudios de prevalencia y causalidad.

El objetivo principal de este trabajo es describir las características clínicas y bioquímicas en pacientes con

histología compatible con EH del HNAL en el periodo 2010-2012. Como objetivos específicos se plantearon los siguientes: determinar la frecuencia de EHA y EHNA, determinar factores asociados a la EHNA, describir las características bioquímicas de acuerdo a la severidad del cuadro histológico, describir las indicaciones de biopsia hepática en los pacientes y describir la relación entre el diagnóstico histológico de la EHNA con la presencia del síndrome metabólico en el periodo 2010-2012 en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Es una serie de casos retrospectivo en el que se describen las características clínicas y bioquímicas en pacientes con histología compatible con EH. Durante el período 2010-2012 se realizaron un total de 54 270 biopsias en el HNAL, de las cuales las hepáticas fueron 144 (0,026%), excluyendo las neoplasias. Se separaron las que tenían diagnóstico presuntivo y/o confirmado de EH haciendo un total de 75 muestras, las cuales se procesaron nuevamente adicionando a la tinción clásica de hematoxilina-eosina, la tinción tricrómica de Masson para valorar fibrosis. Todas las biopsias fueron nuevamente evaluadas por un médico patólogo experto, según la clasificación de actividad y estadiaje de fibrosis en EH de la escala de Brunt (ver Anexo 2), de las cuales se seleccionaron aquellas con el diagnóstico de EH. Luego se revisaron sus respectivas historias clínicas.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con diagnóstico histológico de EH en el HNAL en el período 2010-2012 con historias clínicas completas y datos de biopsia hepática. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con diagnóstico histológico de EH que no cuenten con historia clínica o no cuenten con los datos mínimos requeridos. Se obtuvo un total de 32 pacientes. Las variables en estudio fueron: sexo, edad, diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2), hipertensión arterial (HTA), obesidad, sobrepeso, síndrome metabólico, aspartato amino transferasa / alanino amino transferasa (AST/ALT)  $< 1$ , fosfatasa alcalina (FA), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubinas totales (BT) y tiempo de protrombina (TP).

## RESULTADOS

En el periodo 2010–2012, se evaluaron 75 pacientes con diagnóstico presuntivo o definitivo de EH, de los cuales 32 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. 28 (88%) fueron de sexo femenino y 4 (12%) de sexo masculino, y la edad promedio fue  $49 \pm 12$  años. 30 (94%) no tenían el antecedente de consumo crónico de alcohol, correspondiendo a EHNA.

**Tabla 1.** Características clínicas de la población de estudio.

Características clínicas	EH	EHNA	EHA
Número de pacientes	32 (100%)	30(100%)	2(100%)
Edad (años)	49± (27-81)	49,4 (27-81)	44(40-48)
Sexo (F/M)	(28/4)	(28/2)	(0/2)
Síndrome metabólico	6 (19%)	6(20%)	0
Diabetes Mellitus	3 (9%)	3(10%)	0
Dislipidemia	7 (22%)	7(23%)	0
Hipertensión arterial	7 (22%)	7(23%)	0
Obesidad	11 (34%)	11(37%)	0
Sobrepeso	9 (28%)	9(30%)	0

En cuanto a las características clínicas en pacientes con EHNA, 11 (37%) pacientes tenían obesidad, 9 (30%) sobrepeso, 7 (23%) HTA, 7 (23%) dislipidemia, 6 (20%) síndrome metabólico y 3 (10%) DM 2 (ver Tabla 1). En las características laboratoriales, 15 (50%) pacientes tenían AST/ALT < 1; 14 (47%) con FA elevada y una historia clínica no tuvo registro de dicho valor, 11 (46%) con GGT elevada y en 7 historias no hubo registro, 9 (31%) con BT aumentadas a predominio directo y en una historia no hubo registro, y 10 (33%) con TP prolongado (ver Tabla 2).

**Tabla 2.** Datos de laboratorio.

Datos de laboratorio		EH	EHNA	EHA
AST/ALT<1	Si	16(52%)	15(50%)	1(50%)
	No	15(48%)	15(50%)	0*
FA (U/L)	Normal	16(52%)	16(53%)	0*
	Anormal	15(48%)	14(47%)	1(50%)
GGT (U/L)	Normal	14(56%)	13(54%)	1(50%)
	Anormal	11(44%)	11(46%)	0*
BT (mg/dl)	Normal	21(68%)	20(69%)	1(50%)
	Anormal	10(32%)	9(31%)	1(50%)
TP (seg.)	Normal	21(66%)	20(67%)	1(50%)
	Anormal	11(34%)	10(33%)	1(50%)

AST: Aspartato amino transferasa; ALT: Alanino amino transferasa; FA: Fosfatasa alcalina; GGT: Gammaglutamil transpeptidasa; BT: Bilirrubinas totales; TP: Tiempo de protrombina.

\*un paciente con EHA no tuvo registro de FA, GGT, AST/ALT

En cuanto a los factores etiológicos relacionados con EHNA, no se encontró a ningún paciente con historia de cirugías o consumo de drogas citotóxicas. 28 (93%) pacientes con EHNA presentaban desordenes metabólicos adquiridos (DM 2, obesidad, dislipidemia o desnutrición calórico proteica). En las indicaciones para la toma de biopsia hepática, la más frecuente fue descartar de EHNA durante una colecistectomía laparoscópica por litiasis vesicular, en 19 (59%) pacientes (ver Tabla 3).

En los hallazgos histológicos, siguiendo sistemáticamente los criterios de evaluación de biopsia hepática de Brunt y col. <sup>(13)</sup> (ver Anexo 2), 21 (66%)

**Tabla 3.** Indicaciones de Biopsia Hepática y procedimiento en el cual se realizó.

Indicaciones de biopsia hepática (procedimiento durante el cual se realizó)	n(%)
Descartar EHNA (Colelap por litiasis vesicular)	19 (59%)
Descartar EHNA (colecistectomía por colangitis)	5 (16%)
Descartar EHNA (Colelap por pólipo vesicular)	2 (6%)
Descartar enfermedad autoinmune	2 (6%)
Otros	4 (13%)

EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica; Colelap: Colecistectomía laparoscópica

pacientes tenían EH en grado leve, 10 (31%) moderado y 1 (3%) severo. En la comparación de grados de EH con variables bioquímicas, la diferencia entre estos no fue estadísticamente significativa (ver Tabla 4). Por otro lado, de los pacientes con EHNA, 6 (19%) presentaron síndrome metabólico y 24 (75%) no lo presentaron.

**Tabla 4.** Comparación de variables bioquímicas con grados de esteatohepatitis.

Bioquímica/Grados de esteatohepatitis		Grado 1 (leve)	Grado 2 (moderado)	Grado 3 (severo)	P
AST/ALT<1	Si	11(73%)	4(27%)	0	0,39
	No	8(53%)	6(40%)	1(7%)	
FA(U/L)	Normal	10(63%)	5(31%)	1(6%)	0,63
	Anormal	9(64%)	5(36%)	0	
GGT(U/L)	Normal	8(62%)	4(31%)	1(8%)	0,64
	Anormal	7(64%)	4(37%)	0	
BT(mg/dl)	Normal	13(65%)	6(30%)	1(5%)	0,79
	Anormal	6(67%)	3(33%)	0	
TP (seg.)	Normal	14(70%)	5(25%)	1(5%)	0,34
	Anormal	5(50%)	5(50%)	0	

AST: Aspartato amino transferasa; ALT: Alanino amino transferasa; FA: Fosfatasa alcalina; GGT: Gammaglutamil transpeptidasa; BT: Bilirrubinas totales; TP: Tiempo de protrombina.

## DISCUSIÓN

La biopsia hepática no es una forma común de evaluación de las enfermedades hepáticas, vemos que esta representa solamente el 0,026% del total de los estudios por biopsia en el HNAL en el periodo de estudio. Así mismo la indicación de biopsia hepática en 26/32 pacientes fue como procedimiento adicional al manejo quirúrgico de alguna patología de las vías biliares.

En nuestro estudio se encontró que la frecuencia de EHNA fue 94% vs un 6% de EHA. La EHNA, como se mencionó, es probablemente el desorden hepático más común en el mundo, afectando al 2,8-24% de la población mundial, incluyendo en el grupo a niños y adolescentes con sobrepeso, con un pico en la cuarta y sexta década de la vida (16). Acorde con lo mencionado la edad promedio en nuestra población de estudio es 49,4 años. En cuanto al sexo, en estudios poblaciones

de EEUU <sup>(14)</sup>, se encontró que para cada grupo etario la prevalencia de EHGNA fue siempre mayor en hombres. Sin embargo, en nuestro estudio se encontró mayor prevalencia en el sexo femenino 28 (93%). Esto se deba probablemente al tamaño muestral estudiado y podría estar relacionado al contexto en el cual se realizó la biopsia hepática (litiasis vesicular, la cual es más frecuente en mujeres <sup>(15)</sup>).

La tendencia en países desarrollados, incluso en nuestro medio, por tener un estilo de vida "moderno", constituye un conflicto permanente en la adherencia a las recomendaciones nutricionales y de la salud general. Según expertos, esto constituye el motivo fundamental por el que se debe considerar hacer el diagnóstico.

En el Perú se han realizado pocos estudios sobre EHNA, siendo el más relevante el de Tagle M. <sup>(14)</sup>, que en un estudio prospectivo incluyó 50 pacientes con sobrepeso u obesidad, a quienes se les realizó biopsia hepática percutánea o por laparoscopia, determinándose un 80% de alguna forma de hígado graso, un 44% de hallazgos compatibles con EHNA y 10% de cirrosis no sospechada <sup>(16)</sup>. Se ha reportado que entre el 39 y 100% de pacientes con EHNA tienen sobrepeso u obesidad <sup>(17)</sup>. Congruente con lo mencionado en nuestro estudio encontramos un 37% de pacientes obesos. Los pacientes con IMC por encima del valor normal (sobrepeso y obesidad) representan la mayoría (67%). Por otro lado, diversos estudios <sup>(18)</sup> han reportado EHNA en individuos no obesos, por lo que no debe considerarse a estos individuos como excluidos de este riesgo.

La DM 2 afecta a alrededor del 8% de la población norteamericana, y se calcula que alrededor del 50% de estos tienen esteatosis hepática <sup>(19)</sup>. Su presencia aumenta el riesgo y la severidad de EHGNA independientemente del IMC <sup>(20)</sup>. En la descripción original de Thaler se encontró DM 2 en el 48% de pacientes con EHNA <sup>(17)</sup>. A diferencia de lo descrito, en nuestro estudio se encontró que 10% de los pacientes con EHNA presentaban DM 2.

Según la literatura, entre el 20 y el 80% de pacientes con EHGNA tienen dislipidemia <sup>(17)</sup>, en especial hipertrigliceridemia. En la población estudiada se encontró un 23% de pacientes con dislipidemia. En estudios, se ha reportado que un 30% de pacientes con EHNA presenta HTA <sup>(21)</sup>, en este grupo de pacientes estudiados se encontró frecuencias similares, un 23%.

Según Pajuelo <sup>(22)</sup>, la prevalencia nacional del síndrome metabólico en el 2007 fue 16,8%. De este porcentaje nacional Lima metropolitana representó el 20,7% y la menor prevalencia se dio en la sierra rural, con 11,1%, estos datos sugieren que en aquellos ámbitos donde está menos presente la transición epidemiológica se

encuentran menos expuestos a los cambios del mundo moderno. En estudios retrospectivos se ha reportado prevalencias de 50-80% de pacientes con EHGNA que tienen uno o más componentes del síndrome metabólico <sup>(23-25)</sup>. En este estudio un 19% de pacientes con EHNA presentaron el diagnóstico de Síndrome metabólico, y de acuerdo con la literatura un 63% de los mismos tuvo al menos un componente del síndrome metabólico.

Dentro de las entidades clínicas que más frecuentemente hemos encontrado pueden señalarse la obesidad y el sobrepeso (67%), lo cual coincide con la literatura <sup>(18)</sup>.

En los pacientes con hígado graso los niveles de ALT suelen estar más elevados que los de AST, con una relación AST/ALT <1, al contrario de lo clásicamente descrito con la EHA. Sin embargo, la relación AST/ALT se incrementa con la presencia de fibrosis, por lo cual no es siempre útil en el diagnóstico de hígado graso <sup>(25)</sup>. En nuestro estudio, el 50% de los pacientes con EHNA presentaban AST/ALT <1, no obstante no debe descartarse el efecto del tamaño muestral en estos resultados.

Los demás marcadores de función hepática (FA, GGT, BT, TP) en el contexto de EHGNA no han sido tan extensamente estudiados. En un estudio prospectivo en el que se estudió las características clínicas, bioquímicas e histológicas se encontró que las alteraciones del colesterol, de su fracción HDL y las pruebas de funcionamiento hepático, proteínas séricas, albúmina, FA y el TP, no fueron significativas <sup>(26)</sup>. En nuestro estudio se encontró que de los pacientes con EHNA, el 47% tuvo FA elevada, el 46% GGT elevada, el 31% BT elevadas y el 33% TP prolongado. Sin embargo, se debe tener en cuenta que dichos valores pudieron verse afectados por patologías asociadas al momento de la toma de biopsia, por ejemplo un 16% presentaban colangitis durante la misma. Al relacionar los grados de EHNA con las alteraciones bioquímicas no se encontró diferencias estadísticamente significativas. Similares hallazgos han sido previamente reportados <sup>(27)</sup>.

El Dr. Angulo y colaboradores han estudiado predictores de fibrosis avanzada en pacientes con EH <sup>(28)</sup>; sin embargo, no se cuenta con una guía estandarizada sobre las indicaciones de biopsia hepática para predecir fibrosis inclusive en estadios más tempranos. Por lo que la prevalencia de EHNA está subestimada y diagnosticada en estadios tardíos. Dentro de la indicación más frecuente en la población estudiada se encuentra que en 59% de los casos fue para el descarte de EHNA durante una colecistectomía laparoscópica por litiasis vesicular y no se encontró ninguna indicación dirigida a EHNA ya que en nuestro medio no se suele realizar en la práctica clínica habitual y debido a la

carencia de guías consensuadas para la valoración de la fibrosis hepática, ya sea por biopsia o cualquier otro método no invasivo.

Según la literatura, dentro de las causas probables de EHNA, los desórdenes metabólicos adquiridos son la causa más frecuente a nivel mundial, lo cual coincide con los resultados obtenidos. Encontramos que en un 93% de los pacientes con EHNA corresponden a esta causa. Cabe recalcar que EHNA constituye actualmente un problema de salud a nivel mundial debido a los cambios en el estilo de vida que condicionan los mencionados desórdenes metabólicos.

Debemos mencionar que nuestro estudio no está libre de limitaciones, principalmente la de ser un estudio retrospectivo y desafortunadamente la poca frecuencia con la que se solicitan las biopsias en el contexto de estos pacientes son los hechos que explican nuestro tamaño muestral relativamente pequeño, y circunscrito a un centro hospitalario pudiendo por lo tanto no ser representativo. Por otro lado, al ser un estudio descriptivo se limita a no hacer análisis de mayor complejidad y relación causa-efecto. Además, al partir de diagnósticos histológicos, sabemos que existe un porcentaje de pacientes que se pierden debido a que el diagnóstico de EH está subestimado por su clínica asintomática y no existen indicaciones de biopsia hepática claramente descritas. Cabe mencionar que durante la revisión de historias clínicas se encontraron historias incompletas o perdidas por lo cual se perdió un número importante de pacientes para incluir en el estudio. Como se mencionó anteriormente las alteraciones bioquímicas pudieron deberse a las patologías asociadas que presentaban los pacientes en el momento de la toma de biopsia. Sin embargo, consideramos que es importante debido a que en nuestro medio no existen estudios que exploren las características clínicas, bioquímicas e histológicas en pacientes con diagnóstico de EH. Además, creemos que la principal ventaja de nuestro trabajo es que nuestra población de estudio pertenece a un hospital de gran complejidad y cobertura nacional, y la aplicación de criterios histológicos estandarizados de EH aseguró resultados más confiables.

**Fuentes de financiamiento:** autofinanciado

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación del presente artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. McCullough AJ, O'Connor JF. [Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology](#). *Am J Gastroenterol*. 1998;93(11):2022-36.
2. Farrell GC, Larter CZ. [Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis](#). *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S99-S112.
3. Vuppalanchi R, Chalasani N. [Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management](#). *Hepatology*. 2009;49(1):306-17.
4. Duseja A, Nanda M, Das A, Das R, Bhansali A, Chawla Y. [Prevalence of obesity, diabetes mellitus and hyperlipidemia in patients with cryptogenic liver cirrhosis](#). *Trop Gastroenterol*. 2004;25(1):15-7.
5. Duseja A, Sharma B, Kumar A, Kapil S, Das A, Dhiman RK, et al. [Nonalcoholic fatty liver in a developing country is responsible for significant liver disease](#). *Hepatology*. 2010;52(6):2248-9.
6. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 8va ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006.
7. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen I, Christoffersen P, Jensen L, Sorensen T, et al. [Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death](#). *Gut*. 2004;53(5):750-5.
8. Adams L, Sanderson S, Lindor K, Angulo P. [The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies](#). *J Hepatol*. 2005;42(1):132-8.
9. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. [Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes](#). *Hepatology*. 2006;44(4):865-73.
10. Feldstein A, Charatchoenwithaya P, Treeprasertsuk S, Benson J, Enders F, Angulo P. [The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years](#). *Gut*. 2009;58(11):1538-44.
11. Hübscher SG. [Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease](#). *Histopathology*. 2006;49(5):450-65.
12. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. [Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease](#). *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
13. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. [Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging histological lesions](#). *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-74.
14. Tagle M, Poggi L, Ferrari N, Siu H, Aguinagac M, Luna L, et al. [Hallazgos clínicos, bioquímicos y de histología hepática en adultos peruanos con sobrepeso y obesos: primer estudio prospectivo nacional](#). *Rev Gastroenterol Peru*. 2008;28(4):323-31.
15. Almora Carbonell C, Arteaga Prado Y, Plaza González T, Prieto Ferro Y, Hernández Hernández Z. [Diagnóstico clínico y epidemiológico de la litiasis vesicular. Revisión bibliográfica](#). *Rev Ciencias Médicas*. 2012;16(1):200-14.
16. Bellentani S, Bedogni G, Esposito P, Tiribelli C, Sanyal AJ. [\[Epidemiología de la enfermedad de hígado graso no alcohólico \(EHGNA\) y una breve revisión de la historia natural\]](#). *Curso de Hospital Clínico de Barcelona*. Barcelona, España; 2007.
17. Pérez-Aguilar F, Benlloch S, Berenguer M, Beltrán B, Berenguer J. [Esteatohepatitis no alcohólica: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas](#). *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96(9):628-48.
18. Bernal R, Saenz A, Bernardo R. [Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica \(EHNA\). Estudio comparativo con diabéticos](#). *Rev Gastroenterol Mex*. 2000; 65(2):58-62.
19. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. [Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: Insulin resistance, familial tendency, and severity of disease](#). *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2957-61.
20. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. [Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity](#). *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.

21. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. [Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese](#). *Gastroenterology*. 2001;121(1):91-100.
22. Pajuelo J, Sanchez J. [El síndrome metabólico en adultos, en el Perú](#). *An Fac Med*. 2007;68(1):38-46.
23. Singh DK, Sakhuja P, Malhotra V, Gondal R, Sarin SK. [Independent predictors of steatohepatitis and fibrosis in Asian Indian patients with non-alcoholic steatohepatitis](#). *Dig Dis Sci*. 2008;53(7):1967-76.
24. Madan K, Batra Y, Gupta S, Chander B, Rajan K, Tewatia M, Panda S, et al. [Non-alcoholic fatty liver disease may not be a severe disease at presentation among Asian Indians](#). *World J Gastroenterol*. 2006;12(21):3400-5.
25. Duseja A, Daas A, Das R, Dhiman R, Chawla Y, Bhansali A, et al. [The clinicopathological profile of Indian patients with nonalcoholic fatty liver disease \(NAFLD\) is different from that in the West](#). *Dig Dis Sci*. 2007;52(9):2368-74.
26. Roesch-Dietlen F, Pérez-Morales A, Melo-Santisteban G, Díaz-Blanco F, Martínez JA, Cid-Juárez S. [Frecuencia y características clínicas, bioquímicas e histológicas del hígado graso no alcohólico en pacientes con enfermedad litiasica vesicular](#). *Cir Ciruj*. 2008;76(1):37-42.
27. Trimiño L, Galeano C, Padrón MJ, Guardarramas L, Zangroniz D, Carreras D. [Esteatosis hepática no alcohólica. Relación bioquímico-eco-histopatológica](#). *Rev Méd Electrón*. 2011;33(6):682-93.
28. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. [Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis](#). *Hepatology*. 1999;30(6):1356-62.

**Correspondencia:** Paola Hilda Alegría Matos  
Avenida Paseo El Bosque N° 537 – San Borja  
E-mail: [paola.alegria@upch.pe](mailto:paola.alegria@upch.pe)

**Anexo 1.** Condiciones asociadas a esteatohepatitis no alcohólica.

**Table I. Conditions associated with NASH**

<b>Major associated factors</b>
Obesity
Diabetes mellitus
Hyperlipidemia
Female sex, advanced age
Rapid weight loss
Insulin resistance
Changes in iron stores
<b>Conditions etiologically associated with NASH</b>
<i>Surgical techniques for obesity: ingele</i> Jejunioileal bypass, jejunocolic bypass, gastroplasty, biliopancreatic diversion
Other surgical techniques for rapid weight loss such as massive intestinal resection
<i>Feeding and nutritional disorders:</i> Anorexia, fasting, bulimia Total parenteral nutrition Celiac disease Jejunal diverticulosis and other bacterial overgrowths
<i>Drug-induced liver diseases:</i> Amiodarone Perhexiline maleate Calcium channel blockers High-dose glucocorticoids Synthetic estrogens, tamoxifen Chloroquine Toxic oil syndrome Dimethylformamide toxicity
<i>Metabolic diseases:</i> Wilson's disease, iron-related childhood liver diseases Glycogenosis, type 1 Abetalipoproteinemia
<i>Severe insulin resistance syndromes:</i> Lipodystrophy (general, partial) Mutations of insulin receptors

Belfiore F, Iannello S. Insulin resistance in obesity: metabolic mechanisms and measurement methods. *Mol Genet Metab.* 1998;65:121-8.

**Anexo 2.** Grado de esteatosis, actividad inflamatoria y estadiaje de fibrosis para el diagnóstico de esteatohepatitis.

	Esteatosis (1: ≤33%, 2: 33%-66%; 3: ≥66%)	Degeneración balonante (zonas y severidad)	Inflamación	
			L=Lobular [(0-3): 0:ausente; 1: <2; 2: 2-4; 3: >4 focos]	P=Portal [(0-3): 0:ausente; 1:leve; 2: moderado; 3: severo]
Grado 1 (leve)	1-2	Mínimo, zona 3	L = 1-2	p = 0-1
Grado 2 (moderado)	2-3	Presente, zona 3	L = 1-2	p = 1-2
Grado 3 (severo)	2-3	Marcado, predominantemente zona 3	L = 3	p = 1-2

Estadio de Fibrosis: **1:** Fibrosis perisinusoidal en zona 3, local o extensa; **2:** Fibrosis periportal focal o extensa; **3:** Fibrosis en puente; **4:** Cirrosis, probable o definitiva.

**Tabla:** Grado de esteatosis, actividad inflamatoria y estadiaje de fibrosis para el diagnóstico de esteatohepatitis (adaptado de [\*])

\*Brunt E, Tiniakos D. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(42):5286-96.