
Niveles séricos de Inmunoglobulina E en pacientes con esteatosis hepática asociada o no al consumo de alcohol.

Carlos Ernesto Medina-Santander¹, Margarita Morales-Gómez¹ y Gilberto José Olivares-Romero².

¹Cátedra de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", Barquisimeto y

²Hospital "Dr. Adolfo Pons", Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Maracaibo. Venezuela.

Palabras clave: Esteatosis hepática, inmunoglobulina E, alcohol.

Resumen. Ha sido reportado que el total de Inmunoglobulina E (IgE) se encuentra elevado en los pacientes con daño hepático (esteatosis hepática) asociado al consumo de alcohol, pero el mecanismo responsable de este incremento no es totalmente conocido. En tal sentido, esta investigación tuvo como objetivo determinar las concentraciones séricas de IgE en los pacientes con esteatosis hepática asociada o no al consumo de alcohol. Durante el período Febrero - Agosto del año 2000, un total de 756 pacientes acudieron a la consulta de Gastroenterología del Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda" de Barquisimeto en Venezuela, de los cuales, 150 fueron diagnosticados con esteatosis hepática, pero sólo 63 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. La Inmunoglobulina E fue determinada por el Método de Inmunoensayo Inmunométrico Enzimático de Emisión de Fotones (Quimioluminiscencia Amplificada de Alta Resolución). Los niveles séricos de IgE se encontraron más elevados en el grupo de pacientes consumidores de alcohol (consumidor de bajo riesgo, promedio $586,42 \pm 779,74$ UI/mL; consumidor de riesgo, promedio $329,31 \pm 358,13$ UI/mL) en comparación con el grupo de abstemios (promedio $77,51 \pm 56,95$ UI/mL) ($p < 0,05$). Los niveles de IgE, no guardaron relación con los grados de severidad de esteatosis hepática. La IgE puede considerarse como un marcador bioquímico para esteatosis hepática asociada al consumo de alcohol.

Serum concentrations of Immunoglobulin E in patients with fatty liver associated or not with alcohol consumption.

Invest Clin 2001; 42(4): 241-253.

Key words: Fatty liver, Immunoglobulin E, alcohol.

Abstract. It has been reported that total Immunoglobulin E levels (IgE) are elevated in patients with liver damage (fatty liver), associated with alcohol consumption, but the mechanism responsible for this increase is not completely understood. The objective of this investigation was to determine serum concentrations of IgE in patients with fatty liver, associated or not with alcohol consumption. During the period of February - August 2000, a total of 756 patients attended the outpatient Gastroenterology Service of the University Central Hospital "Antonio María Pineda" in Barquisimeto, Venezuela. Of these, 150 were diagnosed as suffering from fatty liver, but only 63 patients fulfilled the inclusion criteria. The IgE was determined by Photoemission Immunometric Enzyme Immunoassay (High Resolution Amplified Chemoluminescence). IgE serum levels were higher in patients that consumed alcohol (low risk consumer, mean $586,42 \pm 779,74$ UI/mL; consumer at risk, mean $329,31 \pm 358,13$ UI/mL) in comparison with abstemious (mean $77,51 \pm 56,95$ UI/mL) ($p < 0,05$). There was no relationship between IgE levels and the severity of hepatic steatosis. IgE may be considered a biochemical marker for fatty liver associated with alcohol consumption.

Recibido: 17-04-2001. Aceptado: 06-10-2001.

INTRODUCCIÓN

Es ampliamente conocido que el consumo de alcohol incrementa el riesgo de enfermedad hepática. Estudios en modelos animales han demostrado claramente que la prevalencia y severidad de la enfermedad hepática se incrementa con el consumo crónico de alcohol (1).

El consumo de alcohol produce un espectro de cambios histológicos en el hígado los cuales pueden ser divididos en: hígado graso alcohólico (esteatosis simple), hepatitis alcohólica (esteatohepatitis, esteatonecrosis) y cirrosis relacionada con el alcohol,

con una prevalencia que es variable según sea el caso; para la esteatosis, ésta se ubica entre un 10 a 76% de la población (2, 3). El hígado graso (esteatosis hepática), es la más temprana y común de las consecuencias histológicas debidas a la exposición al alcohol y se expresa por la acumulación dentro de la célula hepática, de pequeñas y grandes gotas de lípidos (grasa). La acumulación de lípidos es el reflejo de los cambios intracelulares los cuales resultan de la oxidación del etanol a acetato; además, el alcohol altera la actividad de enzimas que regulan la biosíntesis y

metabolismo del colesterol, ácidos grasos y triglicéridos (1, 4).

Ciertos factores como las diferencias genéticas en las enzimas que metabolizan el etanol, la exposición a drogas potencialmente hepatotóxicas, la coinfección con virus hepatotróficos y la malnutrición, parecen tener influencia en la susceptibilidad individual del daño hepático mediado por el alcohol (5, 6, 7, 8).

La esteatosis hepática de causa alcohólica, puede acompañarse de elevación leve a moderada de transaminasas, con valores de aspartato aminotransferasa (AST) que superan a alanino aminotransferasa (ALT), y elevación variable de gamma glutamil transpeptidasa (GGT), también puede acompañarse de aumento de las concentraciones de colesterol y triglicéridos, y en la mitad de los casos existe hiperbilirrubinemia conjugada y prolongación del tiempo de protrombina (9).

Por otra parte, la enfermedad hepática (hígado graso) de causa no alcohólica, es un desorden hepático que ocurre en individuos que no consumen cantidades significativas de alcohol y que presentan algunos factores de riesgo para desarrollarla entre los que se encuentran: obesidad, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, malnutrición calórico-proteica, nutrición parenteral total, cirugía de derivación yeyuno-ileal y el uso de ciertas drogas (corticoesteroides, estrógenos, tamoxifén, cloroquina); sin embargo, en algunos individuos no se ha logrado identificar algún factor de riesgo (10). Clínicamente, es un diagnóstico de exclusión que debe

ser sospechado como causa de hepatitis crónica en pacientes cuyo consumo de alcohol es bajo o mínimo y presentan pruebas serológicas negativas para enfermedades hepáticas congénitas o adquiridas. La mayoría de los pacientes, son generalmente asintomáticos y usualmente el diagnóstico de la enfermedad es sospechado por anomalías en la química sanguínea referidas a un incremento leve a moderado de la actividad de ALT y/o AST (10). Neuschwander (11), señala que los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, presentan evidencia de alteraciones bioquímicas menos severas respecto a los pacientes con afectación hepática de causa alcohólica, a pesar de que los hallazgos de la biopsia sean similares; estas alteraciones incluyen: nivel sérico de transaminasas con elevaciones menores de cuatro veces su valor normal, ALT más elevada que AST, grados variables de elevación de GGT y de los triglicéridos. La bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina generalmente son normales (11). Caballería y col. (9), agregan además de lo anterior, que en estos pacientes, a diferencia de lo que ocurre en una hepatopatía alcohólica, el cociente AST/ALT es inferior a 1, puede haber elevación moderada de la fosfatasa alcalina, elevación del colesterol, hiperglucemia y elevación de ferritina sérica. La combinación de la historia clínica, examen físico, pruebas sanguíneas y estudios de imágenes son de muy buena utilidad para evaluar otras enfermeda-

des que expliquen una elevación anormal de transaminasas.

La identificación del hígado graso puede realizarse por técnicas de imágenes no invasivas (ecsonografía hepática, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear). La sensibilidad del ecsonograma es alta, sobre todo cuando se trata de infiltración grasa moderada o severa (grado II o III) (12, 13). Su valor predictivo positivo ha sido estimado en 92%, lo que significa que cuando se detectan las alteraciones, la posibilidad de que sea realmente una esteatosis son muy altas (12). Es importante señalar, que los rasgos histológicos de esteatosis hepática de etiología no alcohólica, son semejantes a los de la enfermedad hepática inducida por el alcohol, por lo que presentan una historia natural similar (esteatosis, esteatohepatitis -hígado graso más inflamación del parénquima con o sin necrosis focal- y grados variables de fibrosis que incluyen cirrosis) (10, 14).

Es conocido, que los pacientes con cirrosis hepática presentan hipergammaglobulinemia con variados incrementos en el suero de los niveles de Inmunoglobulina G (IgG), Inmunoglobulina A (IgA) e Inmunoglobulina M (IgM) (15, 16) y últimamente, se ha observado que aquellos con enfermedad hepática inducida por el alcohol, cursan con niveles elevados de IgE, atribuyéndosele a este hecho gran importancia como marcador específico de enfermedad hepática relacionada con el consumo de alcohol (15).

Los mecanismos responsables del aumento de la IgE en los consumidores en abuso, hasta el momento no son bien conocidos (17). Se sabe que la producción de IgE depende de la estimulación de los linfocitos B por parte de antígenos y de algunas citocinas, particularmente la Interleucina 4 (IL-4) y la Interleucina 13 (IL-13); también se conoce que en el alcoholismo crónico y en la enfermedad hepática alcohólica, ocurren cambios en la producción de citocinas. En este sentido, González y col (17) realizaron un estudio para evaluar si el incremento de IgE observado en alcohólicos, podía estar asociado a un imbalance en el perfil de citocinas inducido por el etanol. Participaron en el estudio, 65 pacientes alcohólicos que resultaron con niveles elevados de IgE, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e IL-13 comparados con el grupo de control (voluntarios sanos), observándose además, cierto paralelismo entre el nivel de IgE y los niveles de IL-10 e IL-13.

Es probable, que los elevados niveles de IgE sean producto de una respuesta inmunológica específica inducida por el alcohol, al igual que las alteraciones reportadas en el perfil de citocinas en estos pacientes (15, 17).

La enfermedad hepática alcohólica (cirrosis), usualmente produce un conjunto de cambios inmunológicos que puede ser atribuido a la enfermedad hepática en sí o a la acción del etanol (18). Estas anomalías inmunes comprometen tanto a la línea humoral como celular y consisten en incremento de los nive-

les de inmunoglobulinas, depresión de la respuesta de sensibilidad retardada a antígenos, baja respuesta de proliferación de linfocitos a mitógenos, bajos niveles en plasma del complemento C3 y C4, disminución de la IL-2 e Interferón Gamma, aumento de la IL-1, IL-6, IL-8 y del Factor de Necrosis tumoral (FNT) (18). Paralelamente a esta supresión del sistema inmune, existe una respuesta inmune local, a nivel hepático, determinada genéticamente, que lleva a una autoagresión del hígado y se caracteriza por la migración preferencial de células T citotóxicas y de neutrófilos al hígado; además, el incremento local de las citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8 y FNT) puede ser responsable de la quimiotaxis de las células fagocíticas (mediado por IL-8), y del daño al hígado (mediado por FNT) que es facilitado por la disminución de los mecanismos de defensa (antioxidantes) que se presentan en el paciente (18).

Con relación a las anormalidades que han sido reportadas en el sistema inmunológico humoral, González y col. (19), condujeron un estudio para determinar los niveles de IgE, en pacientes alcohólicos crónicos. Sus resultados demostraron un incremento total de los niveles de IgE en los alcohólicos (promedio = 154,5 UI/mL; rango: 1-7329 UI/mL) con respecto a los controles normales (promedio = 20 UI/mL; rango: < 1-1417 UI/mL) y valor de $p < 0,001$. No se encontró una clara relación entre los niveles de IgE y el grado de severidad de daño hepático, tampoco fue observada correlación entre

los niveles de IgE y los parámetros de funcionalismo hepático (bilirrubina, albúmina o tiempo de protrombina).

Cirasino y col (20), realizaron un estudio en pacientes con cirrosis hepática para determinar los niveles séricos de IgE y encontraron que la principal etiología fue de origen alcohólico y en todos los casos hubo incrementos de los niveles de IgE, así como también de IgG, IgA e IgM con respecto a los sujetos controles.

El estudio de Vidal y col (16), evaluaron los niveles de IgE en pacientes con cirrosis hepática y los contrastaron con los de pacientes con cirrosis de origen alcohólico y no alcohólico, encontrando que los niveles de IgE en el grupo de cirrosis de origen alcohólico fueron más elevados que en el grupo de cirrosis de origen no alcohólico y en 22,2% de los primeros los niveles de IgE fueron muy elevados.

La presente investigación está orientada, a determinar los niveles de IgE en pacientes con esteatosis hepática relacionada con el consumo de alcohol y en esteatosis hepática no relacionada con este consumo.

MATERIAL Y MÉTODO

Durante el período Enero-Agosto del año 2000, un total de 756 pacientes acudieron a la consulta de Gastroenterología del Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda" (HCAMP) de Barquisimeto, Venezuela, de los cuales, 150 fueron diagnosticados con esteatosis hepática.

tica, pero sólo en 63 pacientes se cumplieron los criterios de inclusión para esta investigación. Estos criterios fueron: pacientes ambulatorios de ambos sexos, mayores de 15 años de edad, con o sin clínica de dispepsia, a quienes se les realizó el diagnóstico de esteatosis hepática grado I, II y III por medio de un ecsonograma hepatobiliar en el momento de acudir al Servicio de Gastroenterología. Los pacientes, una vez informados sobre la naturaleza del estudio, debieron expresar su consentimiento por escrito para ser incluidos en la investigación.

Fueron excluidos los pacientes con enfermedad conocida del sistema linfático, infestación parasitaria intestinal referida en el interrogatorio, enfermedad infecciosa grave, estados de alergia frente a antígenos conocidos por el paciente y aquellos que no aceptaron pertenecer al estudio.

Para categorizar el consumo de alcohol del paciente, se adoptó la clasificación propuesta por Fleming y Murray (21) que considera como bebedor de **bajo riesgo**, al consumo menor de 1-2 copas/día, no mayor de 3-4 copas por ocasión y no se exponen a situaciones de riesgo (embarazo, conducir un vehículo, consumo de medicamentos); **en riesgo**, un consumo mayor al anterior o cualquier consumo en situación de riesgo; **problemático**, cuando ha habido un problema asociado al consumo de alcohol (complicaciones médicas, problemas familiares, problemas legales); **dependiente**, manifiestan signos de dependencia física

(tolerancia o de abstinencia); y **abstemio**, quienes no consumen.

En tal sentido, los 63 sujetos se agruparon en: abstemios (9 sujetos), consumidores de bajo riesgo (15 sujetos), consumidores de riesgo (37 sujetos), consumidor problema (1 sujeto) y consumidor dependiente (1 sujeto). Para efectos de análisis de los resultados, los dos pacientes anteriores (consumidor problema y dependiente), fueron incluidos en el grupo consumidor de riesgo.

El diagnóstico de esteatosis hepática (infiltración grasa hepática) fue realizado por ecsonografía considerando los siguientes criterios ecográficos (13): a) Infiltración grasa grado I (leve): aumento global de la ecogenicidad del hígado con visualización del diafragma y paredes de los vasos intraparenquimatosos; b) Infiltración grasa grado II (moderada): moderado aumento de la ecogenicidad con dificultades para ver el diafragma y los vasos intrahepáticos; c) Infiltración grasa grado III (severa): marcado aumento de los eco finos con escasa o ausente visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, el diafragma y la porción posterior del lóbulo derecho hepático. Todos los estudios fueron realizados por un mismo observador, utilizando un equipo de ultrasonido marca Siemens, Sonoline, versión SI-200/250.

A todos los pacientes se les determinaron las concentraciones séricas de: IgE, proteína C reactiva (PCR), GGT, AST, ALT, proteínas totales y fraccionadas, bilirrubina total y fraccionada, colesterol total,

HDL colesterol, LDL colesterol, VLDL colesterol, triglicéridos, glucemia en ayunas, volumen corpuscular medio (VCM), velocidad de sedimentación globular (VSG), hematología completa y electroforesis de proteínas. La IgE, fue determinada por el método de Inmunoensayo Inmunométrico Enzimático de Emisión de Fotones (Quimioluminiscencia Amplificada de Alta Resolución). El valor de referencia normal de IgE se ubica en el rango de 0,0 a 180,0 UI/mL para mayores de 22 años de edad. El método utilizado para la determinación cuantitativa de la PCR fue Nefelometría Cinética, con un valor normal de referencia menor de 0,8 mg/dL. La GGT fue analizada cuantitativamente midiendo su actividad en el suero a través del paquete GT de los Laboratorios DuPont (Wilmington, DE, EEUU), con valores normales de referencia de 15,0 a 85,0 U/L en hombres y 5,0 a 55 U/L en mujeres. La electroforesis de proteínas fue realizada utilizando el procedimiento de los Laboratorios Helena (Beaumont, Texas, EEUU). Para el resto de las pruebas de laboratorio se utilizaron procedimientos convencionales.

En el análisis estadístico de los resultados se utilizó el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) versión 7.5 para Windows. Los resultados se expresaron en valores absolutos, porcentajes, medias y desviación estándar. Para establecer la diferencia entre las medias, se utilizó la prueba "t" para muestras independientes con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 63 sujetos, 46 hombres (73%) y 17 mujeres (27%), con edades comprendidas entre 22 y 69 años y promedio de 40 años, fueron incluidos en el estudio. Los pacientes consultaron por síntomas digestivos inespecíficos como pirosis, flatulencia y llenura. Treinta y siete pacientes (58%) presentaron esteatosis hepática grado I, 20 (32%) esteatosis hepática grado II y 6 (10%) esteatosis hepática grado III.

En relación al consumo de alcohol, 9 pacientes (14,29%) resultaron abstemios, 15 pacientes (23,81%) consumidores de bajo riesgo, 37 pacientes (58,74%) consumidores de riesgo, 1 (1,58%) consumidor problema y 1 (1,58%) consumidor dependiente. El tipo de bebida predominante en los consumidores de alcohol fue la cerveza (89%), seguida del whisky (7%) y en último lugar el ron (4%).

Se determinó, que el menor promedio de IgE fue para los pacientes abstemios ($77,51 \pm 56,95$ UI/mL), seguido de los pacientes consumidores de riesgo ($329,31 \pm 358,13$ UI/mL) y el más alto promedio lo obtuvieron los consumidores de bajo riesgo ($586,42 \pm 779,74$ UI/mL). Al analizar los promedios entre sí utilizando la prueba t para muestras independientes, se demostró que la diferencia en los promedios entre el grupo de abstemios y el grupo de bajo riesgo fue estadísticamente significativa ($p < 0,02$) (Tabla I). De igual manera, cuando se compararon los promedios entre el grupo de

TABLA I
VALORES DE IgE EN CONSUMIDORES DE ALCOHOL

Patrón de Consumo	n	IgE (UI/mL) $\bar{x} \pm DE$	p
Abstemios	9	77,51 \pm 56,95	
Consumidores de bajo riesgo	15	586,42 \pm 779,74	0,02 ^a
Consumidores de riesgo	15	329,31 \pm 358,13	< 0,001 ^a

n = muestra. $\bar{x} \pm DE$ = Promedio \pm Desviación Estándar.

^a en comparación con los abstemios.

TABLA II
VALORES DE IgE EN UI/mL Y PATRÓN DE CONSUMO DE ALCOHOL
EN RELACIÓN CON EL GRADO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA

Grados de Esteatosis Hepática	Abstemios		Bajo riesgo		Riesgo	
	n	$\bar{x} \pm DE$	n	$\bar{x} \pm DE$	n	$\bar{x} \pm DE$
Grado I	4	47,92 \pm 24,01	11	491,48 \pm 500,56	22	418,55 \pm 431,78
Grado II	3	136 \pm 55,97	2	1.593,5 \pm 1.844,84	15	214 \pm 191,5
Grado III	2	48,95 \pm 50,55	2	101,5 \pm 71,41	2	212,65 \pm 208,38

n = muestra. $\bar{x} \pm DE$ = Promedio \pm Desviación Estándar.

abstemios y el grupo de riesgo, la diferencia estadística fue significativa ($p < 0,001$) (Tabla I). Sin embargo, al analizar los promedios de IgE entre los grupos de bajo riesgo y de riesgo, la diferencia obtenida no fue estadísticamente significativa.

En los pacientes con esteatosis hepática grado I, el mayor valor de IgE se encontró en los consumidores de bajo riesgo (Tabla II), seguido de los pacientes consumidores de riesgo, estos valores están situados por encima del nivel superior normal de referencia para la IgE de 180 UI/mL; en el grupo de abstemios, el valor promedio de IgE fue de 47,92 \pm 24,01 UI/mL. En los pacientes con esteatosis hepática grado II, el mayor valor de IgE se registró en los

consumidores de bajo riesgo, seguido de los consumidores de riesgo y el valor más bajo lo obtuvo el grupo de abstemios. En cuanto a la esteatosis hepática grado III, el mayor valor de IgE se registró en los consumidores de riesgo, seguido de los consumidores de bajo riesgo y finalmente los abstemios registraron los valores más bajos. Al comparar los diferentes promedios de IgE obtenidos en el grupo de pacientes consumidores de alcohol, se observó que sus valores no guardaron relación con el grado de severidad de la esteatosis (Tabla II).

En la Tabla III, se presentan los factores de riesgo asociados a esteatosis hepática tanto en los pacientes abstemios como en los consumido-

TABLA III

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ESTEATOSIS HEPÁTICA EN PACIENTES ABSTEMIOS Y EN CONSUMIDORES DE ALCOHOL

Factores de riesgo	Abstemios		Consumidores de alcohol	
	n	%	n	%
Hipertrigliceridemia	9	100	14	26
Hipercolesterolemia	6	67	15	27
Obesidad	6	67	47	87
Sobrepeso	3	33	7	13
Diabetes Mellitus	2	22	3	6
Esteroides	1	11	0	0
Anticonceptivos orales	0	0	2	4

res de alcohol, observándose que en el grupo de abstemios (9 pacientes), la hipertrigliceridemia se presentó en el 100% de los casos, la hipercolesterolemia y la obesidad se presentaron en 67% cada una, el sobrepeso representó el 33%, y con menor frecuencia se hallaron la diabetes mellitus 22% y el uso de esteroides 11%. En el grupo de pacientes consumidores de alcohol (54 pacientes), la obesidad ocupó el primer lugar (87%), el segundo lugar lo ocupó la hipercolesterolemia (27%), seguido de hipertrigliceridemia (26%), sobrepeso (13%), diabetes mellitus (6%) y uso de anticonceptivos orales (4%).

En relación con los valores promedio de transaminasas, se observó hipertransaminemia a expensas de ALT tanto en el grupo de abstemios como en los consumidores de alcohol indistintamente del grado de esteatosis. Los promedios de bilirrubina total y fraccionada resultaron normales en todos los grupos estudiados. El tiempo de protrombina, mantuvo una diferencia con respec-

to al control de 1 - 2 segundos. Las proteínas totales y la fracción albúmina se mantuvieron normales, mientras que la fracción globulina alcanzó valores promedio más elevados en el grupo de consumidores de alcohol con respecto a los abstemios. El promedio de colesterol total fue más elevado en el grupo de abstemios, al igual que el promedio de triglicéridos. La fracción HDL colesterol, tiende a mantenerse por debajo de 35 mg/dL en todos los grupos y grados de esteatosis, el LDL colesterol se mantuvo por debajo de 150 mg/dL, mientras que la fracción VLDL alcanzó valores promedios más elevados en el grupo de abstemios.

La glucemia, la GGT, y la PCR mantuvieron valores promedio normales en todos los grupos estudiados. El VCM, alcanzó valores promedio mayores a su nivel superior normal en los grupos consumidores de alcohol de bajo riesgo y de riesgo, en el resto se mantuvo normal. La VSG mostró amplia variabilidad en todos

los grupos, el promedio de eosinófilos se mantuvo normal y en cuanto al patrón electroforético, la fracción beta globulina alcanzó valores promedio superiores en el grupo de consumidores de alcohol con respecto a los abstemios.

DISCUSIÓN

Durante muchos años, el consumo de alcohol ha sido implicado como un importante factor en el desarrollo de enfermedad hepática, la cual agrupa variados cambios histopatológicos entre los que cabe mencionar la esteatosis hepática. Por otra parte, se ha reconocido el término de esteatosis hepática de causa no alcohólica para referirse a aquellos casos en los cuáles el daño del hepatocito ocurre en individuos en quienes el consumo de alcohol es mínimo o no significativo, asociándose a la presencia de determinados factores que lo colocan en riesgo de padecerlo.

En cuanto a los efectos que el consumo del alcohol provoca en el hígado, las investigaciones se han orientado hacia una importante participación de las citocinas e inmunoglobulinas y en particular la IgE, en un proceso de respuesta inflamatoria que puede ser responsable de la agresión y daño del hepatocito, particularmente en la cirrosis (9, 18). En el caso de la esteatosis hepática asociada al consumo de alcohol, aún se desconoce el papel que la IgE juega en el mecanismo patogénico de la enfermedad, por lo que este

hecho sigue siendo en la actualidad objeto de estudio.

Los resultados de este trabajo permiten apoyar hallazgos anteriores que los niveles de IgE se encuentran más elevados en los pacientes con esteatosis hepática asociada al consumo de alcohol con respecto a aquellos en los cuales no hubo este consumo, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) y coincide con los hallazgos reportados por González y col. (17, 19), quienes demostraron valores más elevados de IgE en pacientes alcohólicos crónicos con diferentes estados de enfermedad hepática, entre los que se menciona la esteatosis hepática. Otras investigaciones, en las cuales se han estudiado los niveles de IgE asociados a grados más avanzados de daño hepático, inducido por el alcohol como la cirrosis, también han demostrado incrementos mayores de esta inmunoglobulina en estos pacientes con respecto a los controles (15, 16, 20).

Por otra parte, también se halló que no existe diferencia estadísticamente significativa en los valores promedio de IgE obtenidos por los pacientes consumidores de alcohol de bajo riesgo y de riesgo cuando se compararon entre sí; tampoco, se observó una relación directa entre el incremento de IgE y el grado de esteatosis hepática, sugiriendo que no existe una clara relación entre los niveles de IgE y el grado de severidad de afectación hepática, hallazgo similar al reportado por González y col. en su estudio (19). En relación a

cifras mayores de IgE en consumidores de bajo riesgo y grado de esteatosis (Tabla IV) respecto a los de riesgo, podría pensarse en una mayor sensibilidad y capacidad de respuesta del hígado en los de bajo riesgo como respuesta a la lesión inflamatoria.

En cuanto a las alteraciones reportadas en el perfil bioquímico, la hipertransaminemia encontrada en los pacientes con esteatosis hepática, sugiere un estado inflamatorio conocido como esteatohepatitis, que se observa en algunos pacientes durante el curso evolutivo de la enfermedad y que puede estar asociado o no al consumo de alcohol, tal como ha sido señalado por otros autores (10, 11, 22)

Los valores promedio de colesterol total y triglicéridos fueron más elevados en los pacientes abstemios con respecto a los consumidores de alcohol, estos elementos, constituyen factores importantes y contribuyentes al desarrollo del hígado graso de causa no alcohólica tal como lo han señalado otros investigadores (9, 10).

El patrón electroforético demostró un aumento en el valor promedio de la fracción beta globulina por encima del valor de referencia de 14,5% en todos los grupos, presentándose más elevado en los consumidores de alcohol con respecto a los abstemios. La movilidad electroforética de las inmunoglobulinas es bastante heterogénea, usualmente la fracción gamma globulina está constituida principalmente por IgG, mientras que las IgA, IgM, IgD e IgE

se localizan fundamentalmente en la fracción beta globulina (23). Esta observación permite inferir, que el mayor aumento de la fracción beta globulina observado en los grupos consumidores de alcohol, es debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de IgE que presentaron estos pacientes.

El aumento demostrado de los valores de IgE en los pacientes con esteatosis hepática asociada al consumo de alcohol permite concluir, que esta inmunoglobulina puede implicarse como un marcador bioquímico para evaluar esta condición, cuando la misma se presenta asociada al consumo de bebidas alcohólicas, sin embargo, no se puede establecer una relación de severidad con el grado de esteatosis hepática, ni con el patrón de consumo de bebidas alcohólicas.

Basado en estos resultados de recomienda incorporar en el perfil de evaluación de los pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática asociada al consumo de alcohol, la determinación sérica de IgE a fin de reforzar su diagnóstico, en particular en aquellos casos en los que la ingesta alcohólica es sospechada y no puede ser confirmada a través del interrogatorio realizado al paciente. Esto permitirá también, diseñar estrategias para el mejor control de la ingesta alcohólica y la progresión del daño hepático.

También, se recomienda continuar esta línea de investigación incorporando la determinación de las citocinas que han sido implicadas junto con la IgE, en el daño hepático

asociado al consumo de alcohol y correlacionar estos hallazgos con la biopsia hepática

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los Drs: Carmen Coronel, Douglas García y Damelis Daza por su colaboración en el desarrollo de la investigación, también, al personal del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario "Antonio María Pineda", Lic. Liliana Lara, Laboratorio Clínico Mascia y María Luisa por el apoyo y colaboración brindados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LIEBER C.: Biochemical factors in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:136-147.
2. MACSWEN R., BURT A.: Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986; 6:221-232.
3. ZOB AIR M.: Epidemiology of alcohol-induced liver disease. *Clinics in Liver Disease* 1998; 2(4): 661-671.
4. MEZEY E.: Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 1991; 11:340-348.
5. DAY C., BASHER R., JAMER O.: Investigation of the role of polymorphisms of the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end organ damage. *Hepatology* 1991; 14:789-801.
6. JACOBSON J., WORNER T., SACKS H.: Human immunodeficiency virus and hepatitis B virus infections in a New York City alcoholic population. *J Stud Alcohol* 1992; 53:76-81.
7. MENDENHALL C., SEEFF L., DICHL A.: Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis: Their prevalence and clinical relevance. *Hepatology* 1991; 14:581-585.
8. SEEFF L., CUCCHERINI B., ZIMMERMAN H.: Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. *Ann Intern Med* 1986; 104: 399-1143.
9. CABALLERÍA J., CABALLERÍA LI., PÁRES A.: Enfermedad Hepática Alcohólica y Esteatohepatitis no Alcohólica. *Medicina* 2000; 8:435-447.
10. DIEHL A.: An update on nonalcoholic steatohepatitis. 2000 American Gastroenterological Association Spring Postgraduate Course. Syllabus; 2000; San Diego, California, EEUU. p. 63-75.
11. NEUSCHWANDER B.: Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease* 1998; 2:149-173.
12. GARASSINI S.M., GARASSINI CH M.: Esteatosis Hepática y Esteatohepatitis. *GEN* 1996; 50:195-204.
13. MITTELSTSTAEDT C.: *Ecografía General*. New York. Editorial MARBAN; 1998. p. 185.

14. SHETH S., GORDON F., CHOPRA S.: Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126:137-145.
15. CORNELIA M., NORBERT W., KLAUS S., CLAUS H., JURGEN S., GUNTRAM L.: Elevated serum IgE is a specific marker for alcohol-related liver cirrhosis. 2000 American Gastroenterological Association Spring Postgraduate Course. *Digestive Disease Week*; 2000; San Diego, California, EEUU. p. A-208.
16. VIDAL C., QUINTELA AG., MILLAN I., GUDE F., CUERVASMONS V.: Serum IgE levels in liver cirrhosis. Contrasting results in alcoholic and non-alcoholic patients. *Clin Exp Allergy* 1994;24(6):540-8.
17. GONZÁLEZ Q., VIDAL C., LOYO S., PÉREZ L., OTERO A., GUDE F., BARRIO E.: Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:61-7.
18. CALAMITA Z., BURINI R.: Immunologic changes in alcoholic liver cirrhosis. *Arch. Gastroenterol* 1995; 32:79-84.
19. GONZÁLEZ A., VIDAL C., GUDE F., TOME S., LOYO S., LORENZO M.J., BECERRA EP., MARTÍNEZ JM., BARRIO E.: Increased serum IgE in alcohol abusers. *Clin Exp Allergy* 1995;25:756-64.
20. CIRASINO L., FASANI F., CUPPELLA F.: Serum levels of IgE in liver cirrhosis. *Bol Inst Sieroter Milan* 1987; 66:59-65.
21. FLEMING M.F., MURRAY M.A.: A Medical Education Model for the Prevention and Treatment of Alcohol Use Disorders. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Bethesda, MD. 2000; 00-1583.
22. SCHULLER A.: Aspectos Biológicos del Alcoholismo. *Clínicas Médicas de España Alcoholismo* 1996; 1: 11-35.
23. ROZMAN C., FARRERAS V.: Hepatopatías Alcohólicas. *Medicina Interna. Volumen I. España. Ediciones DOYMA*; 1992. p. 329.