

ARTÍCULOS ORIGINALES

Hallazgos Clínicos, Bioquímicos y de Histología Hepática en Adultos Peruanos con sobrepeso y obesos: Primer Estudio Prospectivo Nacional

Martín Tagle A.¹, Luis Poggi M.², Natalia Ferrari G.³, Hugo Siu G.⁴, Melina Aguinagac, Eduardo Luna C.⁵, Yolanda Scavino L.⁵

RESUMEN

Condujimos un estudio prospectivo descriptivo en la Clínica Anglo Americana, una institución privada que atiende a pacientes de estrato socio económico medio-alto en Lima metropolitana. El objetivo del estudio era determinar la frecuencia de hallazgos histológicos en biopsias hepáticas obtenidas por laparoscopia ó punción percutánea en pacientes con sobrepeso (IMC > 25 kg/m²) u obesos (IMC > 30 kg/m²), y evaluar la correlación con variables antropométricas como Índice de Masa Corporal (IMC), perímetro de cintura, historia de diabetes o dislipidemia y variables bioquímicas como glicemia, perfil lipídico, aminotransferasas y relación AST/ALT. Entre los años 2001 y 2006 se biopsiaron 50 pacientes, 29 con sobrepeso y 21 con obesidad. Dieciocho tuvieron esteatosis simple y 22 tuvieron Esteatohepatitis No alcohólica (NASH) (44%), de modo que 40 pacientes (80%) en total tuvieron alguna forma de hígado graso. Cinco pacientes (10%) tuvieron cirrosis confirmada por biopsia, y en todos ellos el hallazgo de cirrosis fue totalmente incidental. Un 64% de los pacientes con NASH fueron obesos, como lo fueron los cinco cirróticos de nuestra serie. Ilustramos en nuestro trabajo que en una muestra relativamente pequeña de pacientes con obesidad y sobrepeso como la obtenida, se encuentran todas las formas del espectro de la esteatosis hepática, que va desde la esteatosis simple hasta la cirrosis, con una gran frecuencia de NASH.

PALABRAS CLAVE: Obesidad, Esteatosis, Esteatohepatitis no Alcohólica, Cirrosis

Rev. Gastroenterol. Perú; 2008; 28-4: 323-331

ABSTRACT

We conducted a prospective, descriptive study in the Clinica Anglo Americana, a private institution taking care of patients from a medium-high socioeconomic level in Lima. The goal of the study was to determine the frequency of histologic findings in liver biopsies performed by laparoscopy or percutaneously in patients with overweight (body mass index > 25 kg/m²) or obesity (body mass index > 30 kg/m²), and to evaluate the correlation with antropometric variables such as BMI, waist circumference, history of diabetes or hyperlipidemia, and biochemical variables like glycemia, lipid profile, aminotransferases and AST/ALT ratio. Between the years 2001 and 2006 50 patients were biopsied, 29 with overweight and 21 with obesity. Eighteen had simple steatosis and 22 had Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (44%), so 40 patients (80%) had some form of fatty liver. Five patients (10%) had cirrhosis confirmed by biopsy, and in all of them the finding of cirrhosis was completely incidental. Sixty four percent of patients with NASH were obese, like the 5 cirrhotics in our series. Herein we illustrate that in a relatively small sample of patients with obesity and overweight like ours, we found all the forms of the liver steatosis spectrum, from simple steatosis to cirrhosis, with a high frequency of NASH.

KEY WORDS: Obesity, Steatosis, Non alcoholic steatohepatitis, cirrhosis

1. Gastroenterología y Hepatología, Clínica Anglo Americana, Lima, Perú.
2. Cirugía General y Laparoscópica, Clínica Anglo Americana, Lima, Perú.
3. Médico Residente, Medicina Interna, Henry Ford Hospital, Detroit (MI), EEUU.
4. Médico Asistente, Clínica Anglo Americana.
5. Departamento de Patología y Laboratorio Clínico, Clínica Anglo Americana, Lima, Perú.

INTRODUCCIÓN

La creciente prevalencia de la obesidad con sus mórbidas consecuencias es un motivo de preocupación en países desarrollados donde constituye una de las mayores causas de mortalidad^{1, 2, 3}. Se sabe que muchos pacientes obesos presentan el denominado síndrome metabólico, causado principalmente por resistencia a la insulina y caracterizado además por obesidad predominantemente abdominal, hiperglicemia, hipertensión arterial, y dislipidemia⁴. La esteatosis hepática es un componente frecuente del síndrome metabólico, y se estima que su prevalencia en la población norteamericana es alrededor del 30%⁵. La obesidad y el sobrepeso son causa importante de elevación de los niveles de aminotransferasas en la población general⁶, y son la causa más común no solo de enfermedad hepática crónica en el mundo, sino también la razón más frecuente de elevación no explicada de aminotransferasas en la práctica clínica^{7,8}. Desde su descripción por Ludwig y col en 1980⁹ la esteatohepatitis no alcohólica o NASH (como se le conoce comúnmente por sus siglas en inglés: non alcoholic steatohepatitis), y su historia natural ha sido estudiada extensamente y es reconocida como una entidad capaz de progresar a formas más severas de fibrosis, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular¹⁰⁻¹⁹. El primer y único reporte sobre NASH en nuestro medio fue publicado por Padilla y col.²⁰ en el año 2000. Los autores estudiaron retrospectivamente nueve pacientes que cumplían con criterios para dicha enfermedad. En el Perú se han realizado estudios muy importantes de prevalencia del síndrome metabólico^{21,22} sin embargo el componente hepático del mismo (el hígado graso) no ha sido específicamente evaluado y no existen datos de histología hepática en pacientes obesos en nuestro país, por lo que consideramos que el presente es el primer trabajo de esta naturaleza que se realiza y presenta en el Perú.

Objetivo del Estudio: Determinar la prevalencia de esteatosis simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y de cirrosis "criptogénica" en una población adulta con obesidad o sobrepeso que acude a la consulta gastroenterológica de una clínica privada en Lima metropolitana, y su correlación con variables clínicas, antropométricas y bioquímicas simples, de fácil acceso y reproducibles para poder ser aplicadas por otras instituciones médicas del país.

PACIENTES Y MÉTODOS

El presente es un estudio descriptivo, prospectivo, realizado en una institución privada (Clínica Anglo Americana, Lima, Perú) conducido entre los años 2001 y 2006. Se incluyó a pacientes mayores de 18 años con sobrepeso (índice de masa corporal (IMC) entre 25 y 29.9 kg/m²) u obesidad (> IMC 30 kg/m²) que acuden a la consulta ambulatoria de gastroenterología.

Se seleccionó para biopsia hepática a dos sub grupos de pacientes:

1. Pacientes con elevación persistente de los niveles de aminotransferasas (ALT y AST) de etiología no esta-

blecida, por más de seis meses, en por lo menos dos determinaciones, y con sospecha clínica de hígado graso (por características clínicas y además hallazgos de ecografía hepática que sugieran esteatosis hepática)

2. Pacientes con indicación de cirugía laparoscópica electiva con posibilidad de acceder a biopsia hepática, independientemente del nivel de aminotransferasas (pudiendo incluso ser normales)

Criterios de exclusión:

1. Positividad para antígeno de superficie para hepatitis B (HBsAg) o anticuerpo para hepatitis C (anti HCV)
2. Seropositividad para virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
3. Sospecha de hepatitis autoinmune (presencia de autoanticuerpos ANA > 1:40 o anti músculo liso > 1:40, o hiperglobulinemia), Hemocromatosis hereditaria (elevación de saturación de transferrina > 55% en mujeres o > 60% en varones)
4. Consumo estimado de alcohol > 20 gramos /día según historia clínica inicial
5. Consumo de drogas ilícitas
6. Consumo de medicamentos "naturales" o con potencial hepatotóxico
7. Evidencia clínica, bioquímica o imagenológica de colangitis, coledocolitiasis o colecistitis aguda
8. Contraindicación para la realización de biopsia hepática (trastornos de coagulación, uso de anticoagulantes o anti agregantes plaquetarios)
9. Pacientes incapaces de firmar consentimiento informado

Los siguientes parámetros fueron tabulados en una base de datos (Excel, Microsoft):

Clínicos: Edad, sexo, historia de diabetes mellitus, historia de hiperlipidemia, hepatomegalia (según medición ecográfica), peso (kg), talla (m), Índice de masa corporal (kg/m²), perímetro de cintura (cm) (medido a nivel del ombligo)

Bioquímicos: AST, ALT, Relación AST/ALT, fosfatasa alcalina, glucosa basal, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos

Histológicos: Biopsia sin alteraciones significativas, esteatosis simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis, o cambios inespecíficos (todas las biopsias hepáticas fueron revisadas y discutidas por los patólogos de nuestra institución (Y.S, E.L.) sin previo conocimiento de los hallazgos antropométricos o bioquímicos de los pacientes, y siguiendo sistemáticamente los criterios de evaluación de biopsia hepática recomendados por Brunt y col. para casos de esteatosis hepática²³. Se establecieron las siguientes definiciones histológicas: Biopsia sin alteraciones significativas: Sin anomalías en la arquitectura hepática, celularidad inflamatoria ó esteatosis. Esteatosis Simple: infiltración grasa de por lo menos 10% del parénquima hepático (Figura 1); Esteatohepatitis No Alcohólica (NASH): esteatosis > 10% del parénquima + por lo menos dos de los siguientes criterios histológicos: infiltración del lobulillo hepático con polimorfocelulares, degeneración balonante de los hepatocitos ("balooning"), presencia de cuerpos de Mallory, Fibrosis en cualquier estadio (Figuras 2 y 3).

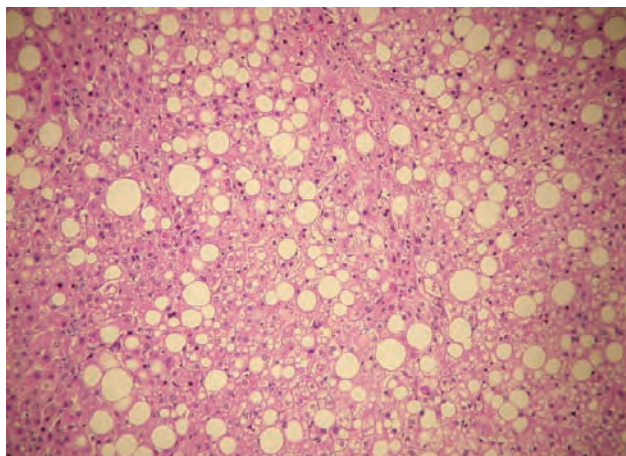


Fig. 1. Tejido hepático con esteatosis predominantemente-macrovesicular (Coloración hematoxilina-eosina, 20x)

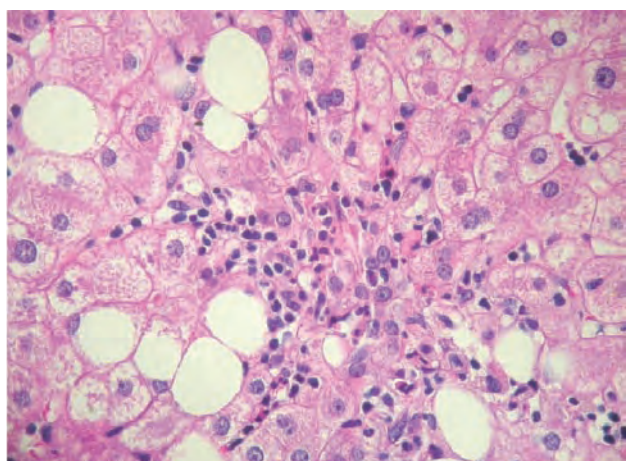


Fig. 2. Esteatosis macrovesicular, hepatocitos con degeneración balonante, inflamación crónica y aguda lobulillar, cuerpos de Mallory. (Coloración de hematoxilina-eosina, 40x)

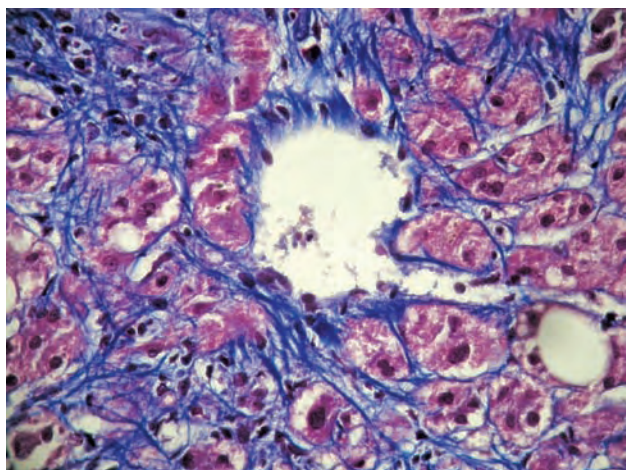


Fig. 3. Fibrosis perivenular y fibrosis pericelular en zona 3 ("chicken wire"), patrones característicos de fibrosis en NASH. (col. Tricrómica de Masson, 40x)"

Cirrosis: Nódulos de regeneración rodeados por fibrosis (Figura 4).

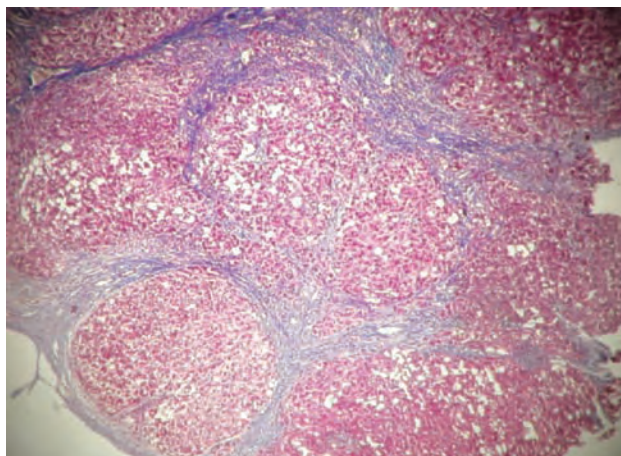


Fig. 4. Gruesas bandas de fibrosis, delimitando nódulos regenerativos. Cirrosis. (Coloración tricrómica de Masson, 20x)

Cambios inespecíficos: Presencia de algunas células inflamatorias, mono o polimorfonucleares escasas sin distribución característica de las enfermedades hepáticas crónicas conocidas. Las biopsias hepáticas fueron procesadas de la manera convencional para Hematoxilina –Eosina y se realizó tinción Tricrómica de Masson en todos los casos para determinar el grado de fibrosis.

En los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y que además tenían indicación de cirugía laparoscópica electiva (colecistectomía laparoscópica, funduplicatura de Nissen o cirugía bariátrica), la biopsia hepática fue realizada por el cirujano (L.P.) al final del procedimiento, obteniendo una muestra "en cuña". En los pacientes que no tenían indicación de cirugía laparoscópica, se realizó una biopsia hepática percutánea con aguja Jamshidi N° 19 (Allegiance, USA) con la técnica convencional (punción – aspiración) con un período de observación y monitoreo hemodinámico de seis horas antes de ser dados de alta. En ambas modalidades de biopsia hepática los pacientes firmaron un consentimiento informado previo a la realización de la misma. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS v 1.5 (Windows) y se agruparon las variables según su distribución:

Variables numéricas con distribución normal: Edad, Peso, Talla, Perímetro de Cintura, ALT, Relación AST/ALT, Fosfatasa Alcalina, Glucosa Basal, Colesterol Total, Colesterol LDL, Triglicéridos

Variables numéricas sin distribución normal: AST, Colesterol HDL, IMC

Variables no numéricas: Sexo, historia de Diabetes, Hipertensión, Hepatomegalia, Obesidad, Sobrepeso, Biopsia normal, Esteatosis simple, NASH, Cirrosis, hallazgos no diagnósticos.

El análisis de las variables numéricas con distribución normal se realizó con la prueba de T de Student. El análisis de las variables numéricas sin distribución normal se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney y el análisis de las variables no numéricas mediante la prueba de Chi-Cuadrado.

RESULTADOS

Fueron evaluados 50 pacientes, 20 mujeres y 30 varones. La edad promedio fue de 50.14 años (rango: 21-73). Treinta y cinco biopsias fueron realizadas laparoscópicamente y 15 por vía percutánea. Ningún paciente presentó sangrado, hospitalización prolongada, dolor severo o complicación post biopsia hepática. Veintinueve pacientes (58%) tenían obesidad y 21 (42%) tenían sobrepeso. Siete pacientes tenían diabetes mellitus (14%) y 14 tenían hiperlipidemia (28%). Dieciocho tuvieron esteatosis simple y 22 tuvieron NASH, de modo que 40 pacientes (80%) en total tuvieron alguna forma de hígado graso. Cinco pacientes (10%) tuvieron cirrosis confirmada por biopsia, y en todos ellos el hallazgo de cirrosis fue totalmente incidental y sin presencia de signos clásicos de hepatopatía crónica en el examen clínico. Sólo 2 pacientes (4%) tuvieron biopsias normales y en 3, la biopsia tuvo hallazgos inespecíficos. Las características clínicas, de laboratorio e histológicas de todos los pacientes se muestran en la Tabla 1. Cuando se compara al grupo de pacientes con obesidad y los que tienen sobrepeso, la diferencia entre proporción mujeres/varones, edad, e historia de diabetes o hiperlipidemia no fue estadísticamente significativa. Evidentemente y por definición los obesos tuvieron mayor peso, IMC y además se encontró un mayor perímetro de cintura (Tabla 2). Asimismo, la comparación entre los pacientes con obesidad y sobrepeso en cuanto a valores de laboratorio no arrojó diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3). La mayoría de los pacientes con Esteatohepatitis No alcohólica (NASH) fueron obesos (14/22, 64%) y los 5 cirróticos de nuestra serie fueron obesos, como se ilustra en la Tabla 4.

Tabla 1 – Población de Estudio – Variables Clínicas, Histológicas y de Laboratorio

NÚMERO DE PACIENTES	50 (100%)
Aspectos Clínicos y Somatométicos	
Edad (años)	50.14 (21-73)
Sexo (F/M)	20/30
Historia de Diabetes Mellitus	7 (14%)
Hiperlipidemia	14 (28%)
Hepatomegalia	15 (30%)
Obesidad	29
Sobrepeso	21
Peso (kg) media (rango)	93.98 (65-151)
Talla (m) media (rango)	1.68 (1.5-1.97)
Cintura (cm) media (rango)	112.31 (89-163.6)
IMC (kg/m ²) media (rango)	32.8 (25.4-48.7)
Datos Histológicos	
Biopsia Laparoscópica	35
Biopsia Percutánea	15
NASH	22 (44%)
Esteatosis simple	18 (36%)
Cirrosis	5 (10%)
Biopsia con cambios inespecíficos	3 (6%)
Biopsia sin alteraciones significativas	2 (4%)

Datos de Laboratorio

AST (IU/L) media (rango)	64.37 (18-293)
ALT (IU/L) media (rango)	84.67 (13-316)
AST/ALT media (rango)	0.83 (0.32-2.27)
FA (IU/L) media (rango)	105.6 (16-343)
CT (mg/dL) media (rango)	211.77 (116-398)
LDL (mg/dL) media (rango)	126.59 (6-312)
HDL (mg/dL) media (rango)	47.16 (24-140)
Triglicéridos (mg/dL) media (rango)	205.69 (61-595)
Glucosa (mg/dL) media (rango)	100.66 (74-161)

CT= colesterol total.

Tabla 2 – Comparación entre variables clínicas: Obesidad vs. Sobrepeso

	Obesidad n=29	Sobrepeso n=21	p
Edad (años)	50.6	49.3	0.71
Sexo (F/M)	11/18	9/12	0.72
Historia de diabetes (n)	4	3	0.96
Historia de hiperlipidemia (n)	8	6	0.93
Presencia de hepatomegalia (n)	9	6	0.85
Peso (kg) media (rango)	104.1 (68.55-151)	79.9 (65-110)	<.001
Talla (m) media (rango)	1.69 (1.49-1.97)	1.67 (1.53-1.92)	0.51
Perímetro de cintura (cm) media (rango)	119.8 (104-163.6)	102.5 (89-116)	<.001
IMC (kg/m ²) media (rango)	36.18 (30-48.7)	28.2 (25.4-29.8)	<.001

Tabla 3 – Comparación entre variables de laboratorio: Obesidad vs. Sobrepeso

	Obesidad n=29	Sobrepeso n=21	p
	Media (rango)	Media (rango)	
AST IU/L	71.7 (21-293)	54.1 (18-230)	0.20
ALT IU/L	92.9 (21-316)	72.6 (13-308)	0.32
Relación AST/ALT	0.79 (0.35-1.48)	0.89 (0.32-2.27)	0.44
Fosfatasa alcalina IU/L	86.96 (16-192)	130.3 (27.4-343)	0.03
Colesterol total mg/dL	209.6 (116-398)	214.9 (146-329)	0.74
Colesterol LDL mg/dL	129 (54-312)	141.05 (86-252)	0.94
Colesterol HDL mg/dL	43.6 (24-77)	48.1 (28-89)	0.31
Triglicéridos mg/dL	192 (94-433)	226.4 (61-595)	0.37
Glucosa basal mg/dl	104.2 (74-152)	95.7 (75-161)	0.11

Tabla 4 – Distribución y comparación entre diagnósticos de biopsia hepática : Obesidad vs. Sobrepeso

	Obesidad n=29	Sobrepeso n=21	P
Sin alteraciones significativas	0	2	0.09
Esteatosis simple	9	9	0.39
NASH	14	8	0.47
Cirrosis	5	0	0.04
Cambios inespecíficos	1	2	0.19

Cuando se agrupa a los pacientes que tuvieron enfermedad hepática más severa, es decir, los que tuvieron NASH (22 pacientes) más los cirróticos (5 pacientes) y se les compara con el resto de los pacientes⁽²³⁾, se encontró que los pacientes con mayor severidad de enfermedad tuvieron mayor peso e índice de masa corporal. De los 27 pacientes con enfermedad hepática severa 19 (70%) eran obesos. Las demás variables clínicas estudiadas no tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (Tabla 5). Se encontró que los 27 pacientes con enfermedad hepática más severa tenían en promedio mayor elevación de AST y ALT que el resto de los pacientes, siendo las otras variables de laboratorio comparables entre ambos grupos (Tabla 6). La Tabla 7 muestra los datos clínicos y bioquímicos en nuestros 5 pacientes cirróticos.

Tabla 5 – Comparación entre variables clínicas : Pacientes enfermedad hepática avanzada (NASH ó Cirrosis) vs. resto de pacientes

	NASH - Cirrosis n= 27	otros n= 23	p
Edad (años)	49.2 (21-73)	51.27 (32-71)	0.56
Sexo (F/M)	9/18	11/12	0.29
Historia de diabetes (n)	4	3	0.85
Historia de hiperlipidemia (n)	4	10	0.02
Presencia de hepatomegalia (n)	6	9	0.19
Peso (kg) media (rango)	100.3 (65-151)	86.5 (66-120)	0.01
Talla (m) media (rango)	1.71 (1.53-1.97)	1.66 (1.49-1.92)	0.13
IMC (kg/m2) media (rango)	34.2 (27-48.7)	31.2 (25.4-48.3)	0.01
Cintura (cm) media (rango)	114.6 (97-163.6)	109.5 (89-146.7)	0.24
Obesidad (n)	19	10	0.05
Sobrepeso (n)	8	13	0.05

Tabla 6 - Comparación entre variables bioquímicas: Pacientes enfermedad hepática avanzada (NASH ó Cirrosis) vs. resto de pacientes

	NASH - Cirrosis (n= 27)	Otros (n=23)	P
	Media (rango)	Media (rango)	
AST IU/L	79.94 (21-293)	46.08 (18-180)	<0.01
ALT IU/L	111.61 (23-316)	51.59 (13-226)	<0.01
Relación AST/ALT	0.74 (0.34-1.84)	0.94 (0.41-2.27)	0.10
Fosfatasa alcalina IU/L	91.93 (16-281)	122 (25-343)	0.12
Colesterol total mg/dL	215.48 (162-398)	207 (116-329)	0.60
Colesterol LDL mg/dL	137.32 (60-312)	128.93 (54-199)	0.21
Colesterol HDL mg/dL	44.8 (24-77)	46.12 (28-89)	0.92
Triglicéridos mg/dL	206.4 (67-595)	204.71 (61-407)	0.95
Glucosa basal mg/dl	99.66 (75-152)	101.8 (74-161)	0.69

DISCUSIÓN

La sospecha clínica de hígado graso acompañada de hallazgos ecográficos compatibles con dicho diagnóstico es un hecho cotidiano en la práctica de gastroenterólogos, internistas y médicos generales. Utilizando ultrasonografía hepática, estudios recientes de cohorte en población general señalan que aproximadamente entre un 25 % y 30% presentan esteatosis hepática en Italia y Estados Unidos respectivamente^{5,24}. Esta entidad puede afectar a cualquier grupo étnico o étnico. En Estados Unidos aparentemente afecta más a hispanos (45%) que a caucásicos (33%), no existiendo diferencias significativas en cuanto al género⁵, aunque en nuestra serie hubo un predominio del sexo masculino (60%). Las diferencias en la distribución de grasa corporal en los distintos grupos étnicos podrían explicar en parte las diferencias raciales en cuanto a prevalencia. Por ejemplo, un estudio demostró que los hispanos en Estados Unidos tienen una mayor proporción de grasa corporal y mayor perímetro de cintura que el resto de la población²⁵. La obesidad central está asociada a un aumento de grasa intra abdominal o visceral. Este tejido tiene mayor potencial lipolítico que el tejido adiposo subcutáneo, aumentando el flujo de ácidos grasos libres a la circulación portal y al hígado²⁶. A su vez, estas concentraciones mayores de ácidos grasos son el determinante principal de insulino-resistencia. Por lo tanto los pacientes con obesidad central son característicamente resistentes a la insulina y presentan comúnmente esteatosis hepática comparados con pacientes que tienen obesidad con distribución hacia las caderas²⁷. La

Tabla 7: Datos antropométricos y bioquímicos de los 5 pacientes cirróticos

Pac.	Edad	Sexo	DM	Hiperlipidemia	Hepato-megalía	IMC	Cintura cms	AST UI/L	ALT UI/L	AST/ALT	FA	CT	LDL	HDL	Triglicéridos	Glucosa
1	49	M	no	no	no	31	104	194	165	1.17	34	193	122	38	164	107
2	56	M	no	no	no	44.9	124	88	131	0.67	108	227	144	43	199	88
3	60	M	si	no	no	40.4	122	97	108	0.89	68	162	76	55	155	152
4	59	M	no	no	no	48.7	163.6	21	23	0.91	57	169	108	34	135	98
5	63	M	no	no	no	32.4	112	37	25	1.48	58	243	162	32	177	102

* CT= colesterol total, FA= fosfatasa alcalina.

medición del perímetro de cintura mayor a 102 cm para varones y 88 cm para mujeres es uno de los parámetros de diagnóstico para el síndrome metabólico del Nacional Cholesterol Education Program (NCEP)²⁸ en sus criterios de tratamiento para el adulto. Las cifras promedio de perímetro de cintura de nuestro subgrupo de 29 pacientes obesos (119.9 cm) en promedio exceden largamente dichos parámetros. También observamos que hubo un mayor IMC promedio en los pacientes con enfermedad hepática más severa (NASH o cirrosis). En cambio, la frecuencia de diabetes mellitus en nuestra serie es relativamente baja (7/50, 14%) cuando se compara con otras series similares: 24% (Gholam y col, Estados Unidos)²⁹, 47% (Tsang y col, China)³⁰ pero igual a la reportada por Boza y col. en Chile (14%)³¹. La frecuencia de hiperlipidemia en nuestra serie fue de 28% (14/50). La relativamente baja frecuencia de diabetes e hiperlipidemia en nuestra serie contrasta con la alta prevalencia de hígado graso que encontramos en cualquiera de sus formas (simple o NASH) que fue de 80% en total, aunque está reportado que el hígado graso puede preceder a las otras manifestaciones del síndrome metabólico¹⁹.

Los niveles de aminotransferasas suelen estar elevados en más del 90% de pacientes con hígado graso^{6, 7, 32, 33}, típicamente en grados no mayores a 2 – 3 veces por encima del rango normal. En nuestra serie el máximo valor de AST fue 293 U/L y de ALT 316 U/L, ambos en pacientes obesos mórbidos no cirróticos (IMC > 40), pero el promedio se mantuvo dentro de los rangos típicamente reportados. 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 hepatitis alcohólica³⁴. Sin embargo, la relación AST/ALT se incrementa con la presencia de fibrosis³⁵, por lo cual no es siempre útil en el diagnóstico de hígado graso. Nuestros 5 pacientes cirróticos tuvieron en promedio una relación AST/ALT de 1.02 (0.67-1.48) (Tabla 7). La ALT es un marcador relativamente confiable y aceptable para estimar la prevalencia de esteatosis hepática en estudios epidemiológicos a gran escala donde una biopsia hepática es irrealizable^{6,36,37}. Un estudio reciente demostró que muchos individuos con niveles supuestamente normales de ALT tuvieron evidencia bioquímica del síndrome metabólico, y los valores de ALT correlacionaron con el IMC. Se sugirió que los niveles superiores a lo normal para ALT deberían ser disminuidos a 30 UI/L para varones y 19 U/L para mujeres³⁸. Una clara ilustración de la pobre correlación que existe entre niveles de ALT y severidad de daño histológico dentro del espectro del hígado graso se encuentra en el trabajo de Mofrad y col³⁹, donde compararon 51 pacientes con esteatosis hepática histológicamente demostrada y ALT normal con otros 50 que tuvieron ALT elevada. Doce de los pacientes con ALT normal tenían fibrosis en puente y 6 tuvieron cirrosis. La prevalencia de fibrosis avanzada fue la misma en ambos grupos. Gholam y col²⁹ en su serie de 97 obesos en Estados Unidos reportan que 46% de sus pacientes con NASH tuvieron aminotransferasas normales. En nuestra serie se observó que los pacientes con enfermedad hepática más severa (NASH y cirrosis) tuvieron en promedio mayores niveles de AST y ALT (Tabla 6). Sin embargo al mismo tiempo observamos dos pacientes con cirrosis y aminotransferasas normales, así como pacientes con hígado

graso simple y aminotransferasas elevadas, corroborándose que aún con niveles bajos o normales de ALT puede haber enfermedad hepática significativa y viceversa. Por lo tanto, en nuestro trabajo se corrobora también la poca confiabilidad que tienen los niveles de aminotransferasas como predictor de daño hepático severo. La fosfatasa alcalina en el contexto del hígado graso no alcohólico no ha sido tan extensamente estudiada como la ALT y AST. Al respecto, Pantsari y col⁴⁰ reportan un grupo de pacientes con NASH y elevación aislada de fosfatasa alcalina (es decir, asociada a niveles normales de ALT y AST), que eran en su mayoría mujeres y de edad promedio de 58 años.

Nosotros encontramos una prevalencia de NASH en 22/50 pacientes (44%), comparable a la encontrada por otros autores (32 – 56 %) en series de pacientes obesos y con sobrepeso sometidos a biopsia hepática^{29, 31, 41}. Nuestros 5 cirróticos constituyen un 10% del total de pacientes, cifra que contrasta con el 1.6% encontrado en una serie de obesos mórbidos en Chile³¹. Si bien la esteatohepatitis es por definición una entidad que requiere de un diagnóstico histológico, la biopsia hepática tiene algunas limitaciones. Hay estudios que demuestran que existe una variabilidad intra e inter-observador en la interpretación de la biopsia hepática^{42, 43}. Adicionalmente, se sabe que el grado de compromiso del parénquima hepático en distintas hepatopatías crónicas no es homogéneo, y la biopsia está sujeta a variabilidad dependiente de dónde se tome la muestra⁴⁴. Además la realización de una biopsia hepática en pacientes portadores de una entidad para la cual no existe tratamiento específico aparte de las medidas destinadas a corregir el síndrome metabólico ha sido cuestionada⁸. Existen algunos parámetros clínicos y bioquímicos establecidos como factores de riesgo para enfermedad hepática progresiva, que potencialmente podrían hacer más selectiva la biopsia hepática, evitándose biopsiar a los pacientes con estadios menores de enfermedad. En un estudio realizado en la Clínica Mayo, la edad mayor de 45 años, obesidad, diabetes mellitus y una relación AST/ALT > 1 fueron predictores significativos de fibrosis severa³⁵. En otro estudio, la edad mayor de 50 años, Índice de Masa Corporal (IMC) > 28 kg/m², triglicéridos por encima de 150 mg/dL y ALT más de 2 veces el valor normal se asociaron independientemente a fibrosis septal⁴⁵. Mientras no existan estudios a gran escala validando los factores pronósticos mencionados y se difundan las pruebas serológicas no invasivas como alternativas a la biopsia hepática^{46,47,48,49} ésta seguirá siendo el método de elección para establecer el grado de fibrosis (y por lo tanto el pronóstico) de los pacientes con hígado graso.

Los 5 pacientes cirróticos de nuestra serie eran obesos (incluso tres de ellos tenían obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²) y en 4 de ellos se llegó al diagnóstico incidentalmente mediante biopsia laparoscópica durante cirugía electiva, sin sospecharse previamente el diagnóstico. Dos de estos pacientes cirróticos tuvieron aminotransferasas normales. Este hallazgo permite postular que probablemente estos pacientes con cirrosis “criptogénica” pueden haber sido pacientes con NASH por muchos años y evolución tórpida, capaces de desarrollar todas las complicaciones terminales del cirrótico incluso hepatocarcinoma. En 1999 Caldwell y col⁵⁰ compararon 70 pacientes con cirrosis criptogénica

con 50 pacientes con NASH, 30 pacientes con cirrosis por hepatitis C y 33 pacientes con Cirrosis Biliar Primaria en estadio cirrótico. Setenta y tres por ciento de los pacientes criptogénicos tenían obesidad o diabetes, similar al porcentaje observado en la población de NASH pero mucho mayor que el del grupo de hepatitis C o Cirrosis Biliar Primaria. Existen algunas series de pacientes con NASH en los cuales se realizó biopsias hepáticas de control a lo largo del tiempo (promedio entre 3.2 y 5.7 años), evidenciándose empeoramiento de la fibrosis entre 32 y 53 % de ellos¹³⁻¹⁶.

Nuestro estudio representa un esfuerzo por describir la patología hepática prevalente en el paciente con sobrepeso u obeso que acude a la consulta de gastroenterología de una clínica privada en nuestro medio. Debemos mencionar que este estudio no está exento de limitaciones, principalmente la de ser un estudio relativamente pequeño, y circunscrito a un centro privado que atiende a un sector socioeconómico alto y medio-alto, pudiendo por lo tanto no ser representativo de lo que ocurre en otros segmentos. Existe un indudable sesgo de referencia al ser nuestro consultorio de hepatología un centro referencial de pacientes con aminotransferasas elevadas, por lo cual puede no reflejar lo que ocurre en la comunidad. Además podría agregarse que nuestra población de estudio no es totalmente homogénea ya que incluimos a pacientes con aminotransferasas normales y elevadas, aunque hemos ilustrado y discutido la poca correlación existente entre histología hepática y dichos niveles. Sin embargo, el diseño prospectivo y la aplicación de estrictos criterios his-

tológicos de diagnóstico y clasificación del hígado graso en todos sus estadios son a nuestro juicio las mayores fortalezas del trabajo. Pero principalmente, es el primer estudio prospectivo en el país que explora la prevalencia de hígado graso histológicamente comprobado en una población de pacientes con sobrepeso y obesidad y su correlación con variables antropométricas y de laboratorio de uso cotidiano y fácil acceso para los profesionales de salud del Perú. Esperamos que este trabajo sirva como motivación para que otros centros hospitalarios del país (privados y públicos) investiguen con mayor interés a la esteatosis hepática, la hepatopatía crónica más común en el mundo occidental.

CONCLUSIONES

- 1) En nuestra serie, el peso, índice de masa corporal (IMC) y los niveles de aminotransferasas tienden a estar significativamente más elevados en pacientes con enfermedad hepática más severa (NASH y Cirrosis)
- 2) La prevalencia de hígado graso fue de 80% y un 44% tuvieron esteatohepatitis no alcohólica (NASH).
- 3) Encontramos 5 pacientes cirróticos (prevalencia de 10%), todos ellos con obesidad y tres de ellos con rangos mórbidos (IMC > 40 kg/m²).
- 4) La realización de biopsias hepáticas en pacientes con sobrepeso y obesidad en nuestra población de estudio muestra todo el espectro del hígado graso no alcohólico (hígado graso simple, NASH y Cirrosis).

BIBLIOGRAFÍA

1. MOKDAD AH, MARKS JS, STROUP DF y col; Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004; 291:1238-1245
2. STURM R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986-2000. *Arch Intern Med* 2003; 163:2146-2148
3. CALLE EE, RODRIGUEZ C, WALKER-THURMOND K, y col; Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-1638
4. FORDE E, GILES W, MOKDAD A. Increasing prevalence of the Metabolic Syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004. 27:2444-2449
5. BROWNING JD, SZCZEPANIAK LS, DOBBINS R y col; Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40:1387-1395
6. RUHL CE, EVERHART JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124:71-79
7. IOANNOU GN, BOYKO EJ, LEE SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:76-82
8. SORBI D, MCGILL DB, THISTLE JL y col; An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3206-3210
9. LUDWIG J, VIGGIANO TR, MCGILL DB y col; Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-438
10. POWELL EE, COOKSLEY WG, HANSON R, y col; The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74-80
11. MATTEONI CA, YOUNOSSI ZM, GRAMLICH T y col; Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-1419
12. TELI MR, JAMES OF, BURT AD y col; The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22:1714-1719
13. HARRISON SA, TORGERSON S, HAYASHI PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a

- clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2042-2047
- 14) FASSIO E, ALVAREZ E, DOMINGUEZ N, y col; Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40:820-826
 - 15) HUI AY, WONG VWS, CHAN HLY y col; Histological progression of nonalcoholic fatty liver disease in Chinese patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:407-413
 - 16) ADAMS LA, SANDERSON S, LINDOR KD y col; The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42:132-138
 - 17) DAM-LARSEN S, FRANZMANN M, ANDERSON IB y col; Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53:750-755
 - 18) EKSTEDT M, FRANZEN LE, MATHIENSEN UI, THORELIUS L y col; Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44:865-873
 - 19) ADAMS LA, LYMP JF, SAUVER J y col; The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:113-121
 - 20) PADILLA PM, TORREBLANCA J, FERRÁNDIZ J, ASATO C. Esteatohepatitis no alcohólica: reporte de los primeros casos del HNGAI-EsSalud. *Revista de Gastroenterología del Perú* 2000; 20:33-40
 - 21) MEDINA-LEZAMA J, ZEA-DÍAZ H, MOREY-VARGAS OL y col; Prevalence of the metabolic syndrome in Peruvian Andean hispanics: The PREVENCIÓN study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78:270-281
 - 22) SECLÉN S, LEEY J, VILLENA A, y col. Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia en población adulta de Costa, Sierra y Selva. *Acta Medica Peruana* 1999. Vol XVII (1), 8-12
 - 23) BRUNT EM, JANNEY CG, DI BISCEGLIE AM y col; Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2467-2474
 - 24) BEDOGNI G, MIGLIOLI L, MASUTTI F y col; Incidente and natural course of fatty liver in the general population: the Dionisos study. *Hepatology* 2007; 46:1387-1391
 - 25) LOPEZ-ALVARENGA JC, MONTESINOS-CABRERA RA, VELASQUEZ-ALVA C y col. Short stature is related to high body fat composition despite body mass index in a Mexican population. *Arch Med Res* 2003; 34:137-140
 - 26) ANGULO P. NAFLD, obesity and bariatric surgery. *Gastroenterology* 2006; 130:1848-1852
 - 27) STRANGES S, DORN JM, MUTI P y col. Body fat distribution: relative weight, and liver enzyme levels: a population based study. *Hepatology* 2004; 39:754-763
 - 28) GRUNDY SM. SMALL LDL, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 95:1-4
 - 29) GHOLAM PM, FLANCAUM L, MACHAN JT y col; Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:399-408
 - 30) TSANG SWC, NG WF, WU BPY y col; Predictors of fibrosis in Asian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:116-121
 - 31) BOZA C, RIQUELME A, IBANEZ L, y col; Predictors of nonalcoholic hepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15:1148-1153
 - 32) NEUSCHWANDER-TETRI BA, CALDWELL SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-1219
 - 33) MATHIESEN UL, FRANZEN LE, FRYDEN A, y col; The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:85-91
 - 34) ITOH S, YOUNG T, KAWAGOE K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:650-654
 - 35) ANGULO P, KEACH JC, BATTS KP, LINDOR KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1345-1362
 - 36) SCHINDHELM RK, DIAMANT M, DEKKER JM y col; Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:437-443
 - 37) PARK HS, HAN JH, CHOI KM, KIM SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:1046-1051
 - 38) PRATI D, TAIOLI E, ZANELLA A, y col; Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137:1-10
 - 39) MOFRAD P, CONTOS MJ, HAQUE M y col; Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37:1286-1292
 - 40) PANTSARI MW, HARRISON SA. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:633-635
 - 41) ANGULO P. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition Rev* 2007; 65:S57-S63
 - 42) KLEINER DE, BRUNT EM, VAN NATTA M y col; Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41:1313-1321

-
- 43) YOUNOSSI ZM, GRAMLICH T, LIU YC y col; Nonalcoholic fatty liver disease: assesment of variability in pathologic interpretations. *Mod Pathol* 1998; 11:560-565
- 44) ABDIW, MILLAN JC, MEZEY E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med* 1979; 139:667-669
- 45) RAITZU V, GIRAL P, CHARLOTTE F, BRUCKERT E y col; Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118:1117-1123
- 46) ROSEMBERG WM, VOELKER M, THIEL R, BECKA M y col; Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127:1704:1713
- 47) RAITZU V, MASSARD J, CHARLOTTE F, MESOUS D, y col. Diagnostic value of biochemical markers (Fibro-Test, Fibro-SURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic liver disease. *BMC Gastroenterology* 2006; 6:66
- 48) ANGULO P, HUI JM, MARCHESINI G, BUGIANESI E y col; The NAFLD Fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45:846-854
- 49) GUHA IN, PARKES J, RODERICK P, y col; Noninvasive markers in Nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008; 47:455-460
- 50) CALDWELL SH, OELSNER DH, IEZZONI JC y col; Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29:664-669