

# *Características clínicas, bioquímicas y epidemiológicas de un grupo de pacientes con diagnóstico imaginológico de hígado graso*

Juan Ignacio Marín, Verónica Munera, Juan Carlos Restrepo · Medellín

**Objetivo:** describir las características clínicas, bioquímicas, y epidemiológicas de un grupo de pacientes con diagnóstico imaginológico de hígado graso en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU). Comparar estos resultados con los encontrados en otros estudios.

**Material y método:** se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con base en los archivos ecográficos del departamento de radiología del HPTU. Se recogió la información de 27 pacientes con diagnóstico imaginológico de hígado graso en el período 1998-2000. Se aplicó un cuestionario preestablecido y con los datos obtenidos se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión.

**Resultados:** el promedio de edad fue 51 años. El 55.6% (15 pacientes) fueron mujeres. La obesidad y el sobrepeso sumaron el 68% (45.5% y 22.7% respectivamente). La diabetes mellitus (D.M) se encontró en un 25.9% (7/27) y la dislipidemia en un 54% (7/13). Un consumo significativo de licor se observó en cuatro pacientes (15.4%). Los análisis bioquímicos revelaron lo siguiente: promedio de aminotransferasa del aspartato (AST): 69.5 U/L, aminotransferasa de la alanina (ALT): 45.2 U/L, fosfatasa alcalina (FA): 102 U/L, gamaglutamil transpeptidase (GGT): 65.6 U/L, tiempo de protrombina (TP): 12.7 seg, albúmina: 3.7 g/dl, triglicéridos: 328 mg/dl.

**Conclusiones:** en nuestra serie las características predominantes en los pacientes con esteatosis hepática fueron obesidad, sexo femenino, dislipidemia y DM El consumo de alcohol no fue un factor de riesgo importante. La esteatosis hepática es una enfermedad subdiagnosticada en nuestro medio y en la cual no se profundiza adecuadamente en la búsqueda de una etiología. (*Acta Med Colomb* 2002;27:2-6).

**Palabras clave:** *hígado graso, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, ecografía.*

## **Introducción**

Muchas enfermedades sistémicas o metabólicas afectan al hígado de una manera difusa, por la infiltración anormal de sus células o acumulación de sustancias químicas y metabolitos. La acumulación difusa de grasas neutras (triglicéridos) en el hepatocito se conoce como esteatosis. Ésta generalmente se reporta por técnicas de imagen como ecografía, tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN). Dicha infiltración grasa puede estar acompañada de actividad inflamatoria necrotizante, condición designada como esteatohepatitis o esteatonecrosis (1-3). La diferenciación exacta entre simple esteatosis y esteatohepatitis, requiere siempre de la práctica de una biopsia hepática, encontrando en esta últi-

ma, injuria del hepatocito (inflamación, cuerpos de Mallory, o necrosis) con o sin fibrosis (4, 5).

Las principales manifestaciones clínicas de los pacientes con esteatosis y esteatohepatitis son síntomas constitucionales inespecíficos (malestar general, debilidad, fatiga). El dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen es referido por una minoría de pacientes (4).

En cuanto a las pruebas de laboratorio generalmente se encuentra una elevación de las aminotransferasas dos a tres veces sobre el nivel normal. Igualmente se ha encontrado

---

Dr. Juan Ignacio Marín: Unidad de Urgencias, Hospital Pablo Tobón Uribe; Srta. Verónica Múnera: Estudiante de Medicina CES; Dr. Juan Carlos Restrepo: Profesor Universidad de Antioquia, Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín.

correlación de la elevación de la gama glutamiltranspeptidasa (GGT) con el contenido de grasa hepática (4).

Los factores responsables de la transición de un hígado graso (con esteatosis) a un hígado con actividad necroinflamatoria (esteatohepatitis) y posiblemente algún grado de fibrosis, no son claros. Las principales hipótesis giran en torno al estrés oxidativo, peroxidación de lípidos y liberación de citoquinas (2).

La patogénesis de la esteatohepatitis es pobremente conocida y multifactorial. Sin embargo, se han hecho muchos esfuerzos por caracterizar factores de riesgo clínicamente evidenciables, para los cuales se ha comprobado una estrecha relación con el desarrollo de esteatosis. Dichos factores de riesgo son: obesidad, diabetes mellitus (DM), dislipidemia e ingesta de licor (4).

El hígado graso simple generalmente tiene un curso benigno y no progresivo. Sin embargo, los pacientes que evolucionan a esteatohepatitis pueden desarrollar diferentes grados de fibrosis, cirrosis con sus complicaciones subsecuentes de hipertensión portal y muerte por enfermedad hepática terminal (2, 6).

En una publicación reciente, el doctor Angulo y col, demostraron la significación estadística de la edad mayor de 45 años, la obesidad, la DM y la relación AST/ALT > 1, como predictores independientes para el desarrollo de fibrosis, en pacientes con hígado graso de origen no alcohólico (7). Esto puede ayudar a identificar los pacientes y así justificar evaluaciones y terapias más agresivas (2).

En nuestro medio, la esteatosis o infiltración hepática grasa se convierte casi siempre en un hallazgo imaginológico incidental, al cual se le da muy poca importancia desde el punto de vista clínico, y por ende no se realizan estudios posteriores para determinar su causa, condiciones asociadas que lo expliquen, y mucho menos se realiza biopsia hepática para determinar cuáles de estos pacientes tienen esteatohepatitis, algún grado de fibrosis o incluso cirrosis.

Nosotros quisimos reunir un grupo de pacientes con diagnóstico imaginológico de hígado graso, para describir sus características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas.

### Material y método

Se realizó un estudio de tipo descriptivo retrospectivo con un total de 27 pacientes, seleccionados en los archivos ecográficos del departamento de radiología del Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) en el período comprendido entre mayo de 1998 a mayo de 2000.

Estos 27 pacientes fueron resultado de la búsqueda en los cuadernos diarios de registro que se llenan en el departamento de radiología. En total se encontraron 55 casos con reporte ecográfico de hígado graso, de los cuales se descartaron 28 pacientes, 25 por no tener historia clínica en el hospital y tres pacientes con litiasis de la vía biliar que contribuiría en la anormalidad del perfil hepático.

Los criterios de inclusión fueron el reporte ecográfico de hígado graso y la ausencia de enfermedad hepatocelular

o de la vía biliar, que pudieran alterar los resultados de laboratorio.

Se consideró como criterio ecográfico de hígado graso el hallazgo de un aumento difuso en la ecogenicidad hepática.

Las fuentes de información fueron las historias clínicas de los pacientes, a las cuales se les aplicó un cuestionario preestablecido, en donde se incluyeron como variables principales por analizar: información demográfica general, sintomatología, antecedentes patológicos, historia transfusional, ingesta de medicamentos específicos (esteroides, estrógenos, amiodarona, hipoglicemiantes, cloroquina); hallazgos de importancia al examen físico (peso, talla), además el perfil hepático completo, el nivel de triglicéridos, la glicemia y la serología para los virus de la hepatitis B y hepatitis C.

Dentro de los parámetros clínicos establecidos se consideró como obeso a todo paciente con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> y el sobrepeso se definió como un IMC mayor a 25 kg/m<sup>2</sup>. El consumo de licor se consideró como factor de riesgo en los pacientes que cumplieran el siguiente criterio: una ingesta diaria mayor de 20 g/día, para ambos sexos (4).

La presencia de DM se definió por el diagnóstico previo, con cifras de glicemia en ayunas mayores de 126 mg/dL o mayor de 200 mg/dL en una muestra ocasional, confirmado repitiendo la prueba en un día diferente (8). Se clasificaron como dislipidémicos aquellos pacientes que tuvieran un valor de triglicéridos mayor de 180 mg/dL.

Para los demás parámetros bioquímicos se tomaron como rangos normales los reportados por el laboratorio del HPTU así: aminotransferasa del aspartato (AST): 10-42 U/L, aminotransferasa de la alanina (ALT): 10-40 U/L, bilirrubina total (BT): 0.2-1.0 mg/dL, fosfatasas alcalinas (FA): 32-92 mg/dL, gamma glutamiltransferasa (GGT): 8-63 U/L, tiempo de protrombina (TP): 11-15 segundos, albúmina: 3.5-5.0 g/dL. También se calculó la relación AST/ALT a los 20 pacientes con medición de transaminasas.

Los datos obtenidos se tabularon mediante el software SPSS versión 8.0 realizando medidas de tendencia central y de dispersión.

### Resultados

Las características clínicas de los 27 pacientes con diagnóstico imaginológico de hígado graso se resumen en la Tabla 1. La edad promedio de nuestros pacientes fue de 51 años, con un rango de 22 a 81 años y una desviación estándar de 14.5 años. Quince de ellos fueron mujeres (55.6%). El 45.5% (10/22) se clasificaron como obesos y 22.7% (5/22) como sobrepeso, de acuerdo con los parámetros preestablecidos. Siete de los 27 pacientes (25.9%) tenían historia de DM. La dislipidemia se observó en el 54% (siete de los 13 pacientes a los cuales se les evaluó esta variable). El consumo de licor como posible factor de riesgo se encontró en cuatro de 26 pacientes, lo que equivale al 15.4%. El consumo de medicamentos espe-

**Tabla 1.** Características clínicas de 27pacientes con diagnóstico imaginológico de hígado graso.

Variable	Valor	Porcentaje
Edad promedio en años	51	22-81 (DE 14.5)
Sexo (% de mujeres)	15/27	55.6%
Obesidad y sobrepeso	15/22	68.2%
Diabetes	7/27	25.9%
Dislipidemia	7/13	54%
Alcohol	4/26	15.4%
Fármacos	3/27	11.1%
Transfusiones	1/12	8.3%
Sintomáticos	1/27	3.7%

cíficos asociados en la literatura médica con el desarrollo de hígado graso se encontró en el 11.1% (tres de los 27 pacientes estudiados). La historia de transfusiones previas sólo se encontró en un paciente de 12 interrogados en este aspecto (8.3%). Se evaluaron serologías para el HBs Ag y anti-VHC en seis y cuatro pacientes respectivamente, y todas fueron negativas. Solamente en uno de los 27 pacientes (3.7%) se describieron síntomas relacionados con la presencia de hígado graso.

El comportamiento de las pruebas bioquímicas se muestra en la Tabla 2. Los resultados más relevantes se observaron en el promedio de la aminotransferasa del aspartato (AST): 69.5 U/L (V.N: 10-42); de los 20 pacientes estudiados, el 45% estuvieron en rango anormal (9/20); el promedio de la aminotrasferasa de la alanina (ALT) fue 46.7 U/L (V.N: 10-40), y el 35% de los pacientes estudiados (7/20) presentaron un nivel superior al anormal. La relación AST/ALT > de uno se presentó en nueve de 20 pacientes (45%).

Los niveles de la bilirrubina total en promedio fueron de 0.78 mg/dL (V.N: 0.2-1.0) y solamente un paciente (8%), presentó un valor superior a 1.0 mg/dL. El promedio de fosfatasa alcalina fue 102 mg/dL (V.N: 32-92), donde cinco de 16 pacientes (31 %) estuvieron por encima de 92 md/dL. La gamma glutamil transpeptidasa (GGT) presentó un promedio de 65 mg/dL (V.N: 8-63), y el 40% (2/5) presentaron un rango superior a 63 mg/dL. El 54% de los pacientes estudiados (7/13) tuvo hipertrigliceridemia, con un promedio de 328 mg/dL (V.N: < 180 mg/dL). Sólo en uno de cuatro pacientes estudiados el valor de albúmina fue inferior al normal (V.N: 3.5-5.0 g/dl), mientras que el tiempo de protrombina no se encontró alterado (V.N: 11-15 seg) en ninguno de los pacientes.

### Discusión

Desde 1800 los patólogos ya habían hecho referencia de la asociación entre hígado graso y cirrosis (4), argumentando que el alcohol era el principal factor contribuyente en la infiltración grasa del hígado. Más tarde se encontraron pacientes que habían desarrollado esteatosis hepática en

**Tabla 2.** Perfil bioquímico de 27pacientes con diagnóstico imaginológico de hígado graso

Prueba de laboratorio	Valor normal	Promedio	Nº de anormales (%)	Rango anormales
AST (U/L)	10-42	69.5	9/20 (45)	44-232
ALT (U/L)	10-40	46.7	7/20 (35)	47-306
Bilirrubina Total (mg/dl)	0.2-1	0.78	1/13 ( 8 )	3.0
Fosfatasa alcalinas (mg/dl)	32-92	102	5/16 (31)	107-317
GGT (U/L)	8-63	65	2/5 (40)	69-134
TP (seg)	11-15	12.7	0/8 ( 0 )	ND
Albúmina (g/dl)	3.5-5.0	ND	0/8 ( 0 )	3.1
Trigliceridos (gr/dl)	< 180	328	7/13 (54)	185-1409
AST/ALT > 1	—	—	9/20 (45)	—

ausencia de consumo de licor, los cuales generalmente eran mujeres, de edad media, obesos, con DM y dislipidemia (1, 9, 10). Actualmente los estudios reportan prevalencias variables para estas características; la obesidad es la condición particular que tiene una asociación más consistente con el hígado graso, con una prevalencia reportada del 40 al 100% ( 6, 11, 12 ). La DM ha sido reportada en 21% a 75% (6, 13, 14) y la dislipidemia de un 21% a 83% (2).

Las tendencias estadísticas que encontramos para estas características son muy similares a las descritas en la literatura mundial: predominio del sexo femenino con 55.6% (15/27), un promedio de edad de 51 años, la obesidad y sobrepeso reportaron un 68.2%, la dislipidemia el 54% y la DM en el 25.9% de los pacientes.

La ecografía, la TAC y la RMN son técnicas útiles para el diagnóstico de la enfermedad, pero ninguno de estos métodos establece diferencia entre esteatosis y esteatohepatitis. Para esto es necesario realizar una biopsia hepática que permita determinar el estadio histopatológico; éste puede ir desde esteatosis leve hasta esteatohepatitis severa con fibrosis. Incluso en pacientes con reportes ecográficos normales, en los que exista una alta sospecha de esteatohepatitis se debe realizar la biopsia, porque la sensibilidad de la ecografía disminuye a medida que la infiltración grasa es menor (4). Nuestro criterio de inclusión fue el hallazgo ecográfico de hígado graso, lo que quiere decir que todos los pacientes deberían tener un nivel importante de infiltración grasa para ser detectados por el ultrasonido.

Los exámenes de laboratorio no hacen el diagnóstico de esteatosis, pero sí son esenciales para descartar otras causas de enfermedad hepática o sugerir la presencia de esteatohepatitis (2, 4). Generalmente se encuentra una discreta elevación de las transaminasas de dos a tres veces el valor normal. En esta serie el promedio de AST fue 69.5 U/L y el de ALT 46.7 U/L, con niveles elevados en nueve de 20 pacientes (45%) para la AST y en el 35% (7/20) para la ALT.

La relación AST/ALT > 1 se ha descrito como uno de los predictores de fibrosis en pacientes con esteatohepatitis

no alcohólica ( 7 ). Nosotros encontramos esta relación en nueve de 20 pacientes ( 45% ). Aunque esta investigación sólo describe pacientes con esteatosis, ante este hallazgo se debería indagar sobre otros factores como edad mayor de 45 años, obesidad, DM, y hacerle seguimiento a estos pacientes.

Se ha encontrado correlación entre la elevación de gama glutamil transpeptidasa (GGT) y el contenido de grasa hepática (4). Ésta sólo se evaluó en cinco de los 27 pacientes y dos (40%) tuvieron rango superior al normal.

Según estudios previos en pacientes con esteatohepatitis, la elevación de la fosfatasa alcalina (FA) se presenta en menos del 50% de los pacientes (6), coincidiendo con nuestro hallazgo, en cinco de 16 pacientes (31%).

La albúmina y el TP son pruebas que generalmente se encuentran normales, siempre y cuando no exista cirrosis. Solo en un paciente se encontró hipoalbuminemia, pero éste tenía diagnóstico de desnutrición. El TP fue normal en todos los casos evaluados.

Si se tiene en cuenta la alta incidencia de obesidad y que al menos el 20% de estos pacientes tienen esteatosis (7), la prevalencia de esta enfermedad puede ser mucho más alta de lo que se piensa. Debido al curso asintomático y la escasa sospecha diagnóstica se desconoce la prevalencia real.

La acumulación simple de grasa en el hígado ha sido frecuentemente relacionada con la ingesta de licor; sin embargo, nosotros sólo la encontramos en cuatro de 26 pacientes (15.4%), incluso habiendo elegido un punto de corte tan bajo como 20 g/día, lo que aumentaría la sensibilidad de este parámetro. Esto indica una predominancia de la etiología no alcohólica para la esteatosis en nuestro medio.

El hígado graso es un hallazgo imaginológico común, casi nunca tenido en cuenta como posibilidad diagnóstica y cuando es reportado generalmente no se le da importancia, tal vez por su curso asintomático o por el desconocimiento de que estos pacientes podrían tener no sólo esteatosis, sino esteatohepatitis o incluso fibrosis severa, con implicaciones de morbilidad importantes a largo plazo.

Consideramos entonces, que la infiltración hepática grasa no debe tomarse como un hallazgo sin importancia clínica. Se debe hacer un enfoque clínico adecuado, con un perfil bioquímico completo. Si se encuentran datos que sustenten la posibilidad de una esteatohepatitis (elevación de transaminasas), se deben descartar otras causas de hepatopatía, corregir los trastornos metabólicos existentes y suspender el consumo de medicamentos y licor. Luego de estas medidas y de un seguimiento enzimático, la persistencia en la elevación de las transaminasas debe orientar al médico hacia la realización de una biopsia hepática, para tener un diagnóstico histopatológico preciso.

La muestra que tuvimos de 27 pacientes es comparable a lo encontrado en la literatura que revisamos, con un rango de 16 a 40 pacientes por serie. Sin embargo, muchos de los

resultados bioquímicos se analizaron con base en datos poco representativos, ya que a muchos pacientes no se les realizaron estudios complementarios adecuados después del hallazgo de infiltración hepática grasa. Esto nos plantea la poca importancia que se da a una patología frecuente, con probabilidad de cronicidad y consecuencias clínicas serias.

Esperamos que este estudio sirva de base para la realización de investigaciones prospectivas que permitan caracterizar mejor el hígado graso en nuestro medio.

## Summary

**Objective:** to describe the epidemiologic, clinical and biochemical features of a group of patients with diagnosis by image of hepatic steatosis in the Pablo Tobón Uribe Hospital (HPTU) and to compare this results with those found in previous studies.

**Material and method:** a descriptive retrospective study based on the ultrasound files of the radiology department of HPTU was done. The information gathered was from 27 patients with image diagnosis of hepatic steatosis during 1998-2000. A preestablished questionnaire was applied and measures of dispersion were taken to the data obtained.

**Results:** the average age was 51 years. 55.6% (15 patients) were women. Obesity and overweight 68% (45.5% and 22.7% respectively). Diabetes Mellitus (DM) was found in 25.9% (7/27) and hypertriglyceridemia in 54% (7/13). A significant ingestion of alcohol was observed in 4 patients (15.4%). The biochemical analyses revealed the following: average aspartate aminotransferase (AST): 69.5 U/L, alanine aminotransferase (ALT): 45.2 U/L, alkaline phosphatase (FA): 102 U/L, gama-glutamyltranspeptidase (GGT): 65.6 U/L, prothrombin time (TP): 12.7 sec, albumin: 3.7 gr/dl, triglycerides: 328 mg/dl.

**Conclusion:** in our series, the predominant features in patients with hepatic steatosis were obesity, female gender, hyperlipidemia and DM. The consumption of alcohol was not an important risk factor. The hepatic steatosis is a underdiagnosed disease in our environment and there isn't enough research in its etiology.

**Key words:** *Fatty liver, diabetes mellitus, dyslipidaemia, obesity, echography.*

## Referencias

1. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol like liver disease in nonalcoholics: A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1989; **95**:1056.
2. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000; **75**:733-739.
3. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Jearle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; **11**:74.
4. Neuschwander BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Med Clinics of North America* 1996; **80**:1147.
5. García C, Martín E, Jacoan OI, Fernández M, Majaro PL, Apolinerio A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *Journal of Hepatology* 2000; **33**: 716-724.

6. **Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander BA.** Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; **107**:1103.
7. **Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al.** Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; **30**:1356.
8. The expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Committee Report. *Diabetes Care* 1998; **21**: s5-s19.
9. **Lee RG.** Nonalcoholic steatohepatitis: A study of 49 patients. *Human Pathol* 1989; **20**:594.
10. **Itoh S, Yougel T, Kawagoe K.** Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987; **82**:650.
11. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis and obesity: an autopsy study with analysis of risk factor. *Hepatology* 1990; **12**:1106.
12. **Kohan M, López D, Botto G, et al.** Steatohepatic cirrhosis in a morbidly obese patient. *Acta-Gastroenterol-Latinoam* 1999; **29**: 271.
13. **Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ.** Nonalcoholic steatohepatitis: *Mayo Clin Proc* 1980; **55**: 434.
14. **Lee RG.** Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; **20**:594.