

# Hígado graso no alcohólico: principal causa de enfermedad hepática ambulatoria en un centro privado en Chile.

## Estudio prospectivo marzo-julio 2010

Javier Brahm B.<sup>1</sup>, Magdalena Brahm S.<sup>2</sup> y Rolando Castillo P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología  
Clínica Las Condes,  
Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Internos de Medicina,  
Universidad de Chile,  
Santiago, Chile.

Recibido: 15 de julio  
de 2011  
Aceptado: 04 de  
agosto de 2011

**Correspondencia a:**  
Javier Brahm B.  
Lo Fontecilla 441  
Las Condes-Santiago,  
Chile.  
Tel: +56-2-6108755.  
Fax: +56-2-6108719.  
E-mail: jbrahm@clc.cl

### Non alcoholic fatty liver disease: main cause of outpatient liver disease in a private center in Chile. Prospective study March-July 2010

The epidemiology of liver diseases has been changing over the time, with increasing importance of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Objective:** To investigate the principal diagnosis of liver diseases in a reference center. **Material and Methods:** Prospective study of 405 consecutive patients attending the Clinica Las Condes Gastroenterology Department, between March and July 2010. **Results:** 207 (51%) were men and 198 (49%) women, with a mean age of 54 years old (Range 14-89). From these, 134 (33%) had NAFLD, 40 (10%) autoimmune hepatitis, 36 (9%) primary biliary cirrhosis, 25 (9%) chronic hepatitis C, 26 (6,5%) Gilbert syndrome, 23 (5,5%) acute or chronic hepatitis B, 22 (5%) liver transplantation and 87 (65%) others diagnosis. From 134 NAFLD cases, 88 (66%) were men and 46 (34%) women, 72 (54%) had overweight, 39 (29%) obesity, 100 (75%) dyslipidemia and 87 (65%) glucose intolerance, insulin resistance and/or diabetes mellitus. **Conclusion:** NAFLD is currently the main cause of liver disease in a reference center, associated to well known risk factors, increasingly presented in Chile.

**Key words:** Liver diseases, nonalcoholic fatty liver.

### Introducción

La epidemiología de las enfermedades hepáticas es diferente en distintos países del mundo, pero principalmente ha cambiado a través del tiempo. Históricamente, las principales causas de daño hepático eran la ingesta exagerada de alcohol, las enfermedades por autoinmunidad y los virus hepatotropos<sup>1</sup>.

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una entidad descrita hace algunas décadas, sin embargo, su real impacto epidemiológico ha sido recién establecido en los últimos años<sup>2,3</sup>. Esta patología ha demostrado ser actualmente una de las enfermedades hepáticas más frecuentes en el mundo, con una prevalencia que llega al 20-30% en los países occidentales<sup>4</sup>. En Chile estas cifras son similares, con prevalencias que van desde 22% en un estudio poblacional con ultrasonografía, 45% en sujetos asintomáticos con alteraciones de pruebas hepáticas y hasta en 63% en biopsias hepáticas de obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica<sup>5-7</sup>.

EL HGNA se define como una acumulación de grasa en el tejido hepático mayor o igual al 5% de los hepatocitos, no asociada al consumo significativo

de alcohol, ni a otras causas de enfermedad hepática, como infecciones virales o drogas<sup>3,4</sup>. Histológicamente presenta diversos grados de esteatosis, pudiendo acompañarse de inflamación y balonamiento hepatocelular. Posteriormente, algunos casos podrán presentar fibrosis y evolucionar a una cirrosis hepática y, eventualmente, a un hepatocarcinoma<sup>8,9</sup>. El HGNA frecuentemente se asocia a factores de riesgo conocidos, como diabetes mellitus, obesidad y dislipidemia, considerándose en la actualidad como la manifestación hepática del síndrome metabólico<sup>3,4,10</sup>.

La mayoría de los pacientes con HGNA son generalmente asintomáticos, pero pueden presentar fatiga y malestar vago abdominal<sup>2,11</sup>. Sin embargo, la forma más frecuente de presentación clínica es la elevación de las enzimas hepáticas (aminotransferasas y GGT) detectadas en exámenes de laboratorio de rutina y/o por un hallazgo imagenológico, fundamentalmente ecográfico<sup>12</sup>.

El objetivo del presente trabajo es analizar las distintas causas de enfermedades hepáticas en la práctica hepatológica ambulatoria, con especial énfasis en los casos de HGNA.

## Material y Métodos

Estudio prospectivo realizado en un grupo de 405 pacientes hepatológicos ambulatorios consecutivos, que consultaron entre marzo y julio de 2010 al Departamento de Gastroenterología de la Clínica Las Condes. Todos los pacientes fueron atendidos por uno de los autores (J.B.).

El objetivo primario fue analizar la prevalencia de los distintos diagnósticos establecidos en cada caso, analizándose sus datos demográficos y más en detalle los datos clínicos relacionados a los casos de HGNA.

El criterio diagnóstico utilizado para el HGNA fue tener una ecografía y/o biopsia hepática característica o compatible, no existencia de otras enfermedades hepáticas conocidas (hepatitis viral, hemocromatosis, enfermedades autoinmunes), ausencia de consumo significativo de alcohol (< 30 g/día) y presencia de factores de riesgo conocidos y relacionados con el HGNA: Sobrepeso (IMC 25-29,9 Kg/m<sup>2</sup>), obesidad (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>), intolerancia a los hidratos de carbono (glicemia en ayunas > 100 mg/dL y 2 horas post carga > 140 y < 200 mg/dL), diabetes mellitus (glicemia en ayunas > 126 mg/dL y 2 horas post carga > de 200 mg/dL), resistencia a la insulina (insulina en ayunas > 25 mg/dL y/o 2 horas post carga > 60 mg/dL) y dislipidemia (colesterol total > 200 mg/dL, colesterol HDL < 40 y/o triglicéridos > 150 mg/dL). Los otros diagnósticos se fundamentaron según los criterios internacionalmente aceptados como parámetros clínicos, de laboratorio (marcadores de virus hepatitis B y C, autoanticuerpos, elevación de inmunoglobulinas, sobrecarga de hierro, entre otros) y/o histológicos, característicos.

## Resultados

De los 405 pacientes analizados, 207 (51%) correspondían a hombres y 198 (49%) a mujeres, con una edad promedio de 54 años (rango entre 14-89 años). De éstos, 134 (33%) tenían HGNA, 40 (10%) hepatitis autoinmune, 36 (9%) cirrosis biliar primaria, 35 (9%) hepatitis crónica C, 26 (6,5%) síndrome de Gilbert, 23 (5,5%) hepatitis aguda o crónica B, 22 (5%) trasplantados de hígado y 89 (22%) otros diagnósticos (Tabla 1).

Del total de 134 pacientes con HGNA, 88 (66%) eran hombres y 46 (34%) mujeres, con una edad promedio al diagnóstico de 54 años (rango entre 25-79 años). Dentro de las comorbilidades encontradas en estos pacientes, 72 (54%) tenían sobrepeso, 39 (29%) obesidad, 100 (75%) dislipidemia y 87 (65%) intolerancia a los hidratos de carbono, resistencia a la insulina y/o diabetes mellitus (Tabla 2).

## Discusión

El presente trabajo confirma que el HGNA constituye en la actualidad el principal diagnóstico hepatológico en un centro de referencia privado en nuestro país, asociado a patologías metabólicas conocidas y cada vez más presentes en nuestro medio. Esto es concordante con publicaciones recientes, donde actualmente la esteatohepatitis es una de las principales causas de alteración de las pruebas hepáticas en el mundo<sup>2,3,5,6</sup>.

En esta experiencia, al igual que en otros trabajos, confirmamos que prácticamente todos los factores de riesgo participan en una frecuencia considerable<sup>2,12</sup>. Destaca el exceso de peso (54% de sobrepeso y 29% obesidad) y el síndrome metabólico (75% de dislipidemia y 65% de intolerancia a los hidratos de carbono, resistencia a la insulina y/o diabetes mellitus). Dentro de los parámetros clínicos y de laboratorio que podrían actuar como predictores de HGNA se encuentran: género, edad, índice de masa corporal, valores de las aminotransferasas, triglicéridos y colesterol total, los cuales se encuentran significativamente asociados a esta patología<sup>13</sup>.

**Tabla 1. Principales diagnósticos en pacientes hepatológicos ambulatorios. Clínica Las Condes, marzo-julio 2010 (n: 405)**

	n	%
Hígado graso no alcohólico	134	33
Hepatitis autoinmune	40	10
Cirrosis biliar primaria	36	9
Hepatitis crónica C	35	9
Síndrome de Gilbert	26	6,5
Hepatitis aguda/crónica B	23	5,5
Trasplante hepático	22	5
Otros	89	22
	405	100

**Tabla 2. Factores de riesgo asociados a casos de hígado graso no alcohólico (n: 134)**

	n	%
Sobrepeso*	72	54
Obesidad*	39	29
Dislipidemia*	100	75
Intol. hidratos de carbono, resistencia a insulina y/o Diabetes mellitus*	87	65

\*Definiciones (ver texto).

## Artículo Original

En relación a la patogenia del HGNA se ha observado que el depósito de grasa visceral actúa como un factor que acentúa la resistencia a la insulina, dando como resultado ácidos grasos libres, que actuarían como el evento inicial<sup>4,14</sup>. Posteriormente, se produce un estado de estrés oxidativo favorecido por una disminución de los factores antioxidantes, provocando alteraciones mitocondriales y generando un estado pro-inflamatorio crónico<sup>7,14</sup>.

Cabe destacar que en esta experiencia sólo 29/134 tenían biopsia hepática, lo que está de acuerdo con la posición actual sobre su real necesidad en el diagnóstico de esta patología<sup>15,16</sup>. Para apoyar el diagnóstico existen variados métodos de imágenes alternativos que pueden evidenciar la presencia de grasa en el hígado, pero que sin embargo, no son capaces de diferenciar entre los casos de evolución benigna de las formas más agresivas. Así es como la ultrasonografía muestra habitualmente hiperecogenicidad difusa del parénquima hepático, con adecuada sensibilidad y especificidad, pero es operador dependiente<sup>12</sup>. Otras mejores alternativas son la tomografía computada y la resonancia magnética, que logran niveles de sensibilidad de 59 y 86% y especificidad de 91 y 86%, respectivamente<sup>17</sup>.

Por lo tanto, en ausencia de parámetros clínicos, de laboratorio e imagenológicos característicos, frente al hallazgo de exámenes inesperados o ausencia de los factores de riesgo habituales, la biopsia hepática sería el único método que nos permitiría confirmar el diagnóstico de HGNA. Además, serviría para mostrar la gravedad y, por lo tanto, el pronóstico de la enfermedad<sup>15-18</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica la biopsia debe restringirse para aquellos pacientes con sospecha de HGNA que además, posean factores de riesgo de fibrosis como edad > 50 años, estigmas periféricos de daño hepático crónico, esplenomegalia, citopenias, estudios de hierro anormales, diabetes u obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>)<sup>13</sup>. Por otra parte, la biopsia hepática no es un requisito para plantear el diagnóstico de HGNA, existiendo incluso algunos trabajos que han mostrado que el grado de inflamación inicial en la biopsia no corresponde a un buen predictor de la progresión de esta enfermedad. Por otro lado, hay que tener presente que la histología no siempre se correlaciona con los niveles de aminotransferasas o la severidad de las alteraciones de las imágenes<sup>12,15</sup>.

La importancia del HGNA radica en que es una enfermedad evitable por medio del control de los factores de riesgo, como son IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos > 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL en hombres,

HDL < 50 mg/dL en mujeres, triglicéridos > 150 mg/dL, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y diabetes mellitus<sup>2,3,5</sup>.

El manejo clínico del HGNA incluye medidas generales no farmacológicas, medicamentos e incluso el trasplante hepático, que llega a ser el tratamiento de elección en los casos avanzados<sup>11</sup>. La recurrencia del HGNA post trasplante es frecuente, principalmente dentro de los primeros 5 años de la intervención, ya que el síndrome metabólico persiste y habitualmente se acentúa (drogas inmunosupresoras, aumento de obesidad, aparición o acentuación de la diabetes), asociándose a su vez a mayor riesgo de mortalidad por causa cardiovascular post trasplante<sup>19</sup>.

En suma, nuestros datos confirman al HGNA como la principal causa de enfermedad hepática en la práctica hepatológica ambulatoria, por lo que se requieren urgentes medidas de salud pública para su diagnóstico precoz y tratamiento de las condiciones metabólicas que lo provocan. De esta forma podríamos evitar su presentación y progresión, y contribuir a controlar la magnitud del problema a nivel mundial.

### Resumen

La epidemiología de las enfermedades hepáticas ha cambiado a través del tiempo, adquiriendo creciente importancia el hígado graso no alcohólico (HGNA).

**Objetivo:** Investigar los principales diagnósticos hepatológicos en un centro de referencia. **Material y Método:** Estudio prospectivo de 405 pacientes consecutivos ambulatorios, consultantes entre marzo y julio de 2010, al Departamento de Gastroenterología de Clínica Las Condes. **Resultados:** 207 (51%) eran hombres y 198 (49%) mujeres, con edad promedio de 54 años (rango 14-89). De éstos, 134 (33%) tenían HGNA, 40 (10%) hepatitis autoinmune, 36 (9%) cirrosis biliar primaria, 25 (9%) hepatitis crónica C, 26 (6,5%) Síndrome de Gilbert, 23 (5,5%) hepatitis aguda o crónica B, 22 (5%) trasplante hepático y 89 (22%) otros diagnósticos. De los 134 casos de HGNA, 88 (66%) eran hombres y 46 (34%) mujeres, 72 (54%) tenían sobrepeso, 39 (29%) obesidad, 100 (75%) dislipidemia y 87 (65%) intolerancia a hidratos de carbono, resistencia a insulina y/o diabetes mellitus. **Conclusiones:** El HGNA constituye en la actualidad la principal enfermedad hepática en un centro privado en Chile, asociado a factores de riesgo conocidos, cada vez más presentes en nuestro medio.

**Palabras clave:** Enfermedades hepáticas, hígado graso no alcohólico.

## Referencias

- 1.- Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 524-30.
- 2.- Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 230-7.
- 3.- Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 560-78.
- 4.- Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol* 2009; 8 (Suppl): S4-S8.
- 5.- Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM, et al. Non alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum of levels of C- reactive protein in Hispanics. *Liver Int* 2009; 29: 82-8.
- 6.- Fuster F, Vargas JL, Jensen D, Aguancha I, Fadic A, Gallardo W, et al. Frecuencia de enfermedad hepática en voluntarios asintomáticos (Abst). *Gastroenterol Latinoam* 2007; 18: 441.
- 7.- Boza C, Riquelme A, Ibáñez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15: 1148-53.
- 8.- Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdés D, Urime M. Current Concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2007; 27: 423-33.
- 9.- Trauner M, Arrese M, Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 299-310.
- 10.- Araya V, Valera JM, Contreras J, Csendes A, Díaz JC, Burdiles P, et al. Glucose intolerance alterations and frequency of metabolic syndrome among patients with non alcoholic fatty liver disease. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1092-8.
- 11.- Caldwell S, Argo C. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; 28: 162-88.
- 12.- Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; 49: 306-17.
- 13.- Park YJ, Lim JH, Kwon ER, Jung MC, Seol KH, Noh WY, et al. Development and validation of a simple index system to predict nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol* 2010; 17: 19-26.
- 14.- Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. *Best Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 695-708.
- 15.- Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of non alcoholic fatty liver disease: Invasive *versus* noninvasive. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 385-95.
- 16.- Law K, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 591-604.
- 17.- Bothe AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011; 21: 87-97.
- 18.- Angulo P. Long term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any importance? *Hepatology* 2010; 51: 373-5.
- 19.- Dureja P, Mellinger J, Agni R, Chang F, Avey G, Lucey M, et al. NAFLD recurrence in liver transplant recipients. *Transplantation* 2011; 91: 684-9.