

Frecuencia y características clínicas, bioquímicas e histológicas del hígado graso no alcohólico en pacientes con enfermedad litiasica vesicular

Federico Roesch-Dietlen,* Alfonso Pérez-Morales,** Guadalupe Melo-Santisteban,***
Fernando Díaz-Blanco,& José Ángel Martínez,* Silvia Cid-Juárez*

Resumen

Objetivo: Se identifica frecuencia, características anatomoclínicas, alteraciones bioquímicas e histológicas del hígado graso no alcohólico en pacientes sometidos a colecistectomía por enfermedad litiasica vesicular.

Material y métodos: Estudio prospectivo y observacional de pacientes con coledlitiasis, atendidos en el Hospital Español de Veracruz entre el 1 de enero de 2005 y el 30 de noviembre de 2006, sometidos a colecistectomía y biopsia hepática. Las variables analizadas fueron antropometría, antecedentes familiares, factores de riesgo, parámetros bioquímicos, ultrasonido abdominal y estudio histopatológico de la biopsia.

Resultados: De 95 pacientes se encontró hígado graso no alcohólico asociado con enfermedad litiasica vesicular en 54.74 %, predominando el sexo femenino (71.15 %); la edad promedio fue de 55.6 ± 17.87 años. Los factores de riesgo fueron obesidad (67.3 %), diabetes mellitus (17.3 %), dislipidemia (76.92 %). Se encontró elevación significativa de glucosa, hemoglobina glucosilada, colesterol, triglicéridos y colesterol HDL y aminotransferasas. El ultrasonido no mostró sensibilidad y especificidad para detectar hígado graso no alcohólico e histológicamente se encontró esteatosis grado I en 51.93 %, grado II en 28.84 % y grado III en 19.23 % con cirrosis asociada en 3.15 %.

Discusión: Se confirma la elevada frecuencia del hígado graso no alcohólico con enfermedad litiasica vesicular. Consideramos que es el primer trabajo en el cual se analiza su asociación y se describen las principales características clínicas, bioquímicas y morfológicas.

Palabras clave: Hígado graso no alcohólico, enfermedad litiasica vesicular.

Summary

Background: In 1980, nonalcoholic fatty liver disease (NALFD) was described. It is related to the genesis of gallstones, and for this reason is considered as a manifestation of the metabolic syndrome. In order to determine the frequency, anatomoclinical characteristics and biochemical and histological alterations in NAFLD, patients underwent cholecystectomy and, for this reason, we considered carrying out this study.

Methods: This was a prospective and observational study. The study population was comprised of patients with gallstone disease who were treated at the "Hospital Español" in Veracruz, Mexico from January 1, 2005 to November 30, 2006 and underwent cholecystectomy and liver biopsy. Analyzed variables were anthropometric characteristics and risk factors, and in each patient biochemical tests, abdominal ultrasound and histological liver study were performed.

Results: In 95 patients, according to liver biopsy diagnoses, we found a frequency of 54.74 % of NAFLD associated with gallstones. Females were more affected (71.15 %) and the average age was 55.6 ± 17.87 years. Risk factors were obesity (67.3 %), diabetes mellitus (17.3 %), and dyslipidemia (76.92 %). Patients with NAFLD had elevated levels of glucose, glycosylated hemoglobin, cholesterol, triglycerides and HDL-cholesterol, and aminotransferases. Abdominal ultrasound did not show sufficient specificity and sensitivity to detect NAFLD. Histological findings showed stage I steatosis in 51.93 %, stage II in 28.84 % and stage III in 19.23%. Cirrhosis was found in 3.15 %.

Discussion: Results of our study confirm the high frequency of NAFLD in association with gallstone disease. We consider this the first work to analyze and describe the primary clinical, biochemical and morphological characteristics.

Key words: Nonalcoholic fatty liver disease, cholelithiasis.

* Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz.

** Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz.

*** Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz.

& Hospital Regional de la Secretaría de Salud, Veracruz, Veracruz.

Solicitud de sobretiros:

Federico Roesch-Dietlen,

Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana Iturbide s/n. Tel. y fax: (229) 932 2292. E-mail: federicoresch@hotmail.com

Recibido para publicación: 24-01-2007

Aceptado para publicación: 28-06-2007

Introducción

La enfermedad litiasica vesicular (colecistitis) es una enfermedad adquirida, consistente en la formación de cálculos en el interior de la vesícula como resultado de una alteración del metabolismo de los componentes de la bilis, sobre todo del colesterol y de las sales biliares.^{1,2}

Su distribución es universal, aunque variable según factores raciales, hereditarios y estilos de vida, sobre todo alimentarios; se estima que de 7 a 10 % de la población mundial la padece y para su resolución tendrá que someterse a un procedimiento quirúrgico, con lo que se constituye en un problema de salud pública, con implicaciones sociales y económicas que afectan al paciente y a los sistemas nacionales de atención médica.³⁻⁵

En la producción de cálculos se requiere una alteración en la regulación de la secreción de sus dos componentes orgánicos principales: la hipersecreción absoluta de colesterol biliar, la más importante por su frecuencia, y la hiposecreción relativa de ácidos biliares. En 1968, Admirand y Small establecieron que el principal factor en la formación de cálculos es la existencia de bilis saturada de colesterol, dando lugar a una bilis que favorece la precipitación micelar. Esto sucede cuando se rompe la proporción de colesterol, sales biliares y lecitina, dando lugar a la formación de cálculos. A este principio se le conoció con el término de bilis litogénica.⁶

Al aumentar la concentración de colesterol en las vesículas se forman partículas multilaminares dando lugar a la formación de cristales terminando por nuclearse en forma sólida. En estudios en pacientes con cálculos de colesterol se ha demostrado que la bilis tiende a nuclear con mayor rapidez el colesterol que en sujetos normales; así mismo, los pacientes con cálculos grandes tienen mayor tiempo de saturación que aquellos con cálculos pequeños.⁷

Así mismo, no puede soslayarse el papel que desempeña la mucosa vesicular en la formación de los cálculos. En modelos experimentales, la alteración en intercambio de sodio y cloro produce litogénesis. Las modificaciones en el pH biliar por alteración del poder de acidificación propio de la mucosa, condicionan la precipitación de calcio.⁸

En animales con alimentación rica en colesterol ha sido posible demostrar hipersecreción de mucina producida por el epitelio vesicular, la cual precede a la aparición de los cristales de colesterol, respuesta secretora que puede ser inhibida por el uso de altas dosis de aspirina. En este mecanismo se ha involucrado la síntesis de prostaglandinas vesiculares, aunque sigue en estudio su papel.⁹

La motilidad es de gran importancia en la génesis de los cálculos, ya que está plenamente demostrado que en estasis vesicular es factor de litogénesis, debido a que en ella se acumula mucina, la cual interfiere con los mecanismos de vaciamiento, produciendo un incremento de productos no conjugados de bilirrubina poco solubles y susceptibles de precipitar en presencia de

calcio. Por otro lado, existen numerosas situaciones documentadas en las cuales la hipomotilidad vesicular puede considerarse litogénica, tales como ayunos prolongados, nutrición parenteral prolongada, lesiones de la médula espinal, denervación vagal, embarazo, uso de anticonceptivos y neuropatía diabética.¹⁰

Estos hechos establecen la clara relación entre la producción excesiva de colesterol por el hígado, su eliminación y concentración en la vesícula biliar, por lo que debe ser considerada parte del síndrome metabólico, conocido desde hace más de 80 años, el cual se atribuye a la combinación de factores genéticos y ambientales asociados con el estilo de vida en los que la resistencia a la insulina se considera el componente patogénico fundamental.^{11,12}

En 1980 se describió una entidad particular que tiene como sustrato las alteraciones de este síndrome, no relacionada con la ingesta de bebidas alcohólicas y predominante en mujeres jóvenes, a la que se denominó *hígado graso no alcohólico* y que indudablemente guarda íntima relación con la génesis de los cálculos en la vía biliar, por lo que la colecistitis debe ser considerada una manifestación más de esta entidad, cuya frecuencia se ha incrementado en el transcurso de las últimas décadas debido a los hábitos alimentarios.¹³⁻²¹

Con objeto de conocer la frecuencia y las características anatómicas y alteraciones bioquímicas del hígado graso no alcohólico en pacientes sometidos a colecistectomía por litiasis vesicular, se consideró conveniente realizar el presente trabajo.

Material y métodos

Estudio prospectivo y observacional de pacientes con diagnóstico de colecistitis, sometidos a colecistectomía y biopsia hepática en el Hospital Español de la ciudad de Veracruz, entre el 1 de enero de 2005 y el 30 de noviembre de 2006.

Se analizó sexo, edad, antecedentes familiares: obesidad, diabetes mellitus, dislipidemias e hipertensión arterial; antecedentes personales: hepatitis y consumo de bebidas alcohólicas o medicamentos; antecedentes ginecoobstétricos: número de gestaciones y existencia de productos macrosómicos. Se determinaron los factores de riesgo: diabetes mellitus, su manejo y grado de control, obesidad y dislipidemias.

Se efectuó somatometría para estimar índice de masa corporal, medición de la cintura, existencia de estigmas hepáticos, acantosis, lipomatosis o paniculitis, y se determinaron las características del hígado por palpación.

En cada caso se llevaron a cabo los siguientes estudios de laboratorio: glucosa, hemoglobina glucosilada, perfil de lípidos, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, proteínas, albúmina, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltransferasa, antígeno de superficie del virus de hepatitis B y anticuerpo del virus de hepatitis C.

Por ultrasonido se determinaron las características del hígado para identificar alteraciones sugestivas de esteatosis o cirrosis.

Cuadro I. Antecedentes heredofamiliares y factores de riesgo para hígado graso no alcohólico

	AHF		Factor de riesgo	
	Núm. casos	%	Núm. casos	%
Diabetes mellitus	41	78.84	9	17.30
Obesidad	42	80.76	35	67.30
Dislipidemia	12	23.07	40	76.92
Hipertensión arterial	21	40.38	19	36.53

AHF = Antecedentes heredofamiliares.

En todos los casos se efectuó biopsia hepática transoperatoria, obteniendo un fragmento del borde libre del lóbulo derecho que fue analizado histológicamente mediante tinción de hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson. Se utilizó la clasificación propuesta por Neuschwander²⁰ para evaluar el grado de afectación grasa del hígado y la existencia de fibrosis o cirrosis.

Se excluyeron los pacientes en los cuales se identificó hepatitis B y C, así como los que refirieron la ingesta de más de 150 g/día de etanol.

Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva consistente en medidas de frecuencias relativas (porcentaje) y centrales (promedio y desviación estándar).

Resultados

El estudio comprendió 95 pacientes, de los cuales 29 (30.53 %) correspondieron al sexo masculino y 66 (69.47 %) al femenino. La edad osciló entre los 21 y 84 años, con un promedio de 52.15 ± 16.82.

En 52 pacientes (54.74 %) se demostró la existencia de hígado graso no alcohólico.

Los resultados se expresan en las figuras 1 a 4 y en los cuadros I a IV.

De los 52 pacientes, 15 (28.85 %) fueron del sexo masculino y 37 al femenino (71.15 %); la edad en los pacientes osciló entre 26 y 84 años, con un promedio de 55.6 ± 17.87 (figura 1).

Cuadro II. Parámetros clínicos de los pacientes con hígado graso no alcohólico

Parámetro	Núm. casos = 52
Sexo	
Masculino	15
Femenino	37
Edad (años)	55.6 ± 17.87
IMC (kg/m ²)	28.68 ± 4.84
Cintura (cm)	89.54 ± 7.53

IMC = índice de masa corporal.

En 42 casos (80.76 %) se encontraron antecedentes familiares de obesidad, diabetes mellitus en 41 (78.84 %) hipertensión arterial en 21 (40.38 %) y dislipidemias en 12 (23.07 %).

En cuanto a los factores de riesgo, en 35 pacientes (67.30 %) se presentó obesidad (índice de masa corporal de 30 o más), diabetes mellitus en nueve (17.30 %), dislipidemia en 40 (76.92 %) e hipertensión arterial sistémica en 19 (36.53 %) (cuadro I).

El promedio de embarazos fue de 2.02, fluctuando en número de 1 a 5. No se encontró ningún caso de producto macrosómico.

En cuanto a los hallazgos clínicos, el índice de masa corporal fue de 28.68 ± 4.84, el perímetro abdominal de 89.54 ± 7.53 cm, en seis pacientes (11.54 %) se encontró hepatomegalia y uno de ellos (1.92 %) presentó aumento de la consistencia y superficie nodular. La acantosis se observó en un paciente (1.92 %), la lipomatosis en seis (11.54 %) y la paniculitis en cinco (9.61 %) (cuadro II).

Perfil bioquímico

Glucosa, 106.6 ± 29.27 mg/dl; hemoglobina glucosilada, 5.47 ± 1.87 mg/dl; colesterol, 205.30 ± 57.6 mg/dl; triglicéridos, 194.71 ± 106.45 mg/dl; colesterol HDL, 58 ± 27.87 mg/dl; aspartato aminotransferasa, 53.3 ± 44.75 UI/l; alanina aminotransferasa, 58.31 ± 35.69 UI/l; fosfatasa alcalina, 99 ± 49.66; proteínas séricas, 6.88 ± 0.49; albúmina, 3.71 ± 0.54 (cuadro III).

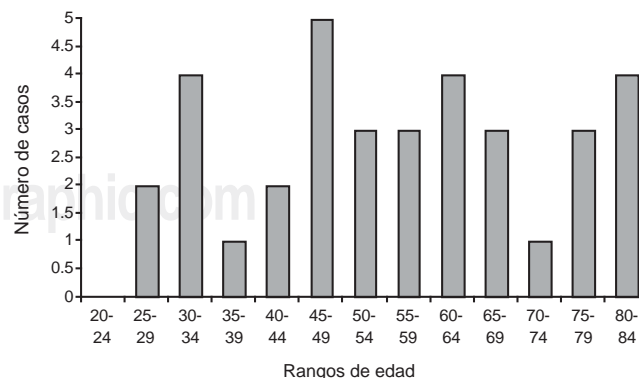


Figura 1. Distribución por grupo de edad de los pacientes con hígado graso no alcohólico.

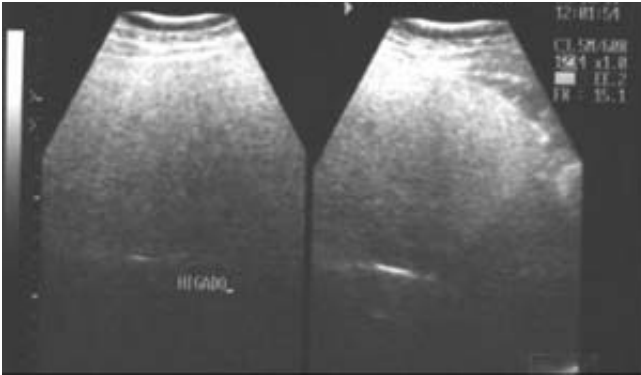


Figura 2. Aspecto ultrasonográfico de un paciente con hígado graso no alcohólico; se aprecia aumento discreto de volumen y brillantez de la glándula hepática.

Ultrasonido

En todos los pacientes se realizó ultrasonido en el abdomen superior. Además del diagnóstico de litiasis vesicular, en cada caso se valoró la imagen del hígado, en la cual se midió el tamaño y se observó la morfología del mismo, en particular ecogenicidad, características de la vascularidad hepática y alteraciones sugestivas de cirrosis hepática. El radiólogo consideró que existía aumento discreto del tamaño de la glándula en siete pacientes con hígado graso no alcohólico (13.46 %), mostrando cambios en la ecogenicidad de la glándula calificándose por el radiólogo como probable hígado graso. En un caso (1.9 %) se descubrieron datos ultrasonográficos de cirrosis hepática (figura 2).

Biopsia hepática

En todos los pacientes fue realizado estudio histológico y los cortes fueron analizados por el mismo anatomopatólogo. De los

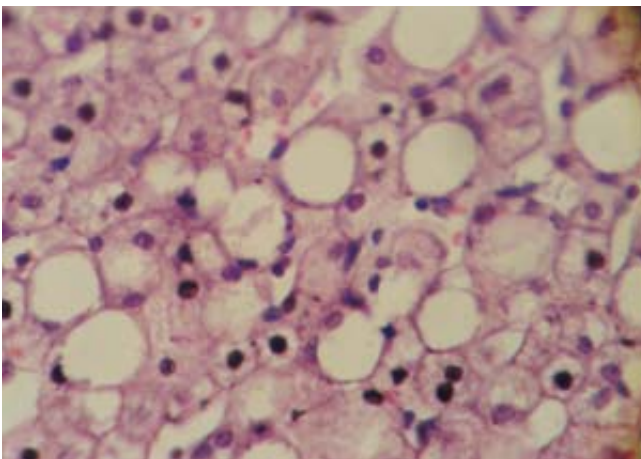


Figura 4. Infiltración grasa en el hígado, con discreto infiltrado inflamatorio (aumento 40x).

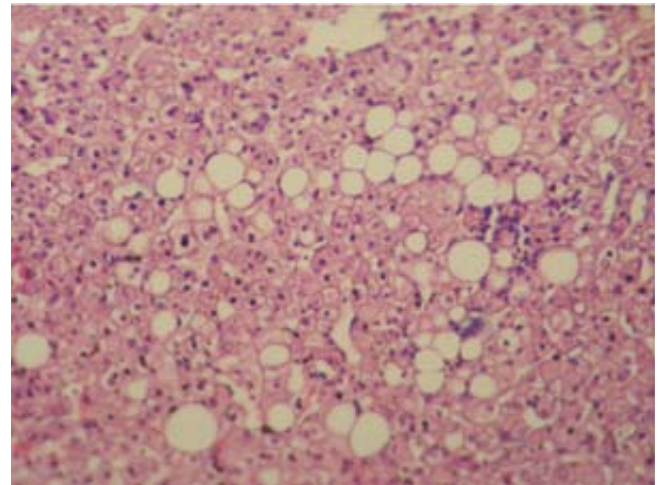


Figura 3. Tinción de hematoxilina-eosina que muestra la infiltración grasa en el parénquima hepático en una paciente con hígado graso no alcohólico (aumento 10x).

95 casos, informó hígado normal en 43 (45.26 %). En los 52 restantes (54.74 %) se identificó acumulación anormal de grasa en los hepatocitos.

El grado de esteatosis se valoró de acuerdo con la clasificación propuesta por Neuschwander,²² obteniendo los siguientes resultados: grado I, 27 pacientes (51.93 %); grado II, 15 (28.84 %); grado III, 10 (19.23 %) (figuras 3 y 4).

De los pacientes grado III se encontró además fibrosis zonal en dos (2.10 %) y alteraciones correspondientes a cirrosis hepática en tres (3.15 %) (cuadro IV).

Discusión

El hígado graso no alcohólico es una enfermedad emergente que afecta de 30 a 35 % de la población general en países industrializados, proporción que se incrementa de 55 y 70 % en los

Cuadro III. Resultados de los parámetros bioquímicos

Cuantificación	
Glucosa (mg/dl)	106.6 ± 29.27
Colesterol (mg/dl)	205.3 ± 57.6
Triglicéridos (mg/dl)	194.7 ± 106.45
HDL (mg/dl)	58 ± 27.87
AST (U/l)	53.3 ± 44.75
ALT (U/l)	58.3 ± 35.69
Fosfatasa alcalina (U/l)	99 ± 49.66
Proteínas (g/dl)	6.8 ± 0.49
Albumina (g/dl)	3.7 ± 0.54
HbA1c (glucosilada)	5.4 ± 1.87

Cuadro IV. Estadificación de la acumulación grasa en hígado

Resultado histológico	Núm. casos	%
Hígado normal	43	45.26
Esteatosis	52	54.74
Grado I	27	51.93
Grado II	15	28.84
Grado III	10	19.23

individuos con índice de masa corporal superior a 30; se encuentra asociado sobre todo a obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia, y puede progresar a cirrosis y sus complicaciones. En México existen pocos reportes acerca de su frecuencia, la cual se ha informado de 10.3 casos por 100 habitantes en población general y de 18.5 en población diabética. Por otro lado, la litiasis vesicular es un padecimiento también frecuente ya que afecta de 7 a 10 % de la población general, sobre todo a las mujeres jóvenes. Estas dos entidades se encuentran íntimamente relacionadas, ya que su fisiopatología se sustenta en alta producción hepática de colesterol con formación de bilis litogénica, por lo que debe ser considerada una manifestación más del síndrome metabólico.

La existencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con enfermedad litiasica vesicular fue elevada, con una tasa de 54.74 %, demostrada por la biopsia hepática, predominando el grado I con 51.93 %, seguido del grado II con 28.84 % y del grado III con 19.23 %. El grado de inflamación en todos los especímenes fue moderado, identificándose además fibrosis zonal en 2.1 % y cirrosis en 3.15 %.

Se confirmó que existe predominio del sexo femenino en una proporción de 4.3:1 sobre el masculino, y la edad promedio en los pacientes con hígado graso no alcohólico fue de 55.6 años.

En la mayoría de estos pacientes, los antecedentes familiares de obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial desempeñaron un papel muy importante. La dislipidemia se encontró en 76.92 % de los pacientes con hígado graso no alcohólico. La multiparidad fue similar en las pacientes con o sin hígado graso no alcohólico; no se identificaron productos macrosómicos en las pacientes estudiadas.

La obesidad con índice de masa corporal superior a 30 se encontró en 67.30 % de los casos con hígado graso no alcohólico. El perímetro abdominal promedio fue de 89.54 cm. En 11.43 % de los pacientes con hígado graso no alcohólico se identificó hepatomegalia, de los cuales tres estuvieron en relación con el hallazgo histológico de cirrosis. Así mismo, en ellos se encontró acantosis *nigricans* en 2.86 %, lipomatosis en 11.43 % y paniculitis en 8.57 %.

Las alteraciones bioquímicas relevantes fueron los valores de triglicéridos, aspartato aminotransferasa y alanino aminotrans-

ferasa, que se encontraron elevados en los individuos con hígado graso no alcohólico. Las alteraciones del colesterol, de su fracción HDL y las pruebas de funcionamiento hepático, proteínas séricas, albúmina, fosfatasa alcalina y el tiempo de protrombina, no fueron significativas.

En la imagen ultrasonográfica sólo se encontró alteración en el tamaño y ecogenicidad de la glándula en 9.47 % de los casos, por lo que su valor predictivo positivo fue muy bajo para considerarla útil en nuestra serie.

Los resultados del presente estudio permiten establecer la elevada frecuencia con que se encuentran asociada la enfermedad litiasica vesicular con el hígado graso no alcohólico, y señalar las principales características clínicas, alteraciones bioquímicas y morfológicas de éste, las cuales deben ser tomadas en cuenta en un paciente con enfermedad litiasica vesicular.

Referencias

1. Stone BG, Ericksion SK, Craig WY. Regulation of rat biliary cholesterol secretion in the intrahepatic metabolism. *J Clin Invest* 1985;76:1773.
2. Jungst D, Lang T, Von Ritter C. The role of high total proteins in gallbladder bile in the formation of cholesterol gallstone. *Gastroenterology* 2002;111:843.
3. Dile AK. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:3.
4. Tanaer B, Nagorney DM, Donohue JH. Surgical treatment of gallbladder disease. *J Gastrointest Surg* 2004;8:82.
5. Schwesinger WH, Dile AK. Indicaciones cambiantes de la colecistectomía. *Surg Clin North Am* 1996;76:485.
6. Admirand WH, Small DM. The physico-chemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest* 1968;47:104.
7. Azzout-Marniche D, Bicard D, Guichard C, Foretz M, Ferre P, Foufelle F. Insulin effects on sterol regulatory-element-binding protein-1c (SREBP-1C) transcriptional activity in rat hepatocytes. *Biochem J* 2000;350:389-393.
8. Goldblatt MI, Swartz BD, Al-Azzawi HH, Trahn KQ, Nakeeb A, Pitt HA. Nonalcoholic fatty gallbladder disease. The influence of diet in lean and obese mice. *J Gastrointest Surg* 2006;10:193.
9. Goldblatt MI, Swartz BD, Svatek CL, Nakeeb A, Pitt HA. Decreased gallbladder response in leptin deficiency in obese mice. *J Gastrointest Surg* 2002;6:438.
10. Chen Q, Amara J, Biancani P, Behar J. Excess membrane cholesterol alters human gallbladder muscle contractility and membrane fluidity. *Gastroenterology* 1999;116:678.
11. Torgerson JL, Lindroos AK, Naslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects and SOS reference studies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1032.
12. Duarte RA, Herrera MF, Robles DG. Obesidad y su implicación en las enfermedades gastroenterológicas. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:Suppl 2.
13. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923.
14. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(Suppl 1):10.
15. Roesch DF, Dorantes CA, Carrillo TM, Martinez SC, Rojas CS, Bonilla RS, et al. Frecuencia del hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes

- con síndrome metabólico estudiado en la ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:446.
16. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionisos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44-52.
 17. Bernal RR, Bernal SD. Utilidad de las pruebas de funcionamiento hepático y del ultrasonido (US) en el diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:6-10.
 18. Farrell G. Mechanisms of fatty liver disease. Liver disease in the 21st century: clinico-pathologic correlates. *AASLD Postgraduate Course* 2003:75-80.
 19. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Ríos-Torres JM, Franco A, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004;35:75-81.
 20. Torre DA. Hepatopatía grasa y esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex* 2005;71:104.
 21. Méndez SA, Villa AR, Chávez TN. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Am J Hepatol* 2005;4:52.
 22. Neuschwander BA, Caldwell S. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-1219.