

ARTÍCULO ORIGINAL

Utilidad de las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) y del ultrasonido (US) en el diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

Dr. Raúl Bernal-Reyes,* Est. Daniel Bernal-Serrano**

* Servicio de Gastroenterología del HGZ No. 1 del IMSS en Pachuca, Hgo. ** Escuela de Medicina ITESM, Campus Cd. de México
Correspondencia: Dr. Raúl Bernal-Reyes. Paseo del Fresno No. 320, Club de Golf Pachuca, Pachuca, Hgo. C.P. 42080 Tel.: (771)718-2240,
Fax: (771)710-9399. Correo electrónico: raulber@yahoo.com

Recibido para publicación: 29 de abril de 2004.

Aceptado para publicación: 2 de febrero de 2006.

RESUMEN Objetivo: investigar la utilidad de las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) y del ultrasonido (US) en el diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). **Antecedentes:** la EHNA es una enfermedad que puede tener graves consecuencias, se asocia a otros padecimientos de prevalencia considerable en nuestro país como son diabetes tipo 2 y la obesidad; su diagnóstico debe confirmarse con biopsia hepática lo cual en cierta forma favorece el subregistro de casos. A la fecha no contamos con programas de detección de esta enfermedad a pesar de que se tienen identificadas algunas poblaciones de alto riesgo. **Material y métodos:** se compararon los resultados de PFH y US de 10 pacientes con EHNA y 10 voluntarios sin la enfermedad, ambos grupos fueron pareados, se determinó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de cada prueba y se utilizó la t de Student para el análisis estadístico de las diferencias. **Resultados:** las pruebas que mostraron diferencias estadísticamente significativas fueron las aminotransferasas (AST, ALT), la bilirrubina indirecta (BI) y el US; se determinó una S de 100% para BI y US; E de 100% para ALT y AST; BP+ para ALT y AST de 100% y para el US de 71%; con VP- para BI y US de 100%. **Conclusiones:** estas pruebas son útiles para la detección de EHNA y se propone su realización periódica en diabéticos tipo 2 con sobrepeso como escrutinio para detectar los casos que ameriten un estudio subsecuente por el gastroenterólogo.

Palabras clave: EHNA, diagnóstico, PFH, ultrasonido.

SUMMARY Objective: To investigate the Liver Functional Test (LFT) and hepatic ultrasound (US) usefulness in the diagnostic of NASH. **Background:** NASH is part of NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), this condition can lead to cirrhosis; it is associated with others frequents diseases in Mexico such as type 2 diabetes and obesity. Unfortunately the diagnosis of NASH is not easy, since it must be confirmed by an hepatic biopsy and this requisite can conditionate a subnormal register. Until now, we don't have programs oriented to detect this disease; even though several high risk populations have been identified. **Methods:** We compared the results of LFT and hepatic US of ten patients with NASH and ten healthy volunteers. Both groups where matched; the sensibility (S), specificity (Sp) and predictive values (PV) of each test were established. Student t test was used in the statistic analysis. **Results:** The tests with the most notable difference were aminotransferases (AST, ALT), indirect billirubin (IB) and the US; with S of 100% to IB and US; Sp 100% to aminotransferases; PV+ 100% to ALT and AST, and 71% to US; and PV- 100% to IB and US. **Conclusions:** LFT and US are useful to detect NASH, the periodic testing of subjects with type 2 diabetes and overweight in risk of NASH is proposed as an effective tool of detection for the cases that require a subsequent study by a gastroenterologist.

Key words: NASH, diagnosis, liver function test and ultrasound.

ANTECEDENTES

La infiltración grasa del hígado tiene causas y formas de presentación clínica diversas; el alcohol es una de sus causas más frecuentes, pero existen otras no relacionadas con él, entre éstas destaca con mucho la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) porque sabemos que puede preceder a la cirrosis hepática (CH) y porque frecuentemente se asocia con otras enfermedades altamente prevalentes como son la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM).

La EHNA forma parte del espectro del llamado Hígado Graso No Alcohólico (HGNA), o NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) como se le conoce en Estados Unidos de América,¹ la esteatosis es el cambio inicial más relevante y el común denominador en las diferentes variables clínicas que integran el HGNA, en algunos pacientes la esteatosis permanecerá sin cambios indefinidamente, pero en otros puede evolucionar a EHNA y de ahí progresar a CH,² hasta en 40% de los casos,³ por lo que se considera a los pacientes con EHNA como un grupo de riesgo potencial para CH, sobre todo si son diabéticos.⁴

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de EHNA se reconoce al síndrome metabólico o síndrome X del cual tanto la obesidad como la DM tipo 2 son componentes importantes,^{5,6} ambas entidades clínicas son frecuentes en nuestro país, se sabe que la prevalencia en México para DM es de 8% en población general y puede llegar hasta 12.4% entre los 35 y los 64 años de edad; y para la obesidad es de 21.5%.⁷

Recientemente se demostró que el riesgo de daño hepatocelular crónico de tipo no alcohólico y de hepatocarcinoma se duplica entre la población diabética.⁸

En relación con la frecuencia de la EHNA en nuestro país, en el año 2000 se reportó una prevalencia de 10.3% en población abierta y hasta de 18.5% entre los pacientes diabéticos⁹ y en los Estados Unidos se ha informado una mayor susceptibilidad para esta enfermedad entre la población de origen hispano.¹⁰

Estas cifras ponen de manifiesto que tanto la EHNA como la CH derivada de ella son dos problemas de salud vigentes en nuestra población, que pueden ser complicaciones de enfermedades frecuentes y que por lo tanto debemos identificar los casos para implementar medidas preventivas oportunas.

El diagnóstico de EHNA se sospecha en la mayoría de los casos cuando de manera fortuita se obtienen PFH con una elevación discreta de aminotransferasas (< de 3 veces lo normal) o bien un US que muestre un patrón ecogénico "aumentado" en el parénquima hepático.

Los modernos estudios de imagen como tomografía y resonancia magnética tienen buena correlación con esteatosis,¹¹ sobre todo cuando ésta compromete más de 33% del parénquima hepático; sin embargo, con estos estudios no podemos distinguir esteatosis de esteatohepatitis como lo reveló el estudio de Saadeh,¹² no obstante, el US mostró una S de 100% y un VP+ de 62%, lo que lo convierte en uno de los métodos de escrutinio favoritos por su bajo costo y amplia disponibilidad; así, si combinamos los estudios de imagen con los de la función (PFH) muy probablemente podríamos detectar pacientes con EHNA aun en etapas muy incipientes.

Por otra parte, para establecer el diagnóstico definitivo de la EHNA se hace necesaria la biopsia hepática;¹³ sin embargo, el riesgo del procedimiento y la ausencia de síntomas en la mayoría de los pacientes impiden que ésta se lleve a cabo con regularidad, por ello debemos buscar métodos diagnósticos alternativos, menos cruentos y con buena sensibilidad y especificidad.

Dada la prevalencia considerable de DM2, sobrepeso y obesidad en nuestro país, suponemos que el porcentaje de pacientes en riesgo de desarrollar EHNA y CH es significativo y tanto las PFH como el US pueden ser los métodos que nos permitan detectar oportunamente en ellos, quienes deberán ser canalizados a un centro especializado para evaluar la biopsia hepática y eventualmente su inclusión en protocolos de tratamiento.

OBJETIVO

Determinar cuál es la utilidad de las PFH y el US en el diagnóstico de la EHNA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se integraron dos grupos, el primero con 10 pacientes con EHNA confirmada por biopsia hepática y el segundo con 10 voluntarios sin evidencia de la enfermedad, pero de características muy similares; todos con un consumo de alcohol menor de 20 g por semana. Para descartar alguna otra hepatopatía previo consentimiento informado se les realizaron a todos PFH, US hepático, triglicéridos, biometría hemática, química sanguínea, hierro sérico y panel de hepatitis viral.

Ambos grupos fueron "pareados" por número de integrantes, género, edad, índice de masa corporal (IMC), prevalencia y tipo de diabetes, así obtuvimos dos grupos muy similares (*Cuadro 1*) cuyas variables de estudio fueron los resultados de las PFH y el reporte de US hepático.

CUADRO 1

COMPARATIVO DE ALGUNAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS SUJETOS DE AMBOS GRUPOS, QUE MUESTRA SU SIMILITUD Y LOS HACE COMPARABLES

	AST	ALT	FA	BD	BI	CT	TRIGL.	US
P	0.003	0.0001	0.12	0.22	0.01	0.32	0.33	0.01
S	40%	80%	30%	60%	100%	10%	77%	100%
E	100%	100%	80%	50%	40%	66%	44%	60%
VP+	100%	100%	60%	54%	62%	25%	58%	71%
VP-	62%	83%	54%	55%	100%	40%	66%	100%

FA = fosfatasa alcalina, BD = bilirrubina directa, BI = bilirrubina indirecta, CT = colesterol total, TRIGL = triglicéridos, US = ultrasonido, p = valor de p, S = sensibilidad, E = especificidad, VP+ = valor predictivo positivo, VP- = valor predictivo negativo.

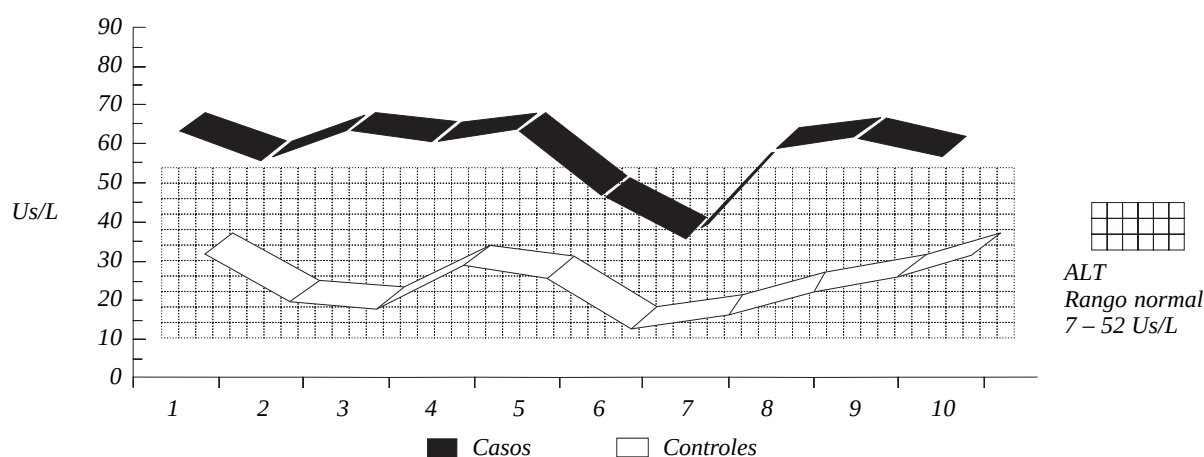


Figura 1. Se muestran los niveles predominantemente mayores de ALT en los pacientes con EHNA.

Para el diagnóstico histopatológico de EHNA se consideraron los siguientes criterios: esteatosis predominantemente macro vesicular, inflamación lobulillar, degeneración “globoide” de hepatocitos predominantemente en la zona 3 y cuerpos de Mallory con fibrosis perisinusoidal en grados variables.²

Los valores normales de aminotransferasas del laboratorio del hospital para AST fueron 13-39 Us/L y para ALT 7-52 Us/L y se consideró como elevación cualquier cifra superior a ellas.

En cuanto al US se determinó como hallazgos compatibles con EHNA cuando el radiólogo observó la *ecogenicidad del parénquima hepático aumentada*, que también se ha descrito como “hígado brillante”, lo que no es otra cosa que un aumento de ecos finos del parénquima hepático en forma difusa, con menor apariencia de la red vascular intrahepática,¹¹ cabe hacer notar que todos los pacientes fueron evaluados siempre por el mismo radiólogo para eliminar la variación interobservador.

Se determinó el IMC mediante la fórmula: $IMC = \text{kg/m}^2$, cuando el resultado fue mayor de 27 kg/m² se consideró como sobrepeso y si éste fue mayor de 30 entonces se catalogó como obesidad.

Análisis estadístico

Se compararon los resultados de las pruebas de laboratorio y el US de ambos grupos con la tabla de 2 X 2 para determinar los valores de sensibilidad (S), especificidad (E) y valores predictivos positivo (VP+) y negativo (VP-) de cada prueba; se utilizó la t de Student para determinar la significancia de las diferencias encontradas.

RESULTADOS

En cada grupo de 10 sujetos, nueve pertenecían al género femenino y uno al masculino; se incluyeron cinco diabéticos tipo 2 en cada grupo y el promedio de edad fue

de 52.8 años (margen de 32 a 65 años) para los casos y 53.8 años (margen 32 a 69 años) para los controles; el IMC fue de 26.1 (margen 22 a 31) y 28.4 (margen 25 a 34), respectivamente.

Del análisis comparativo destaca que ALT, AST y BI se encontraron discretamente elevadas en los casos; la ALT con una media de 55.5 ± 8.5 Us/L en los pacientes y 17.4 ± 6.6 en los controles; esta enzima se encontró elevada en ocho casos (80%) y en ninguno de los controles ($p = 0.0001$) como se muestra en la *figura 1*; la AST con promedios de 34.8 ± 15.6 Us/L para los casos y 17.5 ± 4.6 para los controles se encontró elevada en cuatro casos (40%) y en ningún control con una $p = 0.003$ (*Figura 2*); la BI estuvo elevada en tres casos (30%) con un promedio para este grupo de 0.68 ± 0.3 mg/100 mL y en ninguno de los controles cuyo promedio fue de 0.37 ± 0.2 mg/100 mL, con un valor de $p = 0.01$. De igual manera se observaron cambios en el US compatibles con EHNA en los 10 casos (100%) y en cuatro de los controles (40%) $p = 0.01$.

De todas las pruebas realizadas se observaron diferencias estadísticamente significativas en US, ALT, AST y BI, el resto de ellas aunque con diferencias no mostraron valor estadístico.

De acuerdo con las diferencias observadas se pudo determinar que las pruebas más sensibles son BI y US (100%); las más específicas ALT y AST (100%); el VP+ de ALT y AST fue de 100% y del US de 71%, en tanto que el VP- de BI y US fue 100% y de ALT de 83% (*Cuadro 2*).

De lo anterior se desprende que las pruebas más útiles para el diagnóstico inicial de EHNA son ALT, AST, US y BI y cuando combinamos los resultados del US y ALT que fueron las dos pruebas con mayores diferencias entre ambos grupos su utilidad fue mucho mayor

($p = 0.001$, $S = 80\%$, $E = 100\%$, $VP+ = 100\%$ y $VP- = 83\%$).

DISCUSIÓN

A la fecha se le presta poca atención al hallazgo de esteatosis hepática y aunque se ignora cuántos de estos casos pueden evolucionar a EHNA ya se mencionó que casi la mitad de ellos pueden llegar a CH,³ por eso es importante considerar a las poblaciones de riesgo para EHNA como son los diabéticos y los obesos y buscar en ellos intencionadamente la enfermedad en las etapas más tempranas, para limitar en la medida de lo posible su avance mediante un control efectivo de la glucemia y del sobrepeso. Existe gran dificultad para realizar la biopsia hepática en los posibles portadores de la EHNA, en nuestro centro apenas pudimos reunir una pequeña muestra de 10 pacientes, es por eso que consideramos que el uso de pruebas sencillas, accesibles y de bajo costo en población susceptible nos permitirá detectar aquellos casos sospechosos de la enfermedad que ameriten un estudio más a fondo y un manejo especializado. Recientemente se demostró que en los diabéticos, la elevación de aminotransferasas correlaciona bien con hepatopatía grasa no alcohólica¹⁴ subyacente, lo cual es congruente con nuestras observaciones.

De acuerdo con los resultados del presente trabajo, podemos afirmar que tanto las PFH como el US hepático permiten distinguir aquellos casos que tienen la función y la forma hepáticas alteradas como expresión de daño incipiente aun cuando clínicamente no muestren alteraciones y que pueden ser potenciales portadores de EHNA, lo cual sabemos ocurre hasta en uno de cada cinco diabéticos.⁸

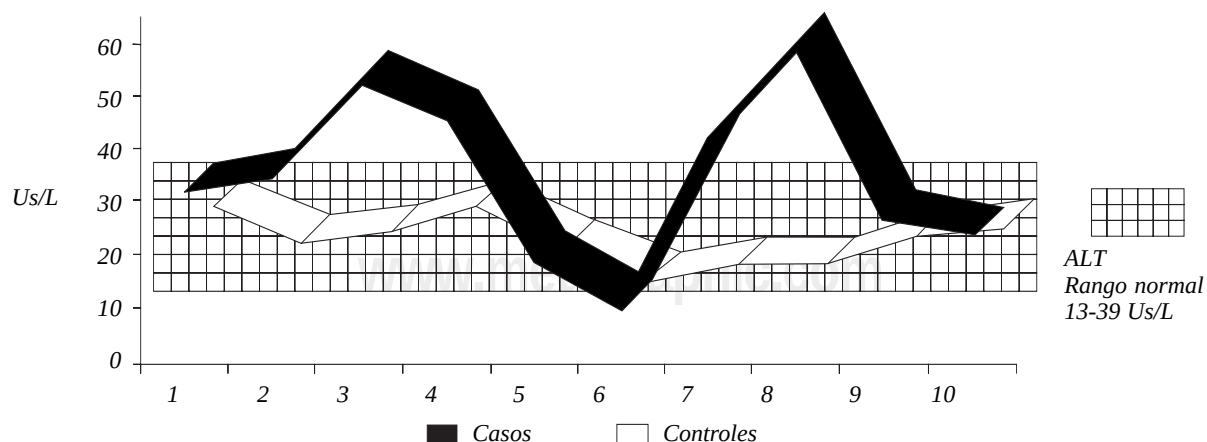


Figura 2. Se muestran los niveles predominantemente mayores de AST en los pacientes con EHNA.

CUADRO 2

ANÁLISIS DEL RESULTADO DE LAS PRUEBAS EN AMBOS GRUPOS, DONDE SE DESTACAN LAS MAYORES DIFERENCIAS EN ALT, AST, BI Y US

CASOS								CONTROLES							
SEXO	EDAD (años)	IMC	DM2	BD	BI	CT	TRGL	SEXO	EDAD (años)	IMC	DM2	BD	BI	CT	TRGL
F	32	26	No	0.3	0.4	172	166	F	32	27	No	0.4	0.1	177	304
F	50	30	No	0.5	1.4	131	167	F	53	33	No	0.1	0.4	200	172
F	65	29	No	0.2	0.5	163	290	F	65	30	No	0.3	0.8	211	138
F	49	30	No	0.6	0.5	181	243	F	49	32	No	0.6	0.2	313	164
M	46	29	No	1.2	0.5	180	350	M	53	26	No	0.1	0.8	250	93
F	58	25	Sí	0.2	0.3	169	145	F	59	29	Sí	0.5	0.1	154	113
F	63	21	Sí	0.1	0.5	142	144	F	61	25	Sí	0	0.3	220	521
F	64	23	Sí	0.2	0.6	131	188	F	69	24	Sí	0.3	0.3	298	381
F	55	23	Sí	0.8	1.1	241	281	F	51	28	Sí	0.2	0.5	185	202
F	46	23	Sí	0.2	1	219	255	F	46	27	Sí	0.2	0.2	201	741
9F/1M	52.8	26.3	5Sí/5No	0.4	0.6	172	222	9F/1M	53.8	28.5	5Sí/5No	0.2	0.3	220	282

IMC = índice de masa corporal, DM 2 = diabetes mellitus tipo 2, BD = bilirrubina directa, BI = bilirrubina indirecta, CT = colesterol total, TRGL = triglicéridos.

El US es capaz de revelar los cambios más precoces de la enfermedad, cuando solamente hay esteatosis y aún antes de que las PFH se alteren como reflejo de inflamación (esteatohepatitis).

Suponemos que ocurrió así en cuatro de los controles que tenían factores de riesgo para EHNA (dos con DM y tres obesos), en ellos se reportó el US con un patrón de ecogenicidad aumentada en el parénquima hepático, que sugiere esteatosis sin cambios en las aminotransferasas; sin embargo, en ningún caso tuvimos biopsia hepática para corroborar el daño incipiente.

La combinación del US y las PFH nos permite detectar aquellos pacientes con datos de EHNA y aunque no fue posible descartar plenamente la presencia de EHNA en el grupo control, tampoco tuvimos evidencia clínica, bioquímica ni ultrasonográfica que justificara éticamente la realización de una biopsia hepática en ellos.

De acuerdo con la historia natural de la EHNA, es de suponer que esta enfermedad está subdiagnosticada y poco o nada se hace hoy en día para evitar su progresión a cirrosis; es por eso que con el apoyo de estos resultados se propone implementar de manera rutinaria en todas las clínicas de control del diabético la realización de PFH y US hepático, cuando menos una vez al año, sobre todo en los pacientes con sobrepeso, para detectar con oportunidad los casos de pacientes con HGNA, pero de manera muy particular aquéllos que muestren datos de EHNA y que deberán ser canaliza-

dos a la consulta del gastroenterólogo para su estudio subsecuente.

REFERENCIAS

1. Dihel AM. Non Alcoholic Steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; 19(2): 221-9.
2. Brunt EM. Non Alcoholic Steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001; 21(1): 3.
3. Neuschwander-Tetri B. Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Cornerstone* 2001; 3(6): 47.
4. Younossi Z, Gramlich T, Matteoni Ch. Non-Alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(3): 262-5.
5. Angelico F, DelBen M, Conti R, et al. Insulin resistance but not reduced insulin secretion is associated to non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2003; 38 (Supl. 2): A3232.
6. Marchesini G, Bugianesi E, Farlani G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis and metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 38: 536.
7. Instituto Nacional de Salud Pública y Secretaría de Salud, México. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, año 2000. www.insp.mx/ensa2000.
8. El-Serag H. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126(2): 460-8.
9. Bernal-Reyes R, Sáenz-Labra A, Bernardo-Escudero R. Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), estudio comparativo con diabéticos. *Rev Gastroenterol Mex* 2000; 65(2): 58-62.
10. Hunt KK, Gaglio PJ, Arons RR. Ethnic differences in the prevalence of NASH in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: A-702.
11. Levenson H, Greensite F, Hoefs J, et al. Fatty infiltration of the liver. *AJR* 1991; 156: 307-11.
12. Saadeh S, Younossi Z, Remer E, et al. The utility of radiological imaging in non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.
13. Bacon B, Faravash MJ, Janney CG. Non Alcoholic Steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 1103-6.
14. Hanley A, Williams K, Festa A, et al. *Diabetes* 2004; 53: 2623.