

Prevalencia de hígado graso en pacientes con pancreatitis aguda

Morel-Cerda Eliana C., Velarde-Ruiz Velasco José A., Álvarez-López Francisco, García-Jiménez Edgar S., Rangel-Orozco María F., González-Álvarez Roberto, Flores-Mendoza José F., Zaragoza-Scherman Carmen F., Velarde-Chávez José A., Mora-Huerta José A., Lazcano-Becerra Monserrat, Briones-Govea David, Pelayo Vélez Cristian O., Ledesma-Vizcarra Fernanda M., Aldana-Ledesma Juan M.

Autor para correspondencia

Eliana Carolina Morel-Cerda, Departamento de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Hospital 278, Colonia El Retiro. Código postal 44280. Guadalajara, Jalisco.
Contacto al correo electrónico: elianac.morel@gmail.com

Palabras clave: falla orgánica, hígado graso, pancreatitis aguda, severidad, síndrome metabólico.
Keywords: acute pancreatitis, fatty liver, metabolic syndrome, organic failure, severity.



Prevalencia de hígado graso en pacientes con pancreatitis aguda

Morel-Cerda EC^a, Velarde-Ruiz Velasco JA^a, Álvarez-López F^a, García-Jiménez ES^a, Rangel-Orozco MF^a, González-Álvarez R^a, Flores-Mendoza JF^a, Zaragoza-Scherman CF^a, Velarde-Chávez JA^b, Mora-Huerta JA^c, Lazcano-Becerra M^a, Briones-Govea D^a, Pelayo-Vélez Co^d, Ledesma-Vizcarra FM^a, Aldana-Ledesma JM^a

Resumen

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es una condición inflamatoria del páncreas que puede causar complicaciones locales, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y falla orgánica (FO). La mayoría de los casos de PA tienen un curso leve, pero los que progresan a formas moderadamente severa y severa tienen mayor tasa de morbi-mortalidad. Anteriormente, se ha relacionado la presencia de síndrome metabólico (SMet) como factor predictor de severidad en pacientes con PA, pero muy pocos estudios han evaluado el hígado graso no alcohólico (HGNA) y su asociación con los desenlaces clínicos. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia de hígado graso en pacientes con PA. Además, como objetivos secundarios, determinar si existe asociación entre el hígado graso y la severidad de la PA.

Material y Métodos

Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados de enero 2017 a junio 2018, con diagnóstico de PA, cuyos datos clínicos, pruebas de laboratorio y hallazgos imagenológicos se recopilaron de sumarios de alta hospitalaria anteriores y de la base de datos de nuestra institución. Se evaluó la prevalencia de hígado graso mediante ultrasonido abdominal.

Resultados

Durante el periodo de estudio se tuvieron 199 pacientes con PA. 62.8% de estos, fueron mujeres; la media de edad de los individuos incluidos fue de 41 años. La principal etiología de la pancreatitis fue la biliar (70%). En 26% de los pacientes incluidos, se cumplieron criterios para SMet y 36.5% presentaron esteatosis hepática. El 11% de los pacientes con SMet tuvieron hígado graso. 14.6% tenían diagnóstico de diabetes mellitus, así como el 14% de hipertensión arterial; mientras que el 39% de la población tenía obesidad. De los pacientes con hígado graso un 25% presentó PA severa por APACHE II y un 7% FO persistente. El SRIS tanto transitorio como persistente se presentó con igual frecuencia en ambos grupos, así como la PA severa no se asoció con hígado graso. La mortalidad intrahospitalaria fue de 1.5%.

Discusión

La prevalencia de hígado graso en pacientes con PA es mayor en nuestra población que la reportada en la literatura, por lo que se necesitan más estudios para determinar factores de riesgo asociados. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de hígado graso, necrosis pancreática, ni tampoco severidad de la PA.

Palabras clave: *falla orgánica, hígado graso, pancreatitis aguda, severidad, síndrome metabólico.*

a. Departamento de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde."

b. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

c. Subdirección de Enseñanza e Investigación. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde."

d. Centro Universitario de la Costa. Universidad de Guadalajara.

Autor para correspondencia

Eliana Carolina Morel-Cerda, Departamento de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Hospital 278, Colonia El Retiro. Código postal 44280. Guadalajara, Jalisco.

Contacto al correo electrónico: elianac.morel@gmail.com

Prevalence of fatty liver in patients with acute pancreatitis

Abstract

Introduction.

Acute pancreatitis (AP) is an inflammatory condition of the pancreas that can cause local complications, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and organ failure (OF). Most cases of AP have a mild course, but those who progress to moderately severe and severe forms have a higher rate of morbidity and mortality. Previously, the presence of metabolic syndrome (MetS) has been related as a predictor of severity in patients with AP, but very few studies have evaluated nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its association with clinical outcomes. Our objective was to determine the prevalence of fatty liver in patients with AP. In addition, as secondary objectives, to determine if there is an association between fatty liver and the severity of AP.

Material and Methods.

All patients diagnosed with AP hospitalized from January 2017 to June 2018 were included. Their clinical data, laboratory tests and imaging findings were collected from previous hospital discharge summaries and from the database of our institution. The prevalence of fatty liver was evaluated by abdominal ultrasound.

Results.

During the period of study, there were 199 patients with PA. 62.8% of these were women; the average age of the individuals included was 41 years. The main etiology of pancreatitis was biliary (70%). In 26% of the included patients, criteria for MetS were met and 36.5% presented hepatic steatosis. 11% of patients with MetS had fatty liver. 14.6% had a diagnosis of diabetes mellitus, as well as 14% of arterial hypertension; while 39% of the population had obesity. Of the patients with fatty liver, 25% presented severe PA by APACHE II and 7% persistent FO. Transient and persistent SIRS presented with equal frequency in both groups, as severe BP was not associated with fatty liver. In-hospital mortality was 1.5%.

Discussion.

The prevalence of fatty liver in patients with AP is higher in our population than that reported in the literature, therefore more studies are needed to determine associated risk factors. There was no statistically significant difference between the presence of fatty liver, pancreatic necrosis, nor severity of AP.

Key Words: acute pancreatitis, fatty liver, metabolic syndrome, organic failure, severity.

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es una condición inflamatoria del páncreas que puede causar complicaciones locales, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y falla orgánica (FO), además de asociarse a una morbilidad sustancial y costos incrementados en los sistemas de salud a nivel mundial. La mayoría de los casos de PA tienen un curso leve, pero los que progresan a formas moderadamente severa y severa tienen mayor tasa de mortalidad. Predecir la severidad en pacientes que cursan con PA es de utilidad para identificar aquellos que tienen riesgo bajo o alto de desarrollar complicaciones y poder ofrecer una intervención oportuna. Existen múltiples sistemas de puntajes que combinan tanto parámetros clínicos como de laboratorios para establecer la probabilidad de una evolución severa de la enfermedad. Ejemplo de estos últimos se encuentran el APACHE-II (por sus siglas en inglés *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), criterios de Ranson, BISAP (por sus siglas en inglés *Bedside Index for the Severity in Acute Pancreatitis*), puntaje de Glasgow/Imrie modificado, y el más reciente de todos el PASS (por sus siglas en inglés (*Pancreatitis Activity Scoring System*)); además, de monomarcadores como son los niveles de

proteína C reactiva, el hematócrito, la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre. Parece ser que la combinación de éstos puntajes con los diferentes parámetros simples, ofrecen la mayor certeza en cuanto a predecir los desenlaces clínicos en pacientes con PA¹.

Por su lado, la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), es la enfermedad hepática más común en los países industrializados de Occidente, con una prevalencia mundial reportada del 6-35%². En México, la frecuencia reportada de EHGNA es de 17% en sujetos asintomáticos³. La incidencia de EHGNA ha ido en aumento en conjunto con la obesidad y el SMet. La presencia de SMet se asocia a mayor incidencia de PA severa en comparación con aquellos sin SMet (22.7% vs. 12.8%), además de incremento en el número de complicaciones locales y sistémicas⁴. Considerando que la esteatosis hepática es el componente hepático del síndrome metabólico, se hace necesario estudios que evalúen la relación entre ésta enfermedad y la evolución de la pancreatitis aguda.

Objetivos

Esta investigación tuvo como objetivo primario determinar la prevalencia de hígado graso en pacientes con pancreatitis

aguda. Además, como objetivos secundarios determinar si existe asociación entre el hígado graso y la severidad de la PA.

Material y métodos

Es un estudio descriptivo y transversal, en el cual se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años que estuvieron hospitalizados con diagnóstico de PA en el servicio de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” durante el periodo de enero del 2017 a junio 2018. Se excluyeron pacientes con otra causa coexistente identificada de enfermedad hepática crónica, pancreatitis crónica o neoplasia y se eliminaron los pacientes con expediente clínico incompleto. Se hizo el diagnóstico de PA de acuerdo a la revisión de Atlanta 2012 cuando el paciente cumplía con dos de los siguientes tres criterios: (1) síntomas como dolor epigástrico, consistente con la enfermedad (inicio agudo, severo, persistente, que se irradia a espalda); (2) amilasa o lipasa sérica mayor a tres veces el límite superior normal; o (3) imagen radiológica consistente con el diagnóstico, generalmente, utilizando tomografía computarizada contrastada (TC), imagen por resonancia magnética (MRI) o ultrasonido abdominal (US)⁵. Se tomaron del expediente clínico los datos demográficos (edad y sexo), peso, talla, circunferencia abdominal, consumo de alcohol, enfermedades crónicas degenerativas (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, SMet, etiología de la PA, SRIS, falla orgánica, APACHE II al ingreso, hallazgos en US, TC, índice de severidad tomográfico (IST) y grado de severidad de la PA. Esta última se clasificó en tres grupos de acuerdo a la revisión de Atlanta 2012: leve cuando existe ausencia de falla orgánica y de complicaciones locales y sistémicas (exacerbación de una enfermedad de base); moderadamente severa se caracteriza por la presencia de falla orgánica transitoria (duración <48 horas) o complicaciones locales o sistémicas; severa cuando hay falla orgánica persistente (duración >48 horas)⁵. Las complicaciones locales incluyeron: colección líquida aguda, colección necrótica aguda, pseudoquiste y necrosis pancreática organizada. Para evaluar la presencia de FO se consideran tres sistemas: respiratorio, cardiovascular y renal, considerándose FO como un puntaje de 2 ó más en uno de los tres sistemas evaluados utilizando el Puntaje de Marshall modificado⁵. El diagnóstico de hígado graso se realizó por US, el cual provee una evaluación cualitativa de la infiltración grasa hepática o esteatosis hepática (EH) teniendo en cuenta lo siguiente: a) EH grado 1/leve: aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático respecto a la ecogenicidad del riñón derecho sin atenuación de la vasculatura hepática b) EH grado 2/moderada: aumento en la ecogenicidad del parénquima hepático con borramiento de la vasculatura c) EH grado 3/severa: el hígado es lo suficientemente ecogénico como para borrar el diafragma y limita una evaluación profunda del parénquima hepático.

La recolección de los datos y el análisis estadístico se realizaron en el programa SPSS versión 22.0, arrojándose como resultado las tablas de contingencia necesarias para

responder los objetivos de la investigación. Se utilizó estadística descriptiva (media y desviación estándar), así como Ji cuadrado y prueba de T para el cruce de variables. Se consideró estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Durante el periodo de estudio ingresaron 199 pacientes con diagnóstico de PA de las cuales el 70% eran de etiología biliar, alcohólica 11% y por hipertrigliceridemia 5%. El 62.8% de sexo femenino, con una media de edad 41 años ± 17.7 . El 14.6% tenían antecedentes de diabetes mellitus, el 14.1% de hipertensión arterial y un 5% ambas. La media de índice de masa corporal (IMC) fue de $29 \pm 6 \text{ kg/m}^2$, un 39% de la población tenía sobrepeso y obesidad en igual porcentaje. De los 78 pacientes con obesidad, $n=55$ eran grado 1, $n=15$ grado 2 y $n=8$ grado 3. La media de circunferencia abdominal fue de $98 \pm 12 \text{ cm}$. El 26% de los pacientes cumplían criterios para SMet. Respecto al consumo de alcohol, hasta un 29% tenían un consumo medio de 32g/día. En cuanto al perfil de lípidos, la media de triglicéridos fue de 193 mg/dl (rango de 30-3843), media de colesterol de 158 mg/dl y de HDL 29 mg/dl. Las características clínicas y demográficas de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Al ingreso el 49% presentó SRIS, siendo transitorio en el 72% de los casos; y un 30% desarrolló falla orgánica, siendo persistente en el 54% de los casos y la falla pulmonar fue la más frecuente. El APACHE II promedio al ingreso fue de 6 puntos (rango de 0-28), APACHE II-O promedio de 7 puntos. Sólo 2 pacientes requirieron ingreso a terapia intensiva. La mortalidad intrahospitalaria fue de 1.5%.

De 186 pacientes con ultrasonido abdominal se reportó

Tabla 1. Características clínicas

	Total	Sin HG	Con HG
Edad (años)	41 \pm 17.7	40.46 \pm 18.14	40.85 \pm 16.1
Mujer	125 (63)	81 (69)	39 (57.4)
Dm2	29 (14.6)	12 (12.7)	10 (14.7)
HAS	28 (14)	14 (11.9)	12 (17.6)
Obesidad	78 (39)	40 (34.5)	33 (49)
SMet	51 (26)	27 (23)	21 (31)
IMC (kg/m ²)	29 \pm 6	28.4 \pm 6	30.12 \pm 5.6
Circunferencia abdominal (cm)	98 \pm 12.9	94.921 \pm 2.84	102.7 \pm 11.95
Etiología			
Biliar	139 (70)	95 (80.5)	41 (60)
Alcohol	21 (11)	7 (6)	11 (16)

Valores presentados en frecuencia (%) y media \pm DE.
Abreviaturas: DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensión arterial sistémica; SMet: síndrome metabólico; IMC: índice de masa corporal; HG: hígado graso.

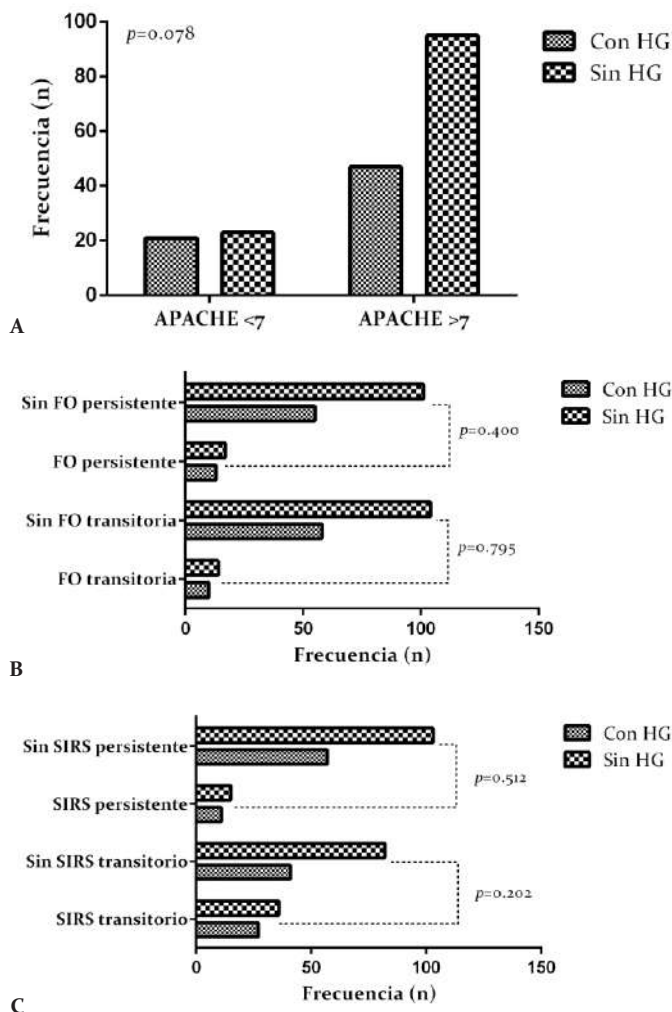


Figura 1. Severidad de PA en pacientes con HG
 Panel A: Puntaje de acuerdo con APACHE II en pacientes con y sin HG; Panel B: Presencia y persistencia de FO en pacientes con y sin HG; Panel C: Presencia y persistencia de SIRS en pacientes con y sin HG.
 Abreviaturas: PA, pancreatitis aguda; HG, hígado graso; FO, falla orgánica; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

esteatosis hepática en el 36.5%, siendo leve en 63% y moderada en 37%. Se realizó TC de abdomen contrastada en 58 pacientes encontrando necrosis pancreática y/o peripancreática en el 38% (59% con necrosis <30%, y 18% con necrosis >50%); con Balthazar E en el 40% de los estudios.

En relación a la severidad de la PA el 62% cursó como leve, 13% moderadamente severa y el 25% severa. De los pacientes con hígado graso un 25% presentó PA severa por APACHE II vs. un 51% en los que no tenían HGNA ($p=0.078$) (Figura 1A). En el grupo de hígado graso un 7% presentó falla orgánica persistente vs. un 9.1% en el grupo control ($p=0.40$) (Figura 1B). El SRIS persistente estuvo en el 5.9% de los pacientes con hígado graso vs. un 8.1% en el grupo control ($p=0.512$) (Figura 1C). El SMet se encontró en el 11% de los pacientes con HGNA vs. 14.5% en el grupo control ($p=0.22$). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de hígado graso y necrosis pancreática, ni tampoco con la etiología de la pancreatitis.

Discusión y conclusiones

La EHGNA es una condición benigna en la mayoría de los casos, pero existen grupos de alto riesgo como son los pacientes con obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y SMet, los cuales progresan más rápido a fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma. Se ha reportado un incremento del riesgo a mayor edad y en el sexo masculino⁶. En el presente estudio se encontró que el 36.5% de los pacientes con PA tenían hígado graso por US abdominal, porcentaje que resulta más elevado a lo reportado en la literatura mundial donde la prevalencia es de 25.2%; además, se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino y en pacientes menores de 50%. A pesar de ser controversial, el sexo masculino se ha considerado un factor de riesgo para EHGNA y su prevalencia es dos veces mayor en este grupo; también se ha visto que la prevalencia de EHGNA incrementa con la edad, contrario a lo observado en este estudio^{6,7}.

En un estudio retrospectivo, evaluaron a 2671 pacientes con diagnóstico de PA y analizaron la relación entre hígado graso y los desenlaces clínicos. Reportaron que los pacientes con hígado graso tenían una mayor incidencia de complicaciones locales y sistémicas (22% y 40.4%) que los pacientes sin hígado graso (10.8% y 16%), además mayor incidencia de SRIS (38% vs. 17.8%). En cuanto a la clasificación clínica, los de hígado graso desarrollaron con mayor frecuencia PA moderadamente severa y severa (30.4% y 15.8%) que los pacientes sin hígado graso (17.8% y 6.66%), con un OR para pancreatitis severa de 2.63⁸. Sin embargo, en nuestro estudio no se observó que los pacientes con hígado graso desarrollaran con mayor frecuencia complicaciones locales comparado con los que no tenían hígado graso, incluso, en estos últimos fue más frecuente la formación de colecciones necróticas agudas (9% vs. 30%). El SRIS tanto transitorio como persistente se presentó con igual frecuencia en ambos grupos, así como la PA severa no se asoció con hígado graso (11% vs. 13%).

Por otro lado, también se ha relacionado el hígado graso en PA con un mayor puntaje de APACHE II al ingreso y mayor Índice de Severidad Tomográfico (IST). En esta cohorte, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el hígado graso y un APACHE II > 7 puntos al ingreso ($p=0.07$), ni tampoco con el IST ($p=0.79$), pero cabe destacar que sólo al 25% de los pacientes se les realizó TC de abdomen contrastada, la cual se indicaba en casos de duda diagnóstica, falla orgánica persistente y/o sospecha de complicaciones locales (persistencia o recurrencia del dolor abdominal, desarrollo de signos clínicos de sepsis). Contrario a esto, en un estudio retrospectivo en el cual evaluaron 198 casos de pacientes con PA e hígado graso, sí encontraron mayor puntuación de APACHE II en los de hígado graso comparados con los que no tenían esta patología (8.4 ± 4.1 vs. 7.2 ± 4 , $p=0.0002$), y mayor puntaje en el IST (2.9 ± 2.9 vs. 1.1 ± 2 , $p<0.0001$)⁹.

Teniendo en cuenta que el HGNA es considerado el componente hepático del SMet, este también se ha asociado con PA severa y mayor tasa de mortalidad, así lo demostró el estudio de Mikolasevic *et al*¹⁰, en el cual reportaron que los pacientes con SMet tuvieron una mayor incidencia de PA

moderadamente severa (38.2% vs. 28.5%) y severa (22.7% vs. 12.8%) en comparación con los que no tenían SMet. En nuestro estudio se analizó si los pacientes con DM2 y HAS presentaban PA severa y necrosis con mayor frecuencia. Se observó una tendencia contraria, es decir, los pacientes sin estas comorbilidades, presentaron con mayor frecuencia necrosis y PA severa, sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa. El 11% de los pacientes con SMet tenían hígado graso.

La tasa de mortalidad y la frecuencia de ingresos a terapia intensiva fue muy baja, por lo que no permitió establecer asociación entre estos desenlaces, aunque existen estudios que sí han demostrado mayor tasa de mortalidad en los

pacientes con EHGNA comparados con los que no la presentan^{8,9}. Con los resultados de este estudio podemos concluir que la presencia de hígado graso en pacientes con PA es mayor en nuestra población y se necesitarían más estudios para determinar factores de riesgo asociados. El hígado graso no tuvo una asociación estadísticamente significativa con PA severa, complicaciones locales o SRIS. Debido a que la incidencia de EHGNA ha ido en constante aumento, y esta se ha asociado a patologías gastrointestinales tanto benignas como malignas, se deben seguir realizando estudios que permitan conocer nuestra población e identificar marcadores tempranos de la enfermedad para poder impactar con medidas terapéuticas el pronóstico de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

- Buxbaum J, Quezada M, Chong B, Gupta N, Yu CY, Lane C, *et al.* The Pancreatitis Activity Scoring System predicts clinical outcomes in acute pancreatitis: findings from a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2018;113:755-764.
- Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International* 2017;37:81-84.
- Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chávez-Tapia N, Ostos ME, Esquivel MU, *et al.* Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71: 453-459.
- Mikolasevic I, Milic S, Orlic L, Poropat G, Jakopcic I, Franjic N, *et al.* Metabolic syndrome and acute pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2016;32:79-83.
- Banks P, Bollen T, Dervenis C, Gooszen H, Johnson C, Sarr M, *et al.* Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by International consensus. *Gut* 2013;62:102-111.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine J, Charlton M, Cusi K, Rinella M, *et al.* The diagnosis and management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328-357.
- Frith J, Day CP, Henderson E, Burt A, Newton J. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 2009;55(6):607-613.
- Xu C, Qiao Z, Lu Y, Zhang D, Jia Z, Zhuang X, *et al.* Influence of fatty liver on the severity and clinical outcome in acute pancreatitis. *PLoS One* 2015;10:e0142278.
- Mikolasevic I, Orlic L, Poropat G, Jakopcic I, Stimac D, Klanac A, *et al.* Nonalcoholic fatty liver and the severity of acute pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2017;38:73-78.