











## Servicios

-  [Servicios personalizados](#)
-  [Artículo en XML](#)
-  [Referencias del artículo](#)
-  [Como citar este artículo](#)
-  [Citado por SciELO](#)
-  [Citado por Google](#)
-  [Similares en SciELO](#)
-  [Similares en Google](#)
-  [Traducción automática](#)
-  [Enviar artículo por email](#)

## Revista médica de Chile

*versión impresa* ISSN 0034-9887

Rev. méd. Chile v.130 n.7 Santiago jul. 2002

Rev Méd Chile 2002; 130: 731-736

**Obesidad: factor de riesgo para  
esteatohepatitis y fibrosis hepática**

Jaime Poniachik T<sup>1</sup>, Carla Mancilla A<sup>1</sup>, Jorge Contreras B<sup>1</sup>,

Attila Csendes J<sup>2</sup>, Gladys Smok S<sup>3</sup>, Gabriel Cavada CH<sup>4</sup>,  
Jorge Rojas C<sup>2</sup>, Danny Oksenberg R<sup>1</sup>, Patricio Burdiles P<sup>2</sup>,  
Fernando Maluenda G<sup>2</sup> y Juan Carlos Díaz J<sup>2</sup>.

*Obesity as a risk factor for  
steatohepatitis and hepatic fibrosis*

**Background:** Nonalcoholic fatty liver (NAFL) has been recognized as a cause of chronic liver disease. Its main risk factor is obesity. **Aim:** To describe the clinical and liver pathological findings in a group of patients who underwent surgery as obesity treatment. **Patients and Methods:** Sixty eight patients with severe or morbid obesity were subjected to surgery as obesity treatment. Each patient was evaluated with a complete clinical and laboratory medical assessment. A wedge of liver was excised during surgery. Liver biopsies were analyzed without knowledge of clinical and laboratory findings. The presence of steatosis, inflammation (portal or lobular), fibrosis and cirrhosis were recorded in the pathological analysis. Age and body mass index (BMI) were correlated with pathological data. Significance was set at a  $p$  value of less than 0.05. **Results:** Ninety one percent of patients had steatosis, 45% inflammation and 47% fibrosis. One patient had cirrhosis (1,4%). There was a statistically significant association between BMI and moderate or severe steatosis ( $p < 0.03$ ). There was also an association between BMI and portal ( $p=0.017$ ) and lobular inflammation ( $p=0.034$ ). A BMI over 40 kg/m<sup>2</sup> (morbid obesity) was significantly associated with the presence of fibrosis ( $p=0.032$ ). Moreover, the presence of moderate or severe steatosis was a risk factor for the development of hepatic fibrosis ( $p=0.026$ ). **Conclusions:** Obesity is a major and independent risk factor for steatohepatitis and fibrosis. The degree of steatosis in the liver biopsy, is a risk factor for the development of fibrosis (Rev Méd Chile 2002; 130: 731-6).

**(Key Words:** Fibrosis, Liver cirrhosis; Obesity, morbid; Steatohepatitis).

Recibido el 4 de septiembre, 2001. Aceptado en versión corregida el 23 de mayo, 2002.

Trabajo financiado parcialmente por proyecto Fondecyt # 1011057 y

Proyecto Facultad de Medicina # 172.

<sup>1</sup> Centro de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>3</sup> Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>4</sup> Departamento de Bioestadística, Facultad de Medicina (Campus Norte), Universidad de Chile.

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una entidad cuya importancia ha sido reconocida recientemente como causa frecuente e importante de elevación de aminotransferasas y de daño hepático crónico<sup>1,2</sup>.

Clínicamente suele cursar en forma asintomática. Las pruebas hepáticas pueden ser normales o mostrar discreta elevación de aminotransferasas a predominio de la alanino aminotransferasa<sup>1,2</sup>.

Histológicamente se caracteriza por la presencia de infiltración grasa macrovacuolar que puede asociarse a grados variables de inflamación lobulillar con o sin fibrosis. Eventualmente puede desarrollarse una cirrosis hepática.

No se conocen los mecanismos etiopatogénicos del HGNA, pero existen factores asociados tales como obesidad, sobrepeso, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia, fármacos y otros<sup>3</sup>. Entre ellos la obesidad y el sobrepeso se consideran los factores más importantes, presentes entre 69 y 100% de los casos<sup>4</sup>.

Por otro lado, la obesidad es una compleja enfermedad metabólica crónica que en Chile al igual que en otros países ha aumentado en forma alarmante. En efecto, ya en 1992 la prevalencia era 20,5% en hombres y 39,9% en mujeres<sup>5</sup>. La graduación de la obesidad se define por el índice de masa corporal (IMC), es severa si el IMC está entre 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> y mórbida si es igual o superior a 40 kg/m<sup>2</sup>.

Los pacientes obesos están en riesgo de presentar numerosas complicaciones tales como hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, diabetes, apnea del sueño, artrosis, entre otras. Una menos conocida es el HGNA, que puede incluso evolucionar hacia la cirrosis hepática.

Destacando el HGNA como complicación grave y frecuente de la obesidad nos propusimos describir los hallazgos clínicos, de laboratorio e histológicos hepáticos de una serie de pacientes con obesidad sometidos a cirugía bariátrica (cirugía de reducción gástrica para el tratamiento de la obesidad).

## MATERIAL Y MÉTODO

*Pacientes.* Entre marzo de 1992 y octubre de 2000 se realizaron en el Departamento de Cirugía del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, 81 cirugías de gastroplastia horizontal o gastrectomía con anastomosis en Y de Roux como tratamiento de la obesidad. En 68 pacientes se obtuvo una biopsia hepática, siendo éste nuestro grupo de estudio.

*Método.* Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Luego del consentimiento informado los pacientes ingresaron a un protocolo donde se registraron antecedentes clínicos como: edad, sexo, peso, talla, IMC, ingesta de alcohol, uso de fármacos hepatotóxicos y patologías asociadas. Además se analizaron exámenes de laboratorio (pruebas hepáticas, protrombina, albuminemia, perfil lipídico) y estudio de HBs Ag, anti VHC, anticuerpos antinucleares, antimitocondriales,

antimúsculo liso, ferritina y cuantificación de inmunoglobulinas. Los pacientes fueron sometidos a gastroplastia horizontal o gastrectomía con anastomosis en Y de Roux. Se excluyeron aquellos pacientes que ingerían más de 40 g de alcohol a la semana o eran portadores de otra causa de enfermedad hepática.

Durante la cirugía se realizó una biopsia hepática del borde anterior del hígado. La muestra fue fijada en formalina al 10%. La biopsia fue estudiada con tinciones de hematoxilina-eosina, Van Gieson y azul de Prusia. Todas las biopsias fueron analizadas, sin conocimiento de los datos clínicos y de laboratorio, por el mismo patólogo (GS). Los hallazgos histológicos (esteatosis, inflamación y fibrosis) fueron graduados según severidad. Para la esteatosis hepática se consideró: ausente cuando la infiltración grasa fue menor al 5% de los hepatocitos, leve menor al 25%, moderada entre 25-50% y severa mayor a 50%. Para la inflamación se consideró la presencia o ausencia de inflamación portal y/o lobulillar. En el caso de la fibrosis se consideró la ausencia de ésta o su presencia en cualquiera de sus localizaciones (perivenular, pericelular, portal o en puente) y la presencia de cirrosis.

*Estadística.* Las variables edad e índice de masa corporal fueron asociadas con las variables histológicas (esteatosis, inflamación y fibrosis) usando regresión logística multinomial, con el fin de detectar potenciales factores de riesgo. Las asociaciones se consideraron significativas con valores de  $p < 0,05$ . En el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 6.0.

## RESULTADOS

De los 68 pacientes, 58 (85,3%) eran mujeres y 10 (14,7%) hombres. La edad promedio fue  $38,9 \pm 12$  años (rango 13-59 años).

El peso promedio fue  $117,5 \pm 24,6$  kg (rango 75-180 kg). La talla promedio fue  $1,64 \pm 0,078$  m (rango 1,45-1,82 m). El IMC promedio fue  $43,7 \pm 8,4$  kg/m<sup>2</sup> (rango 31,2-72,4 kg/m<sup>2</sup>) ([Tabla 1](#)). Si bien se excluyeron pacientes que ingerían más de 40 g de alcohol en la semana, hay que destacar que en el 100% de nuestros pacientes la ingesta alcohólica era prácticamente nula.

Tabla 1. Características clínicas del grupo estudiado

Edad $\bar{x}$	38,9±12 años
Sexo	Masculino 10 (14,7%) Femenino 58 (85,3%)
Peso $\bar{x}$	117,5±24,6 kilos
Talla $\bar{x}$	1,64±0,078 mt
IMC $\bar{x}$	43,7,64±8,4 kg/mt <sup>2</sup>
SGOT	23%*
SGPT	17%*
FA	13%*
GGT	5%*
Colesterol	40%*
Triglicéridos	43%*

\* % de casos sobre el valor normal.

*Patologías asociadas.* Reflujo gastroesofágico 38%, colestiasis 27%, hipertensión arterial 23%. Sólo 4 pacientes (5,8%) eran diabéticos.

*Pruebas hepáticas.* La aminotransferasa oxaloacética se encontró elevada en 10 de 43 pacientes (23%), elevación promedio de 1,3 veces (rango 14-72; valor normal 17-59 UI/L). La aminotransferasa pirúvica se encontró elevada en 6 de 34 pacientes (17%), en un promedio de 1,6 veces (rango 18-131; valor normal 21-72 UI/L). Las fosfatasa alcalinas se encontraron elevadas en 6 de 43 pacientes (13%) (rango 20-283; valor normal 38-126 UI/L) y la gama glutamil transpeptidasa en 2 de 34 pacientes (5%) (rango 11-176; valor normal 8-78 UI/L), ambas en rango no superior a 2 veces.

La albúmina fue menor a 3,5 g/dL en 3 de 31 pacientes (9%).

*Lípidos en sangre.* Colesterol mayor a 200 mg/dl en 18 de 44 pacientes (40%) (rango 87-307 mg/dL) y triglicéridos mayores a 150 mg/dL en 17 de 39 pacientes (43%) (rango 49-440 mg/dL) (Tabla 1).

Hallazgos histológicos. Histología hepática normal sólo en 6 pacientes (8,8%). Esteatosis en 62 pacientes (91,2%), siendo ésta leve en 28 pacientes (41,2%), moderada en 10 (14,7%) y severa en 24 (35,3%). Se encontró algún grado de inflamación en 31 pacientes (45,5%), de los cuales 27 (39,8%) presentaban inflamación lobulillar, 19 (28%) inflamación portal, y 15 (22%) en ambas localizaciones.

En 32 pacientes (47,1%) había fibrosis en cualquiera de sus localizaciones: pericelular, perivenular y portal. Un paciente presentó fibrosis en puente y otro cirrosis (1,4%). ([Tabla 2](#)).

Tabla 2. Alteraciones histológicas en 68 pacientes

	n	%
Normal	6	8,8
Esteatosis	62	91,2
Inflamación lobulillar	27	39,8
Inflamación portal	19	28
Fibrosis	32	47,1
Cirrosis	1	1,4

Al asociar el grado de esteatosis con el IMC, se encontró que la razón de disparidad (RD= *Odds Ratio*) para esteatosis moderada fue de 1,18 (p=0,028) y para la severa 1,17 (p=0,018) que fueron significativas, no así para la esteatosis leve ([Tabla 3](#)). No se encontró asociación significativa con la edad para los distintos grados de esteatosis.

Tabla 3. Asociación entre IMC y riesgo de esteatosis e inflamación portal y/o lobulillar

	n	IMC Promedio (kg/mt <sup>2</sup> )	P value	RD*
Esteatosis				
No	6	37,28		
Leve	28	41,86	0,215	1,09
Moderada	10	46,75	0,028*	1,18
Severa	24	46,30	0,018*	1,17
Inflamación				
No	37	41,0		
Sí	31	46,9	0,008*	1,1

• Razón de disparidad (*Odds Ratio*).

\* p<0,05.

Se encontró asociación significativa entre IMC e inflamación portal (p=0,017) con una RD de 1,1. También el IMC aparece como factor de riesgo significativo para inflamación lobulillar (p=0,034) con RD también de 1,1. Esta asociación es aún más fuerte si se toma el subgrupo de obesos mórbidos (p=0,023; RD de 3,8).

Al tomar a todos los enfermos con inflamación en la histología y relacionarlos con el IMC se encontró una asociación significativa (p=0,008; RD de 1,1) ([Tabla 3](#)). No se encontró asociación significativa entre edad e

inflamación.

En relación a la fibrosis, no se encontró asociación entre la presencia de fibrosis y el IMC del grupo general. Sin embargo, al tomar el subgrupo de pacientes obesos mórbidos (IMC >40), se encontró una fuerte asociación, con una RD de 3,2;  $p=0,032$  ([Tabla 4](#)).

Tabla 4. Asociación entre obesidad mórbida (IMC >40) y riesgo de fibrosis hepática

Fibrosis hepática	n	IMC (kg/mts <sup>2</sup> )	p	RD*
No	36	42,7±7,6		
Sí (IMC <40)	25	48,04±7,4	0,032*	3,2

\* Razón de disparidad (*Odds Ratio*).

\*  $p < 0,05$ .

Al asociar el grado de esteatosis con la presencia de fibrosis encontramos significativamente más fibrosis en el grupo con esteatosis moderada o severa respecto al grupo sin esteatosis o con esteatosis leve ( $p=0,026$ ).

No se encontró asociación entre edad y fibrosis. La diabetes no fue un factor de riesgo para la fibrosis, probablemente por el escaso número de pacientes con esta patología.

No se encontró asociación entre la severidad de los hallazgos histológicos y las alteraciones en pruebas hepáticas o perfil lipídico.

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados confirman que la obesidad es un factor de riesgo para la enfermedad hepática. El HGNA es una entidad anatomoclínica aparentemente benigna que incluye un amplio grupo de pacientes.

Inicialmente la histología puede mostrar sólo infiltración grasa, sin embargo al progresar pueden encontrarse grados variables de inflamación y fibrosis e incluso cirrosis<sup>1,2</sup>.

En nuestra serie, 91,2% de los pacientes tenía esteatosis, 45,5% inflamación y 47% fibrosis. Encontramos un paciente con cirrosis (1,4%), prevalencia algo menor que en otras series (7-16%)<sup>3</sup>. Lo anterior hace plantear que existiría un gran número de pacientes con esteatosis siendo sólo algunos de ellos los que progresan a un daño hepático más avanzado. Son motivo de intensos estudios los mecanismos que estarían involucrados en la progresión de esta condición. Por otro lado, entre los pacientes con obesidad severa o mórbida, sólo un

pequeño porcentaje tiene histología normal (8,8% en nuestro estudio).

En nuestra serie encontramos una correlación significativa entre el IMC y los grados moderados y severos de esteatosis, así como con la presencia de inflamación. La asociación entre IMC y fibrosis también alcanzó significación en el grupo de obesos mórbidos. Estos resultados sugieren fuertemente que la severidad de la obesidad, expresada en el IMC, se correlaciona con la severidad de la enfermedad hepática.

Otros estudios han correlacionado el tiempo de evolución de la obesidad (edad) con el grado de compromiso hepático y evolución a cirrosis, punto que no se pudo demostrar en este trabajo<sup>6</sup>.

Otro hallazgo importante, pero descrito previamente es que las alteraciones de las pruebas hepáticas en este grupo de pacientes son poco frecuentes y representan mínimas elevaciones<sup>7</sup>. En nuestro estudio, 23% de los pacientes presentaban alteraciones de las aminotransferasas las que no se relacionaron con la severidad de la histología.

El diagnóstico de certeza del HGNA es histológico. Esta entidad incluye pacientes desde la esteatosis pura hasta la cirrosis hepática. Las pruebas hepáticas no necesariamente deben estar elevadas. Sin embargo, en la práctica diaria con los conocimientos actuales, no creemos que se justifique el estudio histológico a pacientes con pruebas hepáticas normales. Nuestro grupo de pacientes representa una selección especial, ya que son sometidos a una intervención quirúrgica con posibilidad de estudio histológico, sin depender de las alteraciones de los exámenes de laboratorio.

La esteatosis hepática ha sido considerada por años como una condición benigna, con poco riesgo de progresión<sup>8,9</sup>. Sin embargo, estudios recientes ya la han validado como un factor de progresión a cirrosis<sup>10</sup>. En nuestro trabajo demostramos que el grado de esteatosis es un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis. En la enfermedad hepática alcohólica (EHA) el grado de esteatosis en ausencia de hepatitis y cirrosis se ha correlacionado con la activación de las células estrelladas del hígado, encargadas de la síntesis de matriz extracelular<sup>11,12</sup>.

Los mecanismos que pueden participar en la acumulación de grasa en el tejido hepático ocurren a varios niveles en el metabolismo lipídico. Se ha postulado que puede existir un aumento del aporte de ácidos grasos desde la grasa periférica, favorecidos por la lipólisis a este nivel, disminución de la lipólisis hepática, aumento de la síntesis de triglicéridos hepáticos y alteraciones en la secreción de VLDL por el hepatocito<sup>13,14</sup>.

Estas mismas alteraciones se pueden encontrar en presencia de resistencia insulínica, condición frecuente en pacientes obesos<sup>15,16</sup>.



Como se mencionó previamente, los mecanismos etiopatogénicos del HGNA y la EHA son aún desconocidos. Sin embargo, dada la asociación entre daño hepático alcohólico y obesidad y la gran semejanza clínica e histológica entre el HGNA y la EHA es posible plantear mecanismos comunes<sup>17</sup>. Una vía común podría ser el aumento del estrés oxidativo y la lipoperoxidación, a través de la inducción del citocromo CYP 2E1, hipótesis que se sustenta en evidencias experimentales en animales y humanos. Se ha planteado que la generación de radicales libres es capaz de inducir estrés oxidativo y gatillar la progresión a un mayor daño histológico<sup>14,18</sup>.

El HGNA asociado a obesidad se comporta como un modelo casi experimental que nos permite observar las diferentes etapas evolutivas de la enfermedad, lo que esperamos nos ayude a entender los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

#### REFERENCIAS

1. KUMAR KS, MALET PF. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 733-9. [ [Links](#) ]
2. MATTEONI C, YOUNOSSI ZM, MC COLLOUGH A. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1414-9. [ [Links](#) ]
3. DIEHL AM. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Sem Liver Disease* 1999; 19: 221-9. [ [Links](#) ]
4. SHETH SG, GORDON FD, CHOPRA S. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-45. [ [Links](#) ]
5. VIO F, ALBALA C. Obesidad en Chile: una mirada epidemiológica. En: Albala C, Kain J, Burrows R, Díaz E. *Obesidad: un desafío pendiente*. Santiago: Editorial Universitaria, 2000; 31-43. [ [Links](#) ]
6. ANGULO P, KEACH JC, BATTS KP, LINDOR KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62. [ [Links](#) ]
7. GARCÍA-MONZÓN C, MARTÍN-PÉREZ E, LO IACONO O, FERNÁNDEZ-BERMEJO M, MAJANO PL, APOLINARIO A ET AL. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000; 33: 716-24. [ [Links](#) ]
8. BELLENTANI S, SACCOCCIO G, MASUTTI F, CROCÈ L, BRANDI G, SASSO F ET AL. Prevalence of and Risk Factors for Hepatic Steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-7. [ [Links](#) ]
9. BRAILLON A, CAPRON JP, HERVÉ MA, DEGOTT C, QUENUM C. Liver in obesity. *Gut* 1985; 26: 133-9. [ [Links](#) ]

10. TELI M, OLIVER FW, BURT AD. A natural history of nonalcoholic fatty liver: A follow-up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-9. [ [Links](#) ]
11. DAY CP, JAMES OFW. Hepatic Steatosis: Innocent Bystander or Guilty Party? *Hepatology* 1998; 27: 1463-6. [ [Links](#) ]
12. REEVES HL, BURT AD, WOOD S, DAY CP. Hepatic stellate cell activation occurs in the absence of hepatitis in alcoholic liver disease and correlates with the severity of steatosis. *J Hepatol* 1996; 25: 677-83. [ [Links](#) ]
13. NEUSCHWANDER-TETRI BA. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 1998; 2: 149-73. [ [Links](#) ]
14. JAMES OFW, DAY CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998; 29: 495-501. [ [Links](#) ]
15. MARCEAU P, BIRON S, HOULD FS, MARCEAU S, SIMARD S, THUNG SN ET AL. Liver Pathology and the Metabolic Syndrome X in Severe Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513-7. [ [Links](#) ]
16. DIXON JB, BHATHAL PS, O'BRIEN PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100. [ [Links](#) ]
17. WALSH K, ALEXANDER G. Alcoholic liver disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 280-6. [ [Links](#) ]
18. DAY CP, JAMES OFW. Steatohepatitis: A Tale of Two "Hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5. [ [Links](#) ]

*Correspondencia a:* Dr. Jaime Poniachik T. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont 999. Fax: 6788349. E mail: [jponiach@ns.hospital.uchile.cl](mailto:jponiach@ns.hospital.uchile.cl)

© 2009



Bernarda Morín 488, Providencia,  
Casilla 168, Correo 55  
Santiago - 9 - Chile  
Teléfono: 56-2-7535520

Fono/Fax:56-2-7535524