

ARTÍCULO ORIGINAL

Enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica en afecciones vasculares y oncológicas

Non alcoholic fatty liver disease in vascular and oncological diseases

Carmen Brito Portuondo^I, Julio Cesar Hernandez Perera^{II}, Irma Fernandez^{III}, Belsis Diaz Rondon^{IV}, Carlos Alfonso Sabatier^V

I Especialista de I Grado en Medicina Interna. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

II Especialista de II Grado en Medicina Interna, Doctor en Ciencias Médicas. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

III Especialista de II Grado en Bioestadística. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

IV Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Doctora en Ciencias Médicas. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

V Especialista I Grado en Anatomía Patológica. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por depósito de grasa no alcohólica (EHDGNA) es una de las hepatopatías más frecuentes a nivel mundial a la que se le ha visto en los últimos tiempos como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades vasculares y oncológicas. **Métodos:** Se realizó una investigación prospectiva y transversal durante el período de diciembre del

2011 hasta agosto del 2013 en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), que incluyó estudio de 102 necropsias en aras de relacionar las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y oncológicas, con la EHDGNA. **Resultados:** En el presente estudio solo el 11.76% (12 pacientes) presentó esteatosis hepática, la afección hepática fue más frecuente en el sexo masculino. **Conclusiones:** A partir de la sexta década de la vida y entre las enfermedades oncológicas, las hematológicas fueron las más frecuentes. **Palabras clave:** enfermedades del hígado, hígado graso, esteatosis, esteatohepatitis, cáncer, enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica.

ABSTRACT

Introduction: Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the liver diseases more frequent in the world. It is considered as a risk factor for the development of vascular and oncological diseases. **Methods:** A prospective and transversal research was carried out between December, 2011 and August, 2013 at CIMEQ; it included the study of 102 necropsies to relate vascular and oncological diseases with non alcoholic fatty liver disease. **Results:** In this study, 11.76% (12 patients) presented liver steatosis. The liver condition was more frequent in men. **Conclusion:** From the sixth decade of life on and between oncological diseases, hematological diseases were the most frequent of all. **Key words:** liver disease, fatty liver, steatosis, steatohepatitis, cancer, non alcoholic fatty liver disease.

INTRODUCCIÓN

El término de esteatohepatitis no alcohólica se describió por primera vez en 1980 por Ludwig para definir una enfermedad caracterizada por cambios histológicos similares a los observados en la hepatitis alcohólica, pero en pacientes que toman cantidades insignificantes, o no consumen, bebidas alcohólicas^(1,2).

Actualmente este término queda englobado dentro de una entidad más amplia: la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EHDGNA), en alusión a la esteatosis hepática que compromete a más del 5 al 10 % del peso total del hígado, cuando no está relacionada con el consumo excesivo de bebidas alcohólicas (mujeres \leq 20 g/d y hombres \leq 30 g/d)⁽³⁾.

El término acuñado EHDGNA, comprende un espectro de trastornos hepáticos que abarcan desde la esteatosis hepática simple (depósito de grasa en el hepatocito sin inflamación concomitante o fibrosis y con un pronóstico favorable) hasta la esteatohepatitis. Desde el punto de vista histopatológico en esta última fase, a diferencia de la esteatosis simple, sí hay presencia de un perfil necroinflamatorio con daño hepatocitario como balonamiento de los hepatocitos y necroapoptosis, con o sin fibrosis. De progresar esta fase, se llega a la cirrosis hepática y pueden aparecer, además, carcinoma hepatocelular⁽³⁻⁵⁾.

La biopsia hepática es la «prueba de oro» para el diagnóstico y estadificación de la enfermedad. Sin embargo, por tratarse de un procedimiento invasivo no exento de riesgos no es realizado en todos los pacientes con sospecha de EHDGNA. Por otra parte, tiene otras limitaciones como el tamaño de la muestra para llegar a un diagnóstico acertado una biopsia adecuada representa aproximadamente el 1:50 000 de todo el órgano, la amplia variabilidad del proceso patológico en sí capaz de concurrir en otras enfermedades hepáticas crónicas y la experiencia requerida por parte del patólogo que examina las pruebas⁽⁶⁾. Esta condición obstaculiza de modo importante la evaluación exacta de la afección y por eso se desconoce la prevalencia real de la EHDGNA. No obstante, se ha llegado a estimar como una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en los países de altos y medianos ingresos.

En los últimos años se ha llegado a considerar que puede afectar a cerca de un tercio de la población adulta de esas naciones⁽⁷⁻⁹⁾.

Para llegar a esta valoración se ha tenido en cuenta que la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipidemia, son tres factores de riesgo que han

mostrado una tendencia creciente a nivel mundial y son los principales examinados como importantes causas del desarrollo de la EHDGNA⁽¹⁰⁾.

Una de las principales asociaciones etiológicas es con el síndrome de resistencia a la insulina, y de hecho, la EHDGNA es considerada la manifestación hepática del síndrome metabólico⁽¹¹⁾.

En Cuba la cirrosis hepática y otras enfermedades crónicas del hígado han llegado a escalar la décima causa de muerte⁽¹²⁾. Teniendo en cuenta la existencia de algunas particularidades que experimenta la población de esa nación caribeña, como la obesidad, el aumento de la diabetes mellitus y el envejecimiento poblacional, se puede pensar que la EHDGNA puede ejercer un efecto importante en esta realidad epidemiológica dentro de la Isla⁽¹³⁾.

De todas las particularidades antes relacionadas, la prevalencia creciente de esta enfermedad a nivel mundial, su capacidad de progresar a formas histológicas más agresivas y su asociación a otros padecimientos, como la obesidad, la diabetes mellitus y otras que conllevan a un elevado riesgo vascular, son las motivadoras del progresivo interés en muchas partes del orbe⁽⁹⁾.

Otros fundamentos han motivado el desarrollo de nuevas investigaciones como la determinación de una posible asociación con otros males importantes. Varios estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con EHDGNA muestran una mortalidad global más elevada que el resto de la población y por eso se ha llegado a reconocer como un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular. De igual manera, recientes estudios han buscado su relación con el cáncer, específicamente de colon y recto, mamas y ovario⁽¹⁴⁾.

Por su importancia, en los momentos actuales hay quienes consideran a la EHDGNA como una afección emergente. En Cuba se puede llegar a pensar que pueda ser una entidad frecuente en la práctica diaria. Sin embargo, por las razones antes descritas, principalmente por la imposibilidad de hacer la biopsia en todos los enfermos en los que se sospeche la EHDGNA, es prácticamente imposible tener estudios epidemiológicos de prevalencia, aún en aquellos

enfermos que posean elementos inequívocos de poseer un síndrome metabólico.

Se podría inferir que al compartir similares factores de riesgo, enfermedades metabólicas, las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y oncológicas pudieran tener una relación importante con la EHDGNA.

Una de las vías para hacer un estudio de estas asociaciones es la necropsia. Un estudio que aunque no ha perdido su valor como fuente importante, desafortunadamente ha disminuido en muchas instituciones a nivel mundial.

Existen pocos estudios en la población cubana donde se relacione la EHDGNA con las afecciones cerebrovasculares, cardiovasculares y oncológicas.

El objetivo de este trabajo es determinar la relación entre las enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares y oncológicas con la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo y transversal desde diciembre del 2011 hasta agosto del 2013 en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La investigación incluyó a todos los pacientes hospitalizados que fallecieron en esta etapa.

Criterios de inclusión: Todos los pacientes hospitalizados en el CIMEQ y que posteriormente fallecieron, con estudios de necropsias realizados y cuya causa básica de muerte fueran las enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares y oncológicas.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes de alcoholismo.
- Pacientes con cirrosis hepática.
- Pacientes con hepatitis virales crónicas.
- Paciente con datos insuficientes recogidos en las historias clínicas.

Las variables utilizadas fueron: edad, sexo, causa básica de muerte y presencia de enfermedad por depósito de grasa no alcohólica.

Métodos de recolección y procesamiento de la información

Se revisaron 102 historias clínicas correspondientes a los pacientes fallecidos en el periodo de estudio en el CIMEQ con diagnóstico de enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares y oncológicas.

Se creó una base de datos a punto de partida del modelo de recolección de datos.

Para las variables cualitativas se empleó la media y la desviación estándar y en las cuantitativas el porcentaje. Se empleó el χ^2 (Chi cuadrado) para la asociación entre variables cualitativas y la prueba t para la comparación de medias entre muestras independientes. Todas las pruebas se realizaron a un nivel de significación de 0.05.

Los datos se procesaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 13.0 para Windows. Se utilizaron porcentajes, medias y desviaciones estándar para el resumen de la información, de acuerdo al tipo de variable. Para establecer la relación entre el tipo de SDA y las formas clínicas de presentación se calculó el Chi cuadrado, se consideró un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

En el período comprendido entre diciembre del año 2011 y agosto del año 2013 ocurrieron 284 defunciones en el CIMEQ. De estas, se realizaron 225 necropsias (79.22 %).

En el estudio se incluyeron las 102 necropsias (45.33 %) que tenían diagnóstico de enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares y oncológicas.

Se excluyeron 12 casos que poseían los diagnósticos anteriores, pero uno presentó diagnóstico de hepatocarcinoma asociada a una cirrosis hepática y el resto por datos insuficientes recogidos en las historias clínicas.

Del total de casos estudiados, 54 (52.94 %) eran del sexo masculino y 48 (47.05 %) del femenino. Figura 1.

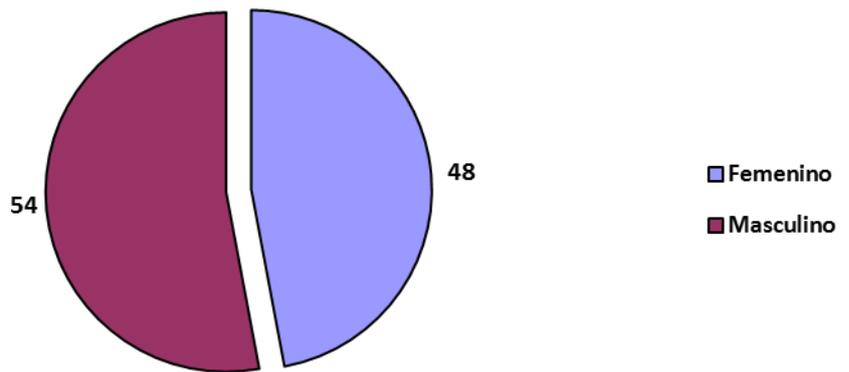


Figura 1. Distribución de los casos incluidos en el estudio según sexo.

El 63,72 % (65 pacientes) tenían diagnóstico de cáncer, el 28.43 % (29 pacientes) falleció por afecciones cardiovasculares y el 7.84 % (8 pacientes) correspondió a causas cerebrovasculares. Figura 2.

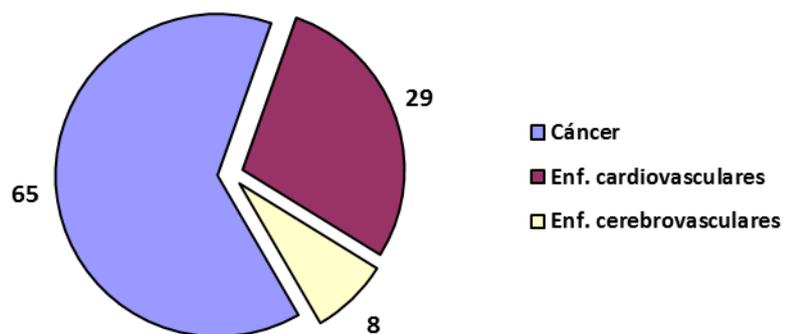
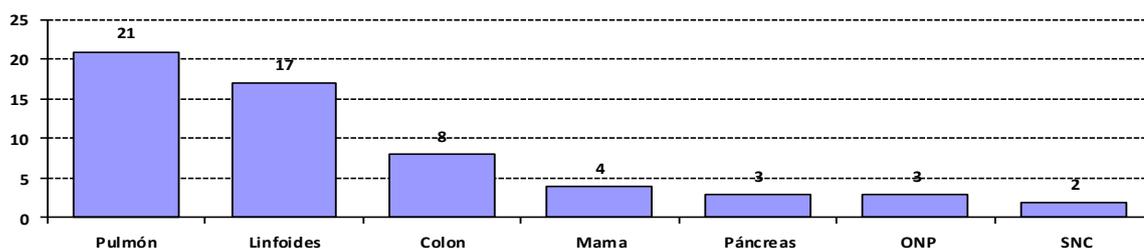


Figura 2. Distribución de pacientes según causa de muerte.

De los pacientes fallecidos por cáncer predominó, por orden de frecuencia, el cáncer de pulmón (32.3 %), las enfermedades malignas hematológicas (16.1%) y el cáncer de colon (12.3 %). Figura 3.



ONP: origen no precisado, SNC: sistema nervioso central

Figura 3. Localización de las neoplasias malignas estudiadas.

El diagnóstico histológico de esteatosis hepática se realizó en 12 pacientes (11.76 %). En este grupo predominó el sexo femenino (7 fallecidos) (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico histológico de enfermedad hepática por depósito de grasa en fallecidos, según sexo.

EDGNA	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
No	41 (45.6 %)	49 (54.4 %)	90 (100 %)
Sí	7 (58.3 %)	5 (41.7 %)	12 (100 %)
Total	48 (47.1 %)	54 (52.9 %)	102 (100 %)

EHDGNA: enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica.

Fuente: Ficha de recolección de datos.

El mayor número de casos correspondió a los pacientes fallecidos por cáncer, con un total de seis. De ellos, tres presentaron enfermedades malignas hematológicas, dos tuvieron cáncer de pulmón y uno con cáncer de colon.

En los fallecidos por enfermedades cardiovasculares se hizo diagnóstico de EHDGNA en cinco fallecidos. Por causas cerebrovasculares uno solo presentó el diagnóstico de la afección hepática.

DISCUSIÓN

La mortalidad fue mayor en el sexo masculino. Según el Anuario estadístico de salud del 2013, en los últimos tres años existió un aumento de la mortalidad. La cifra de defunciones se incrementó en 2328 y 2898 en el año 2012 y 2013, respectivamente. El sexo masculino muestra en estas estadísticas un predominio con respecto al femenino, lo cual se corresponde con la figura 1⁽¹²⁾. Estos resultados concuerdan, además, con lo reportado en el estudio de Zois y colaboradores⁽⁷⁾. Durante dos años, dichos autores estudiaron muestras hepáticas provenientes de pacientes fallecidos. Igualmente encontraron predominio del sexo masculino (68.47 %).

Estudios epidemiológicos reportan que la EHDGNA es más común en el hombre, alrededor de los 40 años de edad. Sin embargo, no deja de olvidarse que en la mujer aumenta su incidencia a medida que aumenta la edad, un fenómeno que puede estar conexo con los cambios secundarios a la menopausia y la disminución de la actividad estrogénica⁽¹⁵⁾.

Estos resultados difieren de lo esperado, en cuanto a la frecuencia en que aparece según el sexo, teniendo en cuenta lo reportado en la literatura a nivel nacional e internacional. Lo anterior puede estar dado por el número de casos estudiados, aunque no se puede llegar a una verdadera explicación en esta investigación.

Lu y colaboradores⁽¹⁶⁾, realizaron una revisión sistemática y metanálisis para evaluar la asociación entre el hígado graso no alcohólico y enfermedades cardiovasculares. En ese trabajo se analizaron seis estudios. Se observó que las personas con EHDGNA tienen riesgos más altos para desarrollar enfermedades cardiovasculares⁽¹⁷⁾.

Zois CD y colaboradores⁽⁷⁾ investigaron la prevalencia de la esteatosis y esteatoepatitis no alcohólica en una serie de autopsias en Grecia durante dos años. Este estudio incluyó a pacientes fallecidos de muerte súbita y por accidentes de tránsito. Las causas mas frecuentes de muerte fueron las enfermedades cardiovasculares, en este caso el infarto agudo del miocardio.

El 31 % de los casos de este estudio griego presentó esteatosis hepática y el 39 % esteatohepatitis. De los fallecidos por enfermedades cardiovasculares el 38 % presentó esteatosis y el 42 % esteatohepatitis. La conclusión de ellos fue que la esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica son enfermedades hepáticas frecuentes en estudios histológicos posmortem⁽⁷⁾.

En Cuba existen pocos estudios con el objetivo de identificar la prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica. Dos de estas investigaciones se realizaron en el hospital capitalino Luis Díaz Soto.

La primera incluyó un estudio de las biopsias hepáticas realizadas en un periodo de tres años. Se seleccionaron aquellas que se correspondieron con el diagnóstico de esteatosis hepática. En esa investigación se encontró que en poco más de una tercera parte de los casos (36 %) se identificaron cambios histopatológicos compatibles con hígado graso, donde predominó, además, el sexo femenino⁽¹⁸⁾.

En el segundo estudio se revisaron las autopsias de un periodo de 18 años. Dentro de las principales causas básicas de muerte en autopsias con enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica se encontraban las cardiovasculares, seguidas de las neoplasias malignas de colon, recto y pulmón⁽¹⁹⁾. El hígado graso no alcohólico fue más frecuente entre los 55 y 84 años.

Ambos estudios concluyeron que la EHDGNA es una entidad con alta prevalencia en la población cubana.

Sin embargo, cuando analizamos lo anteriormente expuesto nos damos cuenta que aunque ambas investigaciones abarcaron un periodo de tiempo más largo, los diseños de estudio no son iguales, pues partieron de los estudios histológicos positivos de esteatosis hepática. Es algo que se pudiera contrastar y clarificar como la forma en que se utiliza un antejo para ver lo que está enfrente, cuando se juega con la posición de los lentes: cuando se mira correctamente se puede ver todo de manera ampliada (o correcta), mientras que si se mira al revés, todo se ve más pequeño o distorsionado. Y con esta

perspectiva se puede uno preguntar: ¿Cuál es la manera correcta de diseñar estos estudios? ¿Estarán mal enfocados las investigaciones previas?

Entonces pudiera llamarse a esta eventualidad como el «fenómeno del anteojo».

Todo ello podría explicar la diferencia que se observan en los resultados que se exponen en la presente investigación, que, como ya se ha mencionado, nace del diagnóstico de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y oncológicas, y a partir de este diagnóstico, se busca la EHDGNA.

Con respecto al diagnóstico de los tumores malignos y su asociación con la EHDGNA, se puede especificar que en los tumores de colon, donde la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico se describen como importantes factores de riesgo, se ha llegado a señalar al hígado graso no alcohólico como una manifestación hepática del síndrome metabólico, y a su vez, como un factor de riesgo independiente para el desarrollo del cáncer colorrectal⁽²⁰⁾.

Investigaciones a nivel internacional como la de Wong y colaboradores, han mostrado que los pacientes con enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica tenían una elevada prevalencia de adenomas colorrectales y neoplasias malignas avanzadas⁽²¹⁾. Hwang y colaboradores⁽²²⁾ demostraron la asociación entre la EHDGNA y la presencia de pólipos adenomatosos colorrectales.

En la presente investigación, haciendo la salvedad del pequeño número de casos estudiados, las enfermedades hematológicas malignas fueron las más asociadas a la EHDGNA y la explicación que damos a ello es por el tratamiento que se les brindó a estos enfermos.

CONCLUSIONES

No existió relación entre la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica con las enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares y oncológicas. El cáncer, específicamente el hematológico, se asoció más con la enfermedad por depósito de grasa no alcohólica, que las enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terán A, Menéndez S, Crespo J. Enfermedad hepática por depósito de grasa. Etiopatogenia, historia natural y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(2):1-11.
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oha BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. En: *Clinic experiences with an unnamed disease.* *Clin Proc.* 1980;55(10):434-8.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterol Hepatol. 2012;55(23):2005-23.
4. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis.* 2001;21(8):17-26.
5. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, BoparaiN, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterol.* 1999;116(32):1413-9.
6. Nalbantoglu I, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):9026-37.
7. Zois CD, Baltayiannis GH, Bekiari A, Goussia A, Karayiannis P, Doukas M, et al. Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece. *World J Gastroenterol.* 2010;16(31):3944-9.
8. Mishra S, Yadav D, Gupta M, Mishra H, Sharma P. A study of carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Ind J Clin Biochem.* 2013;28(1):79-83.
9. Teran A, Crespo J. Cribado de la enfermedad hepática por depósito de grasa: cómo y a quién. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(4):278-88.
10. Lizardi J, Becerra I, Chávez NC, Ramos ME, Uribe M. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006;71(4):453-9.

11. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005;143(45):722-8.
12. Mortalidad. En: Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud 2013. La Habana; 2014. p. 27-83.
13. Morbilidad. En: Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario estadístico de salud 2013. La Habana; 2014. p. 87-114.
14. Bilici A, Ozguroglu M, Mihmanli I, Turna H, Adaletli I. A case-control study of non-alcoholic fatty liver disease in breast cancer. *Med Oncol.* 2007;24(4):367-71.
15. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician.* 2006;73(11):1961-8.
16. Lu H, Liu H, Hu F, Zou L, Luo S, Sun L. Independent Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol.* 2013;12(4):9-58.
17. Jiménez A, Gómez L, Díaz G, Carvalí N, Bacardí M. La adiposidad como factor de riesgo del hígado graso no alcohólico. Revisión sistemática. *Nutr Hosp.* 2014;29(4):771-5.
18. Pérez M, Duarte N, Montero T, Franco S, Winograd R, Brizuela R. Prevalencia del hígado graso no alcohólico en muestras de biopsias hepáticas. *Rev Cub Med Mil.* 2006;35(4):23.
19. Montero T, Pérez M, Alarcón I, Infante M, Angulo O, Winogra R, et al. Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en autopsias y alteraciones morfológicas metabólicas relacionadas. *Rev Cub Med Mil.* 2011;40(1):32-9.
20. Muhidin SO, Magan AA, Osman KA, Ahmed MH. The relationship between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Colorectal Cancer: The Future Challenges and Outcomes of the Metabolic Syndrome. *J Obes.* 2012;63(7):5-38.
21. Wong VW, Wong GL, Tsang SW, Fan T, Chu WC, Woo J, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2011;60(6):829-36.

22. Hwang ST, Cho YK, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, et al. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(3):562-7.

Recibido: 4 de enero de 2015

Aceptado: 6 de marzo de 2015

Dra. Carmen Brito Portuondo. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.
Calle 216 y 11 B, Siboney. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: reinap@infomed.sld.cu