

Hallazgos clínicos e histomorfológicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica

Clinical and hystomorphological findings in patients with non alcoholic hepatic steatosis

MsC. Miriam Teresa Caro Fernández, MsC. Jesús Fernández Duharte, MsC. Daisy Martén Maren, MsC. Ligia Bertha Barrueco Botiel y Dr. Ousmane Diarra

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional y descriptivo de 32 pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, diagnosticados en el Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, de enero de 2011 a junio de 2013, a fin de caracterizarles epidemiológica, clínica e histomorfológicamente. En la investigación se obtuvo un incremento de la esteatosis hepática no alcohólica entre las hepatopatías crónicas, con predominio en personas de los grupos etarios de 35-44 y 45-54 años y del sexo masculino, y una mayor asociación a la hipertrigliceridemia y la hipertransaminasemia; igualmente, la dislipidemia y el sobrepeso -- según índice de masa corporal -- representaron los factores de riesgo más frecuentes en los afectados. No se encontró significación estadística al correlacionar los hallazgos ecográficos con los obtenidos por biopsia, de manera que quedó reafirmado que la laparoscopia constituye el medio de mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar la enfermedad en cuestión.

Palabras clave: esteatosis hepática no alcohólica, biopsia hepática, hipertrigliceridemia, hipertransaminasemia, atención secundaria de salud.

ABSTRACT

An observational and descriptive study of 32 patients with hepatic alcoholic steatosis, diagnosed in "Saturnino Lora Torres" Teaching Clinical Surgical Provincial Hospital in Santiago de Cuba was carried out from January, 2011 to June, 2013, in order to characterize them epidemiologically, clinically and hystomorphologically. In the investigation an increment of the non alcoholic hepatic steatosis was obtained among the chronic hepatopathies, with prevalence in people of the age groups 35-44 and 45-54 years and of the male sex, and a higher association to hypertriglyceridemia and hypertransaminasemia; equally, the dyslipidemia and overweight--according to index of body mass-- represented the most frequent risk factors in those affected. There was no statistical significance when correlating the echographical with the biopsy findings, so that it was reaffirmed that laparoscopy constitutes the most sensitive and specific mean to diagnose the disease.

Key words: non alcoholic hepatic steatosis, hepatic biopsy, hypertriglyceridemia, hypertransaminasemia, secondary health care.

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática no alcohólica fue descrita por primera vez en 1980 por Ludwig *et al.*¹ Posteriormente, en 1999, Matteoni *et al.*² efectuaron la clasificación histológica de la enfermedad y la patóloga Elizabeth Brunt,³ junto a otros investigadores, realizó una gradación histológica de esta.

Se define la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) como la infiltración de grasa macrovesicular en ese órgano, que excede de 5 a 10 % de su peso. El término "enfermedad del hígado graso no alcohólico" (EHGNA) — en la bibliografía anglosajona *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) — se utiliza para denominar un amplio espectro de afecciones hepáticas, que van desde la infiltración hasta la fibrosis, e incluso la cirrosis con sus complicaciones, como la hipertensión portal y el carcinoma hepatocelular.⁴⁻⁶

La prevalencia de esteatosis hepática oscila entre 11,5 %, en Taiwán; 16,4 %, en Italia; 18 %, en Japón; 30 %, en Israel, y 31 % en Estados Unidos.⁵ En Cuba no existen claras evidencias sobre la manifestación de la enfermedad y se desconoce su frecuencia exacta.^{7,8}

Desde el punto de vista patogénico, el EHNA puede definirse como una enfermedad metabólica adquirida, que resulta del depósito de triglicéridos en los hepatocitos.⁹

Cabe agregar que la evolución clínica de la esteatosis hepática no alcohólica es silente, y usualmente se detecta durante la evaluación de un paciente con niveles elevados de aminotransferasas. La presencia de ictericia o signos de hepatopatía crónica, como ascitis, várices esofágicas o encefalopatía hepática, es poco frecuente e indica, invariablemente, que la enfermedad es grave.¹⁰

La ecografía es la modalidad de elección para la determinación cualitativa de esteatosis, pero de cierta forma es subjetiva y dependiente del operador: solo detecta la infiltración moderada o grave de grasa. La tomografía axial computarizada (TAC) puede ser útil para diagnosticar la enfermedad, aunque la laparoscopia con biopsia hepática continúa siendo la mejor prueba (estándar de oro) para confirmar la presencia de EHNA y aportar información pronóstica. Igualmente, a través de la laparoscopia realizada con la técnica de la escuela cubana de endoscopia, se clasifica la esteatosis hepática según el color del hígado.¹¹⁻¹⁴

Las lesiones típicas varían desde: a) esteatosis simple: depósito aislado de grasa en el citoplasma de los hepatocitos, con predominio macrovesicular y centrolobulillar; b) esteatosis hepática no alcohólica con inflamación ("esteatohepatitis" con o sin fibrosis); y c) cirrosis: nódulos de regeneración rodeados de bandas de fibrosis, en los que puede observarse esteatosis marcada, cuerpos de Mallory e infiltrado de polimorfonucleares.²

Finalmente en el diagnóstico de la EHNA es necesario que se cumplan 3 condiciones:⁹

- 1- Biopsia hepática con lesiones típicas.
- 2- Ausencia de exposición al alcohol.
- 3- Ausencia de otras causas de la enfermedad hepática crónica: vírica, autoinmune, metabólica o endocrina.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y descriptivo de 32 pacientes (seleccionados de un universo de 48) con esteatosis hepática no alcohólica, diagnosticada a través de biopsia, atendidos en el Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, de enero de 2011 a junio de 2013, a fin de caracterizarles clínica, epidemiológica e histomorfológicamente.

Para recolectar la información se confeccionó una planilla, en la cual se incluyeron las variables: edad, sexo, estado nutricional, índice de masa corporal (IMC), enfermedades asociadas, resultados de los exámenes de laboratorio, hallazgos ecográficos y laparoscópicos, y espectro histomorfológico. En el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 12), y para identificar la asociación estadísticamente significativa entre los criterios de interés, se utilizó la prueba de independencia de la χ^2 . Los resultados se expresaron en porcentaje como medida de resumen.

RESULTADOS

Se observó una elevada cuantía de pacientes del sexo masculino (tabla 1), con 18 de ellos, para 56,3 %, y del grupo etario de 35-44 años (12 afectados, para 37,5 % del total).

Tabla 1. Pacientes según grupo etario y sexo

Grupo etario (años)	Femenino		Sexo Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
25 - 34			2	6,3	2	6,2
35 - 44	7	21,9	5	15,6	12	37,5
45 - 54	4	12,5	6	18,8	10	31,2
55 - 64	3	9,4	1	3,1	4	12,5
65 y más			4	12,5	4	12,5
Total	14	43,7	18	56,3	32	100,0

Al relacionar el grado histológico de la esteatosis hepática con las enfermedades asociadas en los pacientes, se obtuvo una mayor frecuencia de los que padecían dislipidemia, con 75,0 %, de los cuales, 31,3 % presentaba la forma grave de la entidad; a estos le siguieron los diabéticos, los obesos y los que no poseían afecciones, con 8 afectados (25,0 %) en cada caso (tabla 2).

Tabla 2. Pacientes según enfermedades asociadas y grado histológico de la esteatosis hepática

Enfermedades asociadas	Leve		Grado histológico Moderado		Grave		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Diabetes mellitus de tipo 2	2	6,3	3	9,4	3	9,4	8	25,0
Obesidad			4	12,5	4	12,5	8	25,0
Dislipidemia	4	12,3	10	31,3	10	31,3	24	75,0
Hipertensión arterial	1	3,1	2	6,3	3	9,4	6	18,7
No riesgo	7	21,9	1	3,1			8	25,0

Según los exámenes de laboratorio y el grado histológico de la esteatosis, las alteraciones más relevantes fueron la hipertrigliceridemia (19 pacientes, para 59,4 %), que mostró una mayor frecuencia de los grados moderado y grave de la entidad, seguida de la hipertransaminasemia (con 12 afectados, para 37,5 %), que presentó mayor incidencia en el grado histológico moderado (tabla 3).

Tabla 3. Pacientes según exámenes de laboratorio y grado histológico de la afección

Exámenes de laboratorio	Grado histológico						Total	
	Leve		Moderado		Grave		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
Hiperglucemia	2	6,2	2	6,2	3	9,4	7	21,8
Hipertransaminasemia	3	9,4	3	9,4	6	18,8	12	37,5
Hipertrigliceridemia	3	9,4	8	25,0	8	25,0	19	59,4
Hipercolesterolemia	1	3,1	2	6,2	2	6,2	5	15,6

** % en base al total de fila

En la tabla 4 se muestra la relación entre los hallazgos ecográficos y el grado histológico (según la biopsia). Se obtuvo una coincidencia no significativa entre ambos estudios respecto a las formas moderadas de la entidad (37,5 y 34,4 %).

Tabla 4. Pacientes según hallazgos ecográficos y grado histológico

Ecografía	Grado histológico						Total	
	Leve		Moderado		Grave		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
Normal	5	15,6	2	6,2	1	3,1	8	25,0
Leve	4	12,5	5	15,6	1	3,1	10	31,3
Moderado	2	6,2	4	12,5	6	18,8	12	37,5
Grave					2	6,2	2	6,2
Total	11	34,4	11	34,4	10	31,3	32	100,0

$X^2=12,0$ $p=0,06$ (no significación)

De acuerdo con los hallazgos laparoscópicos (tabla 5), 43,8 % de los sujetos presentaban grado moderado de la lesión; en tanto, luego de obtener la muestra tisular exactamente del sitio graso en el hígado, y según la clasificación anatomopatológica, también predominaron los grados de leve a moderado, con 34,4 %.

Tabla 5. Pacientes según hallazgos laparoscópicos y grado histológico

Laparoscopia y biopsia	Grado histológico						Total	
	Leve		Moderado		Grave		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
Normal	2	6,2					2	6,2
Leve	8	25,0	4	12,5	1	3,1	13	40,6
Moderado	1	3,1	7	21,9	6	18,8	14	43,8
Grave					3	9,4	3	9,4
Total	11	34,4	11	34,4	10	31,2	32	100,0

$X^2=20,1$ $p=0,002$ (significación)

DISCUSIÓN

La obesidad y la diabetes mellitus de tipo 2 son las enfermedades asociadas más frecuentes en el desarrollo de la esteatosis hepática, y ambas evolucionan con resistencia periférica a la insulina.^{6,14}

Respecto al planteamiento anterior, en un importante estudio epidemiológico llevado a cabo en Italia, en el año 2000, sobre una población seleccionada de 257 personas que presentaban enfermedad hepática desconocida, se puso de manifiesto que 75,8 % no bebían alcohol, pero eran obesos y poseían acumulación adiposa en el hígado, la cual también se observó entre las personas de peso corporal normal, pero en una proporción mucho menor (16,4 %).¹⁵ Estos datos demuestran la importancia de la obesidad como agente causal de esteatosis hepática.

Por su parte, la biopsia hepática es la técnica considerada como de referencia en el diagnóstico de la EHNA. Esta es útil para confirmar el diagnóstico, descartar otras causas de hepatopatía, y es la única que permite diferenciar la esteatosis de la esteatosis hepática, y determinar el grado de fibrosis de esta última; por tanto, es fundamental para establecer el pronóstico.^{16,17}

Los resultados de la serie coincidieron con los de un estudio de salud laboral realizado en Estados Unidos de 2 294 ejecutivos que no consumían alcohol de manera significativa, y donde se identificó una primacía de la edad mayor de 45 años, el sexo masculino y el aumento del índice de masa corporal, como factores de riesgo de enfermedad hepática producida por la acumulación de grasa.¹⁸

Asimismo, la hiperlipidemia, en especial la hipertrigliceridemia, es un hallazgo frecuente en pacientes con EHNA. La elevación de las transaminasas es la anomalía más usual observada en la enfermedad, presente entre 50 y 90 % de los casos. Si bien en cualquier estadio las transaminasas suelen estar normales, pueden aparecer más elevadas en la esteatohepatitis. De igual modo, un cociente entre aspartato aminotransferasa (AST)/alaninaaminotransferasa (ALT) mayor de uno, pronostica la presencia de fibrosis. La gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y la fosfatasa alcalina pueden estar normales o elevarse hasta el triple de lo normal.¹⁹

En cuanto a los resultados ecográficos y los grados histológicos obtenidos a través de la biopsia hepática, se evidenció una correlación entre las alteraciones de la esteatosis hepática no complicada por histología con los hallazgos ecográficos. Sin embargo, las lesiones más avanzadas en el orden histológico no evidenciaron una correspondencia directa con la ecografía como sucedió en este estudio.^{15,20}

Al realizar la ecografía, la infiltración del hígado produce un difuso incremento en la ecogenicidad cuando se compara con la de los riñones. Atendiendo a lo anterior, tiene una sensibilidad de 89 % y una especificidad de 93 % en la detección de esteatosis, y una sensibilidad y especificidad de 77 a 89 % al detectar fibrosis.

El costo y los riesgos de la biopsia se atenúan ante el valor de la información obtenida, para estimar el pronóstico y guiar las decisiones terapéuticas futuras,²⁰ lo cual quedó demostrado en esta investigación, pues aun cuando el tamaño de la muestra no permitió llegar a conclusiones definitivas, la correlación laparoscópica e histológica fue más evidente en el grado moderado de la entidad.

La esteatosis hepática no alcohólica se ha incrementado entre las hepatopatías crónicas en el territorio santiaguero, con superioridad en la cuarta y quinta décadas de la vida y en el sexo masculino. Se asocia a alteraciones de exámenes de laboratorio, predominantemente la hipertrigliceridemia e hipertransaminasemia. Igualmente, la dislipidemia y el sobrepeso, según índice de masa corporal, representaron los factores asociados más reiterados en esta serie.

Finalmente, no se encontró significación estadística al correlacionar los resultados de la ecografía con los de la biopsia, de manera que quedó reafirmado que la laparoscopia constituye el medio de mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55(7): 434-82.
2. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999; 116(6): 1413-9.
3. Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 2467-74.
4. Córdova Pluma VH, Alemán Ortiz G, Cantú Gómez A. Hígado graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente (primera parte). *Med Int Mex.* 2009; 25(1): 38-57.
5. Zavala Lugo E, Reyes Rodríguez EA. Hígado graso no alcohólico. *Revista de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores".* 2010; 24(2): 28-32.
6. Méndez Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Hígado graso no alcohólico Nuevos conceptos. *Rev Invest Clín.* 2004; 56(1): 72-82.
7. Targher G, Day CP, Bonora E. Enfermedad del hígado graso no alcohólico. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1341-50.
8. Wolpert Barraza E, Kershenobich Stalnikowitz D. Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica [citado 31 Jul 2013].
9. Castellano G, Pérez Carreras M. Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica. En: *Asociación Española para el Estudio del Hígado. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares.* Madrid: AEEH; 2001.
10. Almarza J. Hígado graso no alcohólico: ¿un componente inflamatorio del síndrome metabólico. *Perspect Nutr Hum.* 2010; 12(2): 163-75.
11. Tessari P, Coracina A, Cosma A, Tiengo A. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19(4): 291-302.

12. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, Mirshahi F, Choudhury J, Cheung O, et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2007; 46(4): 1081-90.
13. Fassio E, Alvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology*. 2004; 40(4): 820-6.
14. Casal Esteban V, Barbado Hernández FJ, Vázquez Rodríguez JJ, Rodríguez Molinero MA, Larrauri J, López-Diéguez Puerta M, et al. Esteatohepatitis no alcohólica, el enigma de una mala evolución. *An Med Interna*. 2005; 22(2): 85-7.
15. Sanyal AJ, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Stravitz RT, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(9): 2064-71.
16. Taylor KJ, Riely CA, Hammers L, Flax S, Weltin G, Garcia-Tsao G. Quantitative US attenuation in normal liver and in patients with diffuse liver disease: importance of fat. *Radiology*. 1986; 160(1): 65-71.
17. Pérez Lorenzo M, Franco Estrada S, Winograd Lay R, Angulo Pérez O. Aspectos clínico-patológicos del hígado graso no alcohólico. *Rev Cubana Med Mil*. 2003 [citado 18 Jun 2013]; 32(4).
18. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994; 107(4): 1103-9.
19. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(4): 1018-22.
20. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 292(6512): 13-5.

Recibido: 12 de enero de 2014.

Aprobado: 22 de febrero de 2014.

Miriam Teresa Caro Fernández. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: jesusf@hospclin.scu.sld.cu