

TRABAJO DE REVISIÓN

Hígado graso no alcohólico

Martín Tagle Arrospide*

RESUMEN

La enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico y la forma más agresiva de esta, la Esteatohepatitis No Alcohólica son problemas que están llegando a ser tema de interés en la comunidad Médica en general, especialmente debido a la creciente frecuencia de diabetes y obesidad en la población mundial. Existen fuertes evidencias que vincularían la enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico con el tan conocido síndrome metabólico o síndrome X, hasta el punto de aceptar esteatosis hepática y su espectro como un elemento más de este último, acompañado de diabetes, hipertensión, hipertrigliceridemia y obesidad. Al parecer la resistencia a la insulina sería lo que estas enfermedades tendrían en común.

Un examen clínico a cada paciente con niveles de aminotransferencia anormal debería tomar en cuenta al hígado graso no alcohólico y a su espectro, en especial si la persona es obesa o diabética. Apesar de la importante evolución en este campo de ideas, actualmente la única forma para diferenciar la esteatohepatitis no alcohólica de un simple hígado graso no alcohólico es realizando una biopsia al hígado, lo que se debe discutir extensamente con el paciente. La prognosis del hígado graso no alcohólico generalmente es benigna, pero en caso que se presente fibrosis, balonamiento de hepatocitos, inflamación y cuerpos Mallory, existe un riesgo de que se convierta en cirrosis. La histología del hígado en hígado graso no alcohólico es indiscutiblemente producto de hepatitis alcohólica, aunque el curso clínico generalmente es más benigno. A pesar de este curso clínico largo y lento, un importante número de pacientes tienen complicaciones de cirrosis incluyendo carcinoma hepatocelular, y muchos de ellos requieren trasplante de hígado.

No existe ningún tratamiento específico para este estado, aunque cada régimen terapéutico debería incluir una reducción de peso gradual y supervisada, una dieta balanceada y ejercicios, al igual que ver los factores precipitantes y correccionales.

En la actualidad, no existe un tratamiento farmacológico específico para la enfermedad de hígado graso no alcohólico ni para esteatohepatitis no alcohólica. El cuerpo actual de evidencia y algunos estudios pilotos sugirieron que el futuro debe concentrarse en agentes que perfeccionen la resistencia a la insulina. Mientras tanto, debemos hacer lo mejor para estudiar la prevalencia de la enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico en nuestro país y, cuando sea clínicamente pertinente, estudiar histológicamente a aquellos pacientes con alto riesgo de fibrosis.

* Profesor Asociado de Medicina - Universidad Peruana Cayetano Heredia

SUMMARY

Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its more aggressive form, non alcoholic steatohepatitis (NASH) are entities that are becoming subject of interest of the medical community in general, especially because of the increased prevalence of diabetes and obesity in the world population. There is solid evidence linking NAFLD with the so called metabolic syndrome or syndrome X, to the point of accepting hepatic steatosis and its spectrum as one more element of the latter, along with diabetes, hipertension, hypertriglyceridemia and obesity. Insulin resistance seems to be the common link between these entities.

Clinical evaluation of every patient with abnormal aminotransferase levels should take into account non alcoholic fatty liver and its spectrum, especially if the subject is obese or diabetic. Despite the important developments in the field of imaging, currently the only way to differentiate NASH from simple NAFLD is by performing a liver biopsy, which should be discussed extensively with the patient. The prognosis of simple NAFLD is generally benign, but if there is fibrosis, ballooning of the hepatocytes, inflammation and Mallory bodies there is risk to progression to cirrhosis. Liver histology in NAFLD is indistinguishable from alcoholic hepatitis, although the clinical course is generally more benign. Despite this long and protracted clinical course, an important number of subjects have complications of cirrhosis including hepatocellular carcinoma, and many patients require a liver transplantation.

There is no specific treatment for this condition, although every therapeutic regimen should include a gradual and supervised weight reduction, a balanced diet and exercise, as well as correction of precipitant factors. There is currently no specific pharmacologic treatment for NASH or NAFLD. Current body of evidence and some pilot studies suggest that the future might be concentrated in agents improving insulin resistance. Meanwhile, we should do our best to study the prevalence of NAFLD in our country and, when clinically pertinent, study histologically those patients with high risk of fibrosis.

INTRODUCCIÓN

Desde las primeras publicaciones en los años 1980 por Ludwig y col.¹ ha habido muchas avances en el conocimiento y la fisiopatología del hígado graso o alcoholólico (HGNA). Este conjunto heterogéneo de alteraciones morfológicas del parénquima hepático implican por definición la existencia de un consumo de alcohol, definido arbitrariamente como menos de 20 gramos de etanol al día en mujeres y 40 gramos al día en hombres² y cambios histológicos prácticamente indistinguibles del observado en alcoholicos³. Uno de los grandes problemas es el arbitrariedad de la actual definición de estas cantidades de alcohol, teniendo en cuenta que por una parte el daño histológico producido por alcohol no está necesariamente relacionado a la cantidad ingerida existiendo pacientes que consumen grandes cantidades de etanol diario sin producir daño hepático mientras que otras personas con cantidades tan pequeñas como 20 gramos al día pueden llegar a la cirrosis. Por otra parte, en la práctica clínica resulta difícil estimar el consumo real de un paciente dado, debido al temor a perder cobertura de seguro o aceptar un uso regular de alcohol frente a familia o al médico.

Clásicamente descrito en grupos de riesgo tal es como diabéticos, hipertriglicéridémicos u obesos, hoy se reconoce

que el HGNA puede darse en personas sin factores de riesgo aparentes⁴, por lo cual su espectro de riesgo es más amplio de lo que se pensaba. En esta revisión, se tratará los aspectos concernientes al espectro histológico, epidemiológico, fisiopatológico, evaluación clínica, historia natural y algunos alcances sobre el manejo de esta importante entidad.

ESPECTRO HISTOLÓGICO

No obstante los avances imagenológicos alcanzados en la última década, y pudiéndose sospechar la presencia de esteatosis hepática mediante la existencia de factores de riesgo genéticos y epidemiológicos, la única manera de determinar el grado de severidad del HGNA es mediante la biopsia hepática, tal como lo demuestra un trabajo recientemente publicado⁵. Los cambios histológicos son diversos, desde la presencia de vacuolas grasas gigantes que desplazan al núcleo del hepatocito hacia la periferia (representando acumulos de triglicéridos) hasta la cirrosis hepática. Puede ocasionalmente apreciarse también esteatosis microvesicular, que confiere al hepatocito un aspecto "espumoso", con el núcleo en el centro del acélula. En el medio de este espectro se encuentran grados variables del llamado esteatohepatitis no alcoholólica (EHNA) definida por la presencia de infiltrado

predominantemente polimorfos en el lóbulo hepático, asociado a fibrosis a predominio de zona 3 (perivenular), pudiendo verse en ocasiones la presencia de cuerpos inclusionales (agregados eosinofílicos citoplasmáticos correspondientes a residuos del citosquel eto celular), y balonamiento del hepatocito (Figuras). Es importante enfocarse al HGN o a la EHNA, como un síndrome histológico, donde puede haber múltiples etiologías por lo tanto estamos obligados a descartar causas secundarias, y reconocer a fármacos que se asocian a estos hallazgos en la biopsia hepática (Tabla). Mas aún, se ha establecido que la esteatosis y la esteatohepatitis pueden ser factores independientes de riesgo para cirrosis en pacientes con hepatitis viral C⁶⁷.

Epidemiología

La prevalencia de HGN puede llegar hasta 74% en obesos, siendo 46 veces más frecuente en ellos, definidos como personas con índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m². Casi una cuarta parte de la población estadounidense adulta padece de obesidad⁹, y se estima que un 19% de los obesos presentan EHNA¹⁰. Incluso en pacientes con índice de masa corporal normal pero con patrón de obesidad central, se describe una mayor incidencia de HGN¹¹. Basándose en estadísticas de los Estados Unidos en el año 2000, se estima que en ese país existen más de 30 millones de obesos con HGN y 86 millones de ellos tendrían EHNA¹².

En cuanto al sexo, estudios poblacionales de los Estados Unidos destinados a estimar la prevalencia de HGN en la población general (HGN operacionalmente definidos en dicho estudio como la elevación de aminotransferasas en ausencia de hepatitis viral B, C, consumo de alcohol y estudios de ferritina y saturación de transferrina normal)⁹, demostraron que para cada grupo étnico, la prevalencia de HGN fue siempre mayor en hombres que en mujeres, contrario al paradigma que se había establecido respecto al uso en dicho estudio, las mujeres postmenopáusicas mostraban mayor incidencia de HGN que las premenopáusicas, así como también las mujeres que recibían terapia de reemplazo hormonal tenían significativamente menor incidencia de HGN que las que no la recibían, sugiriéndose un rol protector del estrógeno para HGN.

La diabetes mellitus (DM) tipo II afecta a alrededor del 8% de la población norteamericana y se calcula que alrededor del 50% de estos tienen esteatosis hepática¹⁴. Cuando los pacientes tienen coexistencia de DM y obesidad, el riesgo de HGN aumenta considerablemente. El 100% en un estudio tenían al menos un grado de esteatosis, el 50% EHNA y el 19% tenían cirrosis histológicamente documentada¹⁵.

La hiperlipidemia, en especial la hipertriglicéridemia, es un hallazgo frecuente en pacientes con HGN. Así y como se evaluaron pacientes con lipídicos en donde se encontró que aproximadamente las terceras partes de ellos tuvieron elevación de aminotransferasas asociadas a sospecha ecográfica de hígado graso. Diehl y cols.¹³, encontraron que pacientes con niveles de triglicéridos > 200 mg/dL, tenían 3 veces más riesgo de tener HGN que aquellos con nivel es normal es,

ajustando para edad, DM e IMC. En dicho estudio, niveles de colesterol HDL < 35 mg/dL se asociaron a un riesgo de HGN del doble que el de los que tuvieron niveles normales.

Fisiopatología

La génesis del hígado graso es en gran parte desconocida, pese a los importantes avances que ha habido al respecto en los últimos años. Anormalidades en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos, generación de especies reactivas de oxígeno (EROS), (también llamadas radicales libres), peroxidación lipídica, activación de células asesinas de tipo I, liberación anormal de citoquinas son algunas de las anomalías descritas que detallaremos en esta revisión.

Uno de los elementos fundamentales para el desarrollo de la HGN es la resistencia a la insulina, cuya presencia ha sido categóricamente demostrada recientemente⁷ en pacientes con HGN y EHNA.

Acciones de la insulina

En lo que concierne al metabolismo de carbohidratos, la insulina estimula al glucólisis mediante su acción positiva sobre la fosfofructoquinasa (PFK) que fosforila al fructosa 6-fosfato. Por otro lado, la insulina inhibe la gluconeogénesis, favoreciendo así la utilización máxima del glucosa en la célula adiposa y del músculo estriado como sustrato de energía, ingresando como Piruvato y Acetil Coenzima A al ciclo de Krebs. Asimismo, la insulina estimula la expresión de receptores transportadores GLUT4 en la membrana del adipocito y miocito, facilitando el ingreso de glucosa en la célula.

Por otra parte, la insulina estimula la enzima lipoproteína lipasa localizada en la membrana del adipocito, favoreciendo la hidrólisis de triglicéridos en ácidos grasos y glicerol, y al mismo tiempo promueve la incorporación de estos ácidos grasos por parte de la célula. Una vez dentro de la célula, la insulina estimula la reesterificación de los ácidos grasos con el glicerol para formar triglicéridos. En el hepatocito, la insulina también estimula la reesterificación de los ácidos grasos, al mismo tiempo que inhibe rutas de metabolismo de ácidos grasos, tal es como la oxidación mitocondrial y la peroxidación lipídica.

Resistencia a la insulina

La insulinoresistencia ha sido tal vez el hallazgo bioquímico más consistente en la patogénesis del HGN¹⁷. El mecanismo de ésta es aún desconocido, aunque se conoce posible intermediario tal es como el aumento en el nivel de concentración de ácidos grasos que inhibe la captación periférica de glucosa y la inducción del péptido inhibidor Kappa Kinasa Beta (IKKβ)^{13,19}. Este péptido activa al factor nuclear kappa beta (NF-κβ) el cual a su vez promueve la transcripción de una variedad de citoquinas entre las cuales la más importante es el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα). Esta citoquina, además de jugar un papel fundamental en el componente inflamatorio de la EHNA, inhibe la fosforilación (y por lo tanto la activación) del receptor para insulina IRS1 además de inhibir la expresión del transportador para glucosa.

sa GLUT4. A su vez, el $\text{TNF-}\alpha$ activa al $\text{IKK-}\beta$, creándose un círculo vicioso que perpetúa la resistencia a la insulina.

Sanyal y cols.¹⁷, elegantemente demostraron en un estudio reciente que la insulina en resistencia está presente en pacientes con HGNA y EHNA, en comparación con control es normal es. En este estudio, se realizó el test del clamp euglicémico, que consiste en administrar una infusión endovenosa de insulina y observar la infusión de glucosa necesaria para mantener euglicemia. Los pacientes con EHNA necesitaron menos infusión de glucosa que los pacientes con HGNA simple, los cual es a su vez necesitaron menos infusión de glucosa que los control es normal es. El clamp insulínico, considerado el "Standard de oro" para el diagnóstico de la insulina en resistencia, fue utilizado para demostrar que mientras más severo sea el daño hepático en estos pacientes, mayor es la insulina en resistencia. Como hallazgo adicional importante en este estudio se demostró que los pacientes con EHNA tenían mayores concentraciones basales y estimuladas por infusión de insulina de beta-hidroxibutirato comparados con control es normal es y con HGNA simple. El beta-hidroxibutirato es un ácido graso libre que indica una mayor oxidación de ácidos grasos a nivel mitocondrial, lo que es una de las características principales de la insulina en resistencia.

Al existir entonces resistencia a la insulina hay por un lado una mayor cantidad de ácidos grasos libres circulando dentro del hepatocito. La hiperinsulinemia resulta tanto del proceso de estimulación de la glicólisis aumentando la acetil-CoA y contribuyendo aún más a la cantidad de ácidos grasos disponibles en el citosol. Existiendo entonces una mayor concentración de ácidos grasos en el citosol, inevitablemente se estimula la síntesis de triglicéridos dentro del hepatocito. Existe además una disminución de la síntesis de Apoproteína B100, que facilita la exportación de los triglicéridos como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Como resultado de todo este proceso, se genera una acumulación de ácidos grasos dentro del hepatocito produciendo así la esteatosis macrovesicular. A toda esta secuencia de eventos se le llama el "primer golpe" o "hit", ya que es la primera condición que tiene que darse para que se produzca el "segundo golpe", que determina la producción de EROs, stress oxidativo y génesis del proceso inflamatorio en la EHNA.

Stress oxidativo: El "Segundo Golpe"

El aumento en el citosol de ácidos grasos es en sí mismo un factor que induce la actividad del citocromo P450_{2E-1} y P450_{4A}¹², que genera especies reactivas de oxígeno con potencial citotóxico. Dos de los productos de esta oxidación por rutas alternas son el 4-hidroxinonenal (4-HNE) y el malonaldehído (MDA), al tanto tóxicos a nivel intracelular y que producen daño a diversos niveles actuando junto con la IL8 como quimioatrayentes para los neutrófilos (PMN), estimulando la producción del factor de crecimiento beta (TGF- β), que a su vez es un potente inductor de la transformación fenotípica del citosol en esteatocitos, lo cual es paso de un estado pasivo al macerador de vitamina A a un estado miofibrilástico capaz de producir el radical superóxido. Estos compuestos producen daño al citosol que lleva al

hepatocito a perder su forma cuboidal y produciendo un balanceamiento y agregados intracelulares amorfos que constituyen los cuerpos de Mallory.

La oxidación de ácidos grasos produce un incremento del acúmulo de lípidos en la membrana mitocondrial, ya que el flujo de electrones como producto de esta oxidación aumenta. El HNE bloquea la cadena respiratoria, produciéndose una desviación del flujo de electrones hacia la formación de especies reactivas de oxígeno, principalmente superóxido (O_2^-), que al combinarse con el agua produce radical hidroxilo ($\text{OH}\cdot$), el más tóxico de los radicales.

Además de producir estos cambios del citosol, los productos de la peroxidación lipídica y del stress oxidativo inducen una regulación de factores protectores intracelulares como el glutatión, empeorando el daño a nivel del hepatocito.

Otro de los posibles mecanismos por los cuales el citocromo $\text{TNF-}\alpha$ / $\text{IKK-}\beta$ arriba mencionado puede activarse es, mediante el paso de productos de la flora intestinal tal es como el lipopolisacárido de pared bacteriana²⁰. Estos compuestos ingresarían por sangre portal activando a los macrófagos hepáticos (células de Kupffer), estimulando la producción de $\text{TNF-}\alpha$ por parte de los, predisponiendo a la insulina en resistencia como se ha expuesto. Este mecanismo sería el propuesto específicamente en los pacientes que desarrollaron esteatohepatitis severa y cirrosis cuando fueron sometidos a extensos bypasses y yunonil es para la reducción de peso hasta los años 1980²¹, ya que se generaba un síndrome de asa ciega con sobrecrecimiento bacteriano intestinal y absorción exagerada de endotoxinas a la circulación portal. La enfermedad hepática en estos pacientes mejoraba notablemente al administrar antibióticos de acción oral revertir la operación²². En modelos animales experimentales se ha descubierto además, dismotilidad intestinal que predispone al sobrecrecimiento bacteriano, habiendo fermentación de carbohidratos a etanol endógeno²³, que puede ser detectable en la respiración. El rol de la producción de etanol endógeno en humanos con EHNA o HGNA es aún materia de investigación.

La producción de fibrosis, que es de suma importancia en este proceso, tiene diversos mecanismos posibles. Por una parte, los receptores de activación de proliferación de peroxisomas tipo gamma (PPAR- γ) se encuentran subregulados en modelos animales permitiendo la activación de células esteladas que producen el radical superóxido²⁴. Otro mecanismo similar, el receptor PPAR γ , induce la actividad del citocromo P450_{2E-1} y 4A que son fuente de stress oxidativo y activación indirecta de células esteladas²⁵. La leptina, una hormona sintetizada principalmente por el tejido adiposo, tiene varias funciones vitales del organismo, tal es como la regulación del balance energético, función tiroidea e inmunidad y esta en correlación directa con la masa adiposa²⁶. Entre otras acciones la leptina actúa directamente sobre las células esteladas induciendo a generar fibrosis al mismo tiempo que parece inducir la expresión de citocromo P450_{2E-1}, postulándose que su efecto fibrogénico tendría que ver con la producción de stress oxidativo²⁷.

El resultado final de todo este proceso es un hígado grasoso sobre el cual se agrega un componente inflamatorio, balonamiento del hepatocito y fibrosis en grado variable. Pese a todo lo que se conoce con respecto a la patogénesis del HGN y la EHNA, no se conoce por qué motivo algunos pacientes con obesidad, diabetes e insulina resistida no llegan a la esteatohepatitis ni a la cirrosis, dejando aún interrogantes que deberán ser despejados en los siguientes años.

Evaluación Clínica

Como suele ocurrir en casi toda hepatopatía crónica el curso clínico es silencioso y en el caso del HGN este es usualmente descubierto durante la evaluación del paciente con nivel elevado de aminotransferasas. En ocasiones puede haber disconfort vago e inespecífico en el cuadrante superior derecho. La presencia de ictericia o signos de hepatopatía crónica tal es como ascitis, várices esofágicas o encefalopatía hepática, se ven con poca frecuencia e invariablemente indican enfermedad severa.

El diagnóstico se sospecha al detectarse el elevación de aminotransferasas en un paciente asintomático, no bebedor, habiéndose descartado otras causas de hepatopatía crónica tal es como hepatitis viral B, C, hemocromatosis, hepatitis autoinmune, deficiencia de α_1 antitripsina, enfermedad de Wilson o procesos obstructivos biliares. La obtención de las respectivas pruebas de descarte dependerán de las características particulares del paciente y del juicio clínico del médico tratante.

La relación AST/ALT es generalmente <1 , aunque cuando es >1 puede indicar presencia de fibrosis según algunos estudios²⁸. Pese a esto, es importante señalar que el grado de elevación de ALT no tiene correlación con el grado de fibrosis hepática²⁹. Puede haber elevación de la fosfatasa alcalina y del γ -GT en grados variables, aunque dichas enzimas no son usualmente el parámetro de seguimiento más importante en HGN³.

Como ha sido comentado, los estudios de imágenes permiten sospechar la presencia de esteatosis hepática aunque no distinguen entre HGN simple y EHNA. Los criterios ultrasonográficos más comúnmente utilizados para diagnosticar esteatosis son hígado hiperecogénico (aumento del "brillo" sonográfico), aumento de la ecodensidad comparado con los riñones y borramiento de estructuras vasculares³⁰. La tomografía axial computarizada también puede ser de utilidad para sospechar hígado grasoso. Si la densidad tomográfica del hígado es mayor que la del hígado en presencia de esteatosis puede descartarse con relativa precisión³¹. La resonancia magnética nuclear ha sido también investigada en este contexto²⁹, aunque con evidentes desventajas en cuanto a costo en comparación con las otras modalidades de imagenología. Más aún, la sensibilidad de la ecografía es mayor para detección de esteatosis en comparación con TAC según un estudio³², aunque en casos de esteatosis focal o no uniforme la TAC posee mayor precisión.

La fibrosis hepática severa es indistinguible de la esteatosis simple por modalidades de imagenología por lo cual

la biopsia hepática es la única manera de hacer la distinción entre HGN simple y EHNA. Esto ha sido recientemente ilustrado por Saadeh y cols⁵, quienes estudiaron 25 pacientes con HGN, 17 de ellos con EHNA. Cada paciente fue sometido además a ultrasonido, TAC abdominal y resonancia magnética nuclear. Ninguna de dichas modalidades de imagenología fue capaz de predecir la presencia de balonamiento del hígado, cuerpos de Mallory o fibrosis. La severidad de la esteatosis pudo ser determinada cuantitativamente solo cuando había infiltración grasa moderada a severa ($>33\%$), documentada por biopsia hepática.

La realización de la biopsia hepática cuando se sospecha alguna de las formas del espectro de HGN es aún materia de controversia. Por un lado, se argumenta que es un procedimiento invasivo, con riesgos potencialmente altos, que a parte de no ofrecer terapia específica de confirmarse HGN simple o EHNA. Sin embargo, permite establecer el diagnóstico preciso y el pronóstico según el grado histológico. La evaluación clínica y del laboratorio para el diagnóstico de EHNA, tiene un valor predictivo positivo bajo (56%), según un estudio que utilizó la biopsia hepática como el "Standard de oro"³³. Por otro lado, la utilidad de la biopsia hepática en la práctica clínica en un escenario de aminotransferasas elevadas es discutible y ha sido recientemente evaluada³⁴. En este estudio 36 pacientes con elevación persistente de ALT en quienes el diagnóstico no pudo ser establecido por métodos no invasivos fueron biopsiados. La biopsia hepática cambió el diagnóstico en 14% de los casos y las recomendaciones terapéuticas fueron cambiadas en 10 de ellos. De todos modos, la decisión de realizar una biopsia hepática debe ser individualizada teniendo en cuenta además la opinión del paciente.

La esteatosis observada en las biopsias de pacientes con HGN es generalmente de tipo macrovesicular, aunque en algunos casos puede verse esteatosis microvesicular. Puede verse necrosis focal en grado variable en el lóbulo o hepático, constituida por diversas células entre las que incluyen a las de Kupffer, o plasmocitos y linfocitos. Es importante destacar que cuando existe infiltrado predominantemente portal esto no es compatible con el diagnóstico de EHNA y se debe descartar otro tipo de patología como hepatitis crónica viral o autoinmune. Tal como se ha descrito bien en hepatitis alcohólica, en EHNA ocurre el daño al citosol del hepatocito y balonamiento del hepatocito y presencia de cuerpos de Mallory como ha sido comentado. Sin embargo, su presencia no es tan frecuentemente observada como lo es en el caso de la hepatitis alcohólica.

Los estadios más tempranos de fibrosis en EHNA se observan en los espacios perisinusoidales con la localización preferencial en la zona perivenular o zona 3. Estadios más avanzados muestran un mayor grado de fibrosis, pudiéndose ver puentes entre zona 3 y espacios porta. Por último, un grupo de pacientes puede presentar cirrosis aunque en esta etapa histológica las características típicas de EHNA (esteatosis inflamación, cuerpos de Mallory), pueden desaparecer.

Pese a no haber un marcador serológico fidedigno que permita predecir fibrosis en un individuo determinado, al gu-

nos estudios muestran factores predictivos de fibrosis que permiten seleccionar a los pacientes que podrían ser candidatos para una biopsia hepática.^{23,35,36} Raitzu y col.³⁶ establecieron un puntaje predictivo basado en cuatro variables que denominaron BAAT (Body Mass Index - índice de masa corporal -, Age at Liver biopsy edad al momento de la biopsia, ALT y Triglicéridos). El score fue el cual cada de la siguiente manera: BMI >28 = 1, BMI < 28 = 0; Edad a la biopsia > 50 = 1, edad <50 = 0; ALT > 2 veces el valor normal = 1, < 2 veces el valor normal = 0; Triglicéridos > 1.7 mmol/l = 1, <1.7 mmol/l = 0, por lo tanto hay un rango de 0 a 4. Un score BAAT de 0 o 1 fue observado en 30% de los 93 pacientes con sobrepeso estudiados, ninguno de los cual estaba en fibrosis septal (valor predictivo negativo 100%, sensibilidad 100%, especificidad 47%). En cambio, un score BAAT de 4 fue observado solo en 4 pacientes, y todos los tenían fibrosis septal (especificidad 100%, valor predictivo positivo 100%, sensibilidad 14%). Otro estudio³⁵ determinó que la presencia de obesidad y de DM tipo II son los mejores factores predictivos de fibrosis. Combinando estos parámetros con la edad al momento de la biopsia (<45 o >45 años) y la relación AST/ALT >1 o <1, se logra establecer probabilidades de fibrosis en pacientes con EHNA. Así, un paciente mayor de 45 años con obesidad o de DM tipo II y cuya relación AST/ALT es > 1 tiene un 66% de chance de tener fibrosis en la biopsia hepática. Queda pues a criterio de cada médico decidir de acuerdo al afección actual es en la literatura quienes son los pacientes que se beneficiarían de una biopsia hepática o simplemente de observación y medidas conservadoras como reducción ponderal, control del ainsulinoresistencia y exámenes periódicos.

Historia Natural

Se sabe que existen diferentes estadios en la progresión de la esteatosis, desde la esteatosis simple hasta la cirrosis, como ha sido mencionado. Los individuos que tienen esteatosis simple y no EHNA tienen generalmente buen pronóstico y poca progresión a fibrosis. Algunos estudios^{37,38}, que siguieron a pacientes a 10-21 años con biopsias demostraron que no hubo avance hacia formas más severas de EHNA. Pero por otro lado, hay reportes de obesidad mórbida que fueron sometidos a bypass y uno de ellos sufrió un período de peso demasiado rápida, que desarrollaron EHNA.³⁹ Powell³⁸ siguió a 42 pacientes con EHNA por un promedio de 45 años, y demostró que 6 mostraron progresión a fibrosis y uno desarrolló cirrosis.

Muchos pacientes con cirrosis criptogénica tienen factores de riesgo para EHNA y se sospecha que pueden haber sido pacientes con EHNA en etapas anteriores que progresaron en forma silenciosa a cirrosis. Poornavalay y col.⁴⁰ compararon a un grupo de pacientes con cirrosis criptogénica con otros cirróticos de causas conocidas diversas. Encontraron una prevalencia de obesidad del 47% vs. 24.4% en los controles, una prevalencia de DM tipo II del 47% vs. 22% en control es, y la presencia simultánea de obesidad + DM tipo II en 23% vs. 5% en control es.

Raitzu y col.⁴¹ compararon el curso clínico de 10 pacientes con cirrosis criptogénica y obesidad, con 10 pacien-

tes con cirrosis criptogénica no obesos y 391 pacientes con hepatitis C y cirrosis. Sorprendentemente, la mortalidad de los pacientes cirróticos obesos a los 30 meses fue significativamente mayor que la de los pacientes con hepatitis C, detectándose además carcinoma hepatocelular en 8 de los 27 pacientes (27%). Bugianesi y col.⁴² estudiaron a un grupo de pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular, comparando cirróticos criptogénicos con cirróticos por hepatitis B/C alcohólica. Los autores encontraron que la prevalencia de obesidad, hipertrigliceridemia > 200 mg/dL y de DM tipo II era significativamente mayor en los cirróticos criptogénicos. Nair y col.⁴³ estudiaron más de 19,000 hígados explantados en una gran base de datos norteamericana de trasplante hepático, encontrando carcinoma hepatocelular en 3.4% (659 pacientes), que constituyeron el grupo de estudio. La obesidad fue un factor predictivo independiente para carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis alcohólica (OR 32 con 95% I.C.) y más notoriamente para cirrosis criptogénica (OR 11.1 con 95% I.C.). La obesidad no fue un factor de riesgo para hepatitis B/C, cirrosis biliar primaria o hepatitis autoinmune. Marrero y col.⁴⁴ en un estudio recientemente publicado analizaron 105 pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular en un centro en los Estados Unidos, encontrando que la etiología más común de cirrosis en dichos pacientes fue la hepatitis C (51%), seguida por la cirrosis criptogénica (29%). La mitad de estos tenían características clínicas compatibles con el perfil de HGNA. Interesantemente, los pacientes con cirrosis criptogénica y carcinoma hepatocelular en este estudio, tuvieron menor frecuencia de supervigilancia periódica para dicha neoplasia encontrándose tumores de mayor tamaño al inicio.

En síntesis, el HGNA es una entidad que en estadios de esteatosis sin inflamación o fibrosis parece tener una evolución favorable a no haber EHNA establecida, un porcentaje significativo puede progresar a cirrosis. Una vez ocurrida la cirrosis hepática los pacientes tienen todas las complicaciones y mortalidad de pacientes con cirrosis por otras etiologías, incluyendo el carcinoma hepatocelular. El curso clínico usual es silencioso y llevar al diagnóstico tardío de dicha neoplasia.

Tratamiento

Hasta el momento no existe estudios publicados en forma controlada para el tratamiento del HGNA y la estrategia actual es circunscribirse a eliminar los factores de riesgo para dicha condición, esto es, reducción de peso y corrección del ainsulinoresistencia como medidas fundamentales. No obstante, no contamos con estudios alargados que determinen con certeza que dichas acciones modifiquen la historia natural del HGNA.

Recomendaciones recientemente publicadas acerca de la pérdida de peso en población adulta, sugieren que el paciente con sobrepeso debe perder inicialmente un 10% de su peso actual.⁴⁵ Como ha sido mencionado, la pérdida de peso demasiado rápida puede dar lugar a un empeoramiento del problema. Adicionalmente, la pérdida de peso acelerada (> 15 Kg. por semana), está asociada a un riesgo aumentado de complicaciones.⁴⁶ Aunque no existen recomendaciones oficiales acerca de cuán frecuente debe controlarse a

bioquímica hepática en pacientes obesos sometidos a pérdida ponderal marcada, la mayoría de expertos recomiendan hacer lo mensual mente²⁹. No existe suficiente información en cuanto al contenido de la dieta propiamente dicho, habiendo algunos reportes que señalan que el aumento de fibra podría tener relación con el mejoramiento de la resistencia a la insulina²⁹, así como la adición de ácidos grasos poliinsaturados podría tener un efecto benéfico en el mismo sentido⁴⁷. El ejercicio y la intensidad del mismo son factores que influyen positivamente en los pacientes con sobrepeso e insulina-resistencia⁴⁸ por lo cual se recomienda que los regímenes dietéticos se asocien a una actividad física prudente.

Debido a la asociación que existe entre la EHNA y la insulina-resistencia, resulta atractivo pensar en el uso de agentes farmacológicos para la corrección de este problema en pacientes con EHNA. Existe actualmente dos categorías de drogas con esta propiedad, las biguanidas (Metformina) y las Tiazolidinedionas (Pioglitazona y Rosiglitazona). Un estudio recientemente publicado por Marchesini y col.⁵¹ donde se administró Metformina, 500 mg 3 veces al día por 4 meses a 20 pacientes con EHNA histológicamente documentada, demostró mejoría en un 50% en nivel de ALT, aunque no hubo control histológico. En un estudio publicado como abstracto recientemente, Sanyal y col.⁵² estudiaron 21 pacientes con EHNA, de los cuales 10 recibieron Pioglitazona asociada a vitamina E (como antioxidante y supuesto hepatoprotector) y 11 recibieron Vitamina E solamente. Al os 6 meses realizaron biopsias hepáticas de control, evidenciándose una mejoría en los scores de esteatosis, balanceamiento de hepatocitos y presencia de cuerpos de Mallory en aquellos que recibieron la asociación, mientras que en los que recibieron vitamina E solamente, no hubo cambios significativos.

La asociación de hipertriglicéridemia con HGNA y EHNA, es conocida y ha sido también comentada. Un estudio demostró mejoría en la bioquímica hepática en pacientes con EHNA e hipertriglicéridemia que recibieron Gemfibrozil⁵³ aunque no se realizó un control histológico en dicho grupo. No existe estudios a gran escala o publicados con los inhibidores del enzima 3-hidroxi-metil-glutaril coenzima A reductasa (comúnmente conocidos como estatinas), en HGNA o EHNA, pero se recomienda el monitoreo de enzimas hepáticas rutinariamente en pacientes recibiendo dichos agentes.

Asimismo, se tiene poca información acerca del rol de los agentes supuestamente hepatoprotectores en HGNA. Un estudio piloto controlado publicado por Laurin y col.⁵⁴ evaluó a 24 pacientes con EHNA quienes recibieron ácido ursodeoxicólico (UDCA) a 13-15 mg/kg/d. En dicho estudio, 16 pacientes que además tenían hipertriglicéridemia recibieron Cl ofibrato a 2 gramos diarios. Se observó una mejoría en los niveles de fosfatasa alcalina, ALT, AST, GGTP y esteatosis en los que recibieron UDCA, en cambio, en los que recibieron Cl ofibrato no se observó mejoría alguna en ninguno de los parámetros mencionados.

RESUMEN

El HGNA y su forma más agresiva, la EHNA son entidades que han captado el interés de la comunidad médica en general, especialmente por el aumento de la obesidad y diabetes en la población mundial. Hay evidencia cada vez más sólida que relaciona al HGNA con el denominado síndrome metabólico o síndrome X, al punto de aceptar al esteatosis hepática y su espectro como un elemento más de dicho síndrome junto con la diabetes, hipertensión, hipertriglicéridemia y obesidad. La resistencia a la insulina parece ser el punto común de convergencia de estas entidades.

La evaluación clínica de todo paciente con aminotransferasas anormal es debe tener en cuenta al HGNA y sus formas especialmente si el sujeto es obeso y/o diabético. Pese a los avances importantes en el campo de la imagenología, hoy por hoy la única manera de diferenciar EHNA de HGNA simple es mediante una biopsia hepática, cuya realización deberá ser sopesada y discutida extensamente con el paciente. El pronóstico del hígado grasos simple es generalmente bueno, mientras que si existe fibrosis, balanceamiento de hepatocitos, inflamación y presencia de cuerpos de Mallory, hay riesgo de progresión hacia la cirrosis hepática. La histología de la EHNA es indistinguible de la hepatitis alcohólica aunque el curso clínico es por lo general más benigno que el de esta última. Pese a este curso clínico lento y la ausencia de un número importante de pacientes presentando complicaciones de la cirrosis que incluyen al carcinoma hepatocelular, muchos pacientes requieren transplante hepático.

No existe tratamiento específico para esta condición, aunque todo esquema de tratamiento debe pasar por una reducción gradual y monitorizada del peso corporal, un régimen de dieta y ejercicios supervisados, y la corrección de los factores precipitantes. No existe aún tratamiento farmacológico específico aceptado para el HGNA o EHNA. Las evidencias actuales y algunos estudios piloto sugieren que el futuro parece estar concentrado en agentes que mejoren la resistencia a la insulina. Debemos mientras tanto procurar en lo posible estudiar la prevalencia del HGNA en nuestro medio y cuando clínicamente sea pertinente, estudiar histológicamente a aquellos pacientes con alto riesgo de fibrosis.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) LUDWIG J, VIGGIANO TR, MCGILL DB y col. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-438
- 2) YOUNOSSI ZM, DIEHL AM, ONG JP. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: An agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; 35(4), 746-752
- 3) DIEHL AM, GOODMAN Z, ISHAK K. Alcohol-like liver disease in non-alcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988; 95:1056-1062

- 4) BACON BR, FARAHVASH MJ, JANNEY CG, NEUSCHWANDER-TETRI BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103-1109
- 5) SAADEHAL S, YOUNOSSI ZM, REMER EM, GRAMLICH T y col. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123:745-750
- 6) ADINOLFI LE, GAMBARDELLA M, ANDREANA A, TRIPODI MF, y col. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotypes and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33:1358-1364
- 7) ONG J, YOUNOSSI ZM, SPEER C, OLANO A, y col. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease. *Liver* 2001; 21:266-271
- 8) BELLENTANI S, SACCOCCIO S, MASUTTI F y col. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132:112-117
- 9) FLEGAL KM, CARROLL MD, KUCZMARKSI RJ, JOHNSON CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:39-47
- 10) SILVERMAN JF, O'BRIEN KF, LONG S y col. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1349-1355
- 11) RUDERMAN N, CHISHOLM D, PI-SUNYER X, SCHNEIDER S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998; 47:699-713
- 12) ANGULO P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *NEJM* 2002; 346 (16):1221-1231
- 13) CLARK JM, BRANCATI FL, DIEHL AM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002; 122:1649-1657
- 14) HARRIS MI, FLEGAL KM, COWIE CC y col. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524
- 15) SILVERMAN JF, PORIES WJ, CARO JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. *Pathol Annu* 1989; 24:275-302
- 16) ASSY N, KAITA K, MYMIN D, LEVY C, ROSSER B y col. Fatty infiltration of the liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45:1929-1934
- 17) SANYAL AJ, CAMPBELL-SARGENT C, MIRSHAHI F, RIZZI WB y col. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120:1183-1192
- 18) MARCHESINI G, BRIZI M, MORSELLI-LABATE AM y col. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107:450-455
- 19) KIM JK, KIM YJ, FILLMORE JJ y col. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest* 2001; 108:437-446
- 20) ADACHI Y, MOORE LE, BRADFORD BU y col. Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Gastroenterology* 1995; 108:218-224
- 21) HAINES NW, BAKER AL, BOYER JL, y col. Prognostic indications of hepatic injury following jejunal ileal bypass for refractory obesity: a prospective study. *Hepatology* 1981; 1:161-165
- 22) REQUARTH JA, BURCHARD KW, COLACCHIO TA y col. Long-term morbidity following jejunoileal bypass. The continuing potential need for surgical reversal. *Arch Surg* 1995; 130:318-325
- 23) COPE K, RISBY T, DIEHL AM y col. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119:1340-1347
- 24) MARRA F y col. Ligands of peroxysome proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 119 (2): 466-478
- 25) RAO MS, REDDY JK. Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21 (1): 43-55
- 26) ZHANG Y y col. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372 (6505): 425-432
- 27) LECLERCQ IA. Constitutive and inducible expression of hepatic CYP2E1 in leptin-deficient ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268 (2):337-344
- 28) ANGULO P, KEACH JC, BATTS KP, LINDOR KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356-1362
- 29) SANYAL AJ. AGA Technical review on Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123:1705-1725
- 30) GORE RM. Diffuse Liver Disease, in: Gore RM, Levine RS, Laufer I, eds. *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. Philadelphia: Saunders 1994: 1968-2017
- 31) JACOBS JE, BIRNBAUM BA, SHAPIRO MA, LANGLOTZ CP y col. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT. *AJR* 1998; 171:659-664
- 32) MENDLER MH, BOUILLET P, LE SIDANER A, LAVOINE E y col. Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: limited clinical value in comparison to ultrasound scan and single-energy CT, with special reference to iron overload. *J Hepatol* 1998; 28:785-794

- 33) VAN NESS NM, DIEHL AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989; 111:473-478
- 34) SORBI D, MCGILL DB, THISTLE JL, THERNEAU TM y col. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3206-3210
- 35) MATTEONI CA, YOUNOSSI ZM, GRAMLICH T, BOPARI N y col. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-1419
- 36) RAITZU V, GIRAL P, CHARLOTTE F y col. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118:1117-1123
- 37) TELI MR, JAMES OF, BURT AD, BENNETT MK y col. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22:1714-1719
- 38) POWELL EE, COOKSLEY WG, HANSON R, SEARLE J y col. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74-80
- 39) DRENICK EJ, FISLER J, JOHNSON D. Hepatic steatosis after intestinal bypass—prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology* 1982; 82:535-548
- 40) POONAWALA A, NAIR SP, THULUVATH PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-controlled study. *Hepatology* 2000; 32:689-692
- 41) RAITZU V, BONYHAY L, DI MARTINO V, CHARLOTTE F y col. Survival, liver failure and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35:1485-1493
- 42) BUGIANESI E, LEONE N, VANNI E, MARCHESINI G y col. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123:134-140
- 43) NAIR S, MASON A, EASON J y col. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002; 36:150-155
- 44) MARRERO JA, FONTANA RJ, SU GL y col. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36:1349-1354
- 45) Anonimo. Executive summary on the clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998; 158:1855-1867
- 46) WEINSIER RL, WILSON LJ, LEE J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: A guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med* 1995; 98:115-117
- 47) LUO J, RIZKALLA SW, BOILLLOT J, y col. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids improve adipocyte insulin action and glucose metabolism in insulin-resistant rats: relation to membrane fatty acids. *J Nutr* 1996; 126:1951-1958
- 48) KANG J, ROBERTSON RJ, HAGBERG JM, KELLEY DE y col. Effect of exercise intensity on glucose and insulin metabolism in obese individuals and obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19:341-349
- 49) MARCHESINI G, BRIZI M, BIANCHI G, TOMASSETTI S y col. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358:893-894
- 50) SANYAL AJ, CONTOS MJ, SARGEANT C, STRAVITZ RT y col. A randomized controlled pilot study of pioglitazone and vitamin E versus vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; A-875, AASLD meeting
- 51) BASARANOGU M, ACBAY O, SONSUZ A. A controlled trial of Gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis (letter). *J Hepatol* 1999; 31:384
- 52) LAURIN J, LINDOR KD, CRIPPIN JS, GOSSARD A y col. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23:1464-1467.