

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

DR. JAIME PONIACHIK TELLER

Definición

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.

Clínicamente suele cursar en forma asintomática y las pruebas hepáticas pueden ser normales, o mostrar discreta elevación de aminotransferasas, de predominio la pirúvica.

Histológicamente se caracteriza por la presencia de infiltración grasa macrovacuolar, la cual puede estar asociada a grados variables de inflamación lobulillar con o sin fibrosis, y eventualmente puede desarrollarse una cirrosis hepática. Estos hallazgos histológicos en el hígado son similares a los observados en la enfermedad hepática alcohólica (EHA), pero en ausencia de ingesta de alcohol en las cantidades conocidas como causantes de daño hepático (mayor de 40 g a la semana).

No se conocen los mecanismos etiopatogénicos del HGNA, pero existen factores asociados: obesidad y sobrepeso (69-100%), diabetes mellitus tipo 2 (36-75%), hiperlipidemia (20-80%), fármacos y otros.

La prevalencia e incidencia del HGNA son difíciles de determinar, pero representa alrededor del 10-24% de la población general, alcanzando entre el 50-74% en individuos obesos. En la población pediátrica se ha descrito un 2,6% de prevalencia, con cifras de 22 a 53% en niños obesos; además, representan entre el 1-10% de las biopsias hepáticas en centros de referencias. Por otro lado, sobre el 90% de los aumentos inexplicables de aminotransferasas son causadas por HGNA.

Probablemente la presencia de dos factores de riesgo parece tener un efecto aditivo aumentando la gravedad del HGNA, hecho especialmente frecuente en el caso de la diabetes y la obesidad. Clásicamente se ha considerado una enfermedad de mujeres de mediana edad, obesas y diabéticas, sin embargo, en series más recientes, se ha observado mayor frecuencia en hombres y menor prevalencia de diabéticos y obesos, existiendo un alto porcentaje donde no se identifica ningún factor predisponente conocido para el HGNA.

Desde un punto de vista patogénico, puede definirse como una enfermedad metabólica adquirida, que resulta del depósito de triglicéridos dentro de los hepatocitos (esteatosis). En la actualidad se acepta que la

esteatosis hepática constituye la lesión precursora necesaria para la aparición de inflamación y luego fibrosis. En esta evolución, se han implicado tres mecanismos: la hiperinsulinemia e insulinoresistencia, la formación de radicales libres del oxígeno (ROS) a partir de la peroxidación de la grasa, y la liberación de determinadas citoquinas proinflamatorias. Algunas de estas citoquinas, como el TNF- α , pueden estar activadas por estímulo de endotoxinas bacterianas producidas en el intestino delgado.

Clínica

En la mayoría de los casos, el HGNA es asintomático, sin embargo, puede progresar hasta una cirrosis en ausencia de manifestaciones clínicas. En ocasiones, pueden presentar astenia y dolor en hipocondrio derecho con hepatomegalia al examen físico. Los exámenes de laboratorio pueden ser normales o presentar leves alteraciones, tales como un aumento de aminotransferasas (2-3 veces su valor normal), siendo mayor el aumento de la pirúvica. Con menor frecuencia, existe una elevación de la fosfatasa alcalina y de la g-glutamyl-transpeptidasa. En ocasiones se detecta una alteración del perfil metabólico del hierro (cifras altas de ferritina con saturación de transferrina normal), cuyo significado en la actualidad es incierto. Los parámetros bioquímicos de función hepatocelular (albúmina, actividad de protrombina, bilirrubina) no suelen estar alterados. El grado de obesidad se correlaciona con la severidad histológica. Aunque el HGNA se encuentra entre las causas de cirrosis previamente catalogadas como criptogenética, no está establecida la frecuencia con que se produce ni el tiempo requerido para ello.

Diagnóstico

El HGNA siempre debe ser incluido entre las posibilidades diagnósticas de pacientes con hipertransaminasemia crónica, sin otra causa identificable de enfermedad hepática crónica, especialmente en presencia de alguno de los factores reconocidos como de riesgo (obesidad, diabetes tipo 2, hiperlipemia). La elevación predominante de aminotransferasa pirúvica y la presencia de un hígado intensa y finalmente hiperecogénico (patrón brillante) en la ecografía abdominal.

Para establecer el diagnóstico de HGNA es necesario que se cumplan tres condiciones:

1. Ausencia de exposición al alcohol (ingesta menor a 40 g semanales), dato que suele obtenerse mediante la anamnesis (paciente y familiares), y utilizando los marcadores bioquímicos clásicamente reconocidos para el alcoholismo como volumen corpuscular medio de los hematíes y gamma-glutamyl-transpeptidasa.
2. Ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica, tales como: Hepatitis C, B, autoinmune, metabólica u otras.
3. Biopsia hepática con lesiones típicas, tales como: a) Esteatosis simple: depósito aislado de grasa en el citoplasma de los hepatocitos, de predominio macrovesicular y centrolobulillar; b) HGNA con inflamación "Esteatohepatitis" con o sin fibrosis y c) Cirrosis: nódulos de regeneración rodeados de bandas de fibrosis, puede observarse en los nódulos, esteatosis, cuerpos de Mallory, e infiltrado de polimorfonucleares.

La presencia de esteatosis pura en la biopsia hepática parece claramente tener un mejor pronóstico, a diferencia de los pacientes que presentan fibrosis, aunque esta sea inicial.

Tratamiento

No existe ninguna terapia, que a la fecha, haya probado su eficacia de manera científica en la mejoría de las lesiones del HGNA, ni tampoco en evitar la progresión de la enfermedad.

La mayoría de las medidas recomendadas consisten en modificar los factores de riesgo que han sido asociados a la HGNA. La reducción del peso, el control de la hiperglicemia e hiperlipemia, y evitar o discontinuar el uso de fármacos potencialmente tóxicos son las claves del tratamiento en este momento. Desafortunadamente, parece que estas medidas no son útiles en todos los pacientes. Además, queda por establecer qué actitud terapéutica debemos adoptar en los casos cada vez más frecuentes del HGNA, en los que no se identifica ninguna de las condiciones de riesgo tradicionalmente aceptadas en la literatura.

En la esteatosis hepática simple, basta recomendar la reducción gradual de peso si existe obesidad. El control del peso y el ejercicio parece traducirse en una mejoría de la bioquímica hepática y de la esteatosis, aunque no se ha demostrado un efecto beneficioso en la inflamación ni en la fibrosis. No está determinada la cuantificación exacta del grado de pérdida de peso que se requiere para normalizar el perfil hepático, se considera un ritmo adecuado disminuir 3-4 kg al mes; evitando las

reducciones rápidas, ya que se movilizan grandes cantidades de ácidos grasos, lo que empeoraría más la esteatosis hepática.

La diabetes mellitus tipo 2, es la segunda condición asociada al HGNA en orden de frecuencia; muchos pacientes diabéticos son obesos y múltiples estudios han demostrado la mejoría en la tolerancia a la glucosa tras la disminución de peso. Considerando que la hiperinsulinemia e insulino resistencia pueden intervenir en la patogenia del HGNA, se han buscado nuevos fármacos que mejoren el control de la glicemia, pero sin estimular la secreción de insulina. También el control del peso parece ser el pilar básico en el control de la hiperlipemia asociada al HGNA. El uso de hipolipemiantes, como el clofibrato, no ha demostrado mejoría bioquímica ni histológica en estos pacientes.

En cuanto a los fármacos implicados en la aparición del HGNA, parece lógico evitar su administración y retirarlos si se sospecha hepatotoxicidad. No se ha establecido el tiempo ni la dosis capaz de producir HGNA.

En los casos de HGNA asociada a sobrecrecimiento bacteriano (cirugía de la obesidad, divertículos de intestino delgado, resección intestinal masiva), el tratamiento antibiótico es capaz de prevenir o revertir la esteatosis, e incluso la inflamación y fibrosis. Aunque no existe una pauta establecida, la mayoría de estudios utilizan el metronidazol a dosis de 750-2.000 mg/d durante periodos de 3 meses alternando con otros sin tratamiento.

Al igual a lo que sucede en la hepatitis alcohólica con la supresión del alcohol, en el HGNA, a pesar de controlar adecuadamente su causa, no se consigue evitar la progresión en todos los casos. Por ello, se han buscado fármacos que puedan detener la progresión del HGNA, independientemente de cuál sea su causa. Se han evaluado algunos de estos tratamientos específicos que podrían actuar sobre mecanismos patogénicos del HGNA, pero los resultados son muy preliminares. El ácido ursodeoxicólico a dosis de 13-15 mg/Kg/día durante 12 meses, puede existir mejoría de laboratorio y de la esteatosis hepática, pero no del resto de lesiones morfológicas del HGNA.

Basándose en las teorías patogénicas actuales que implican a las endotoxinas bacterianas, determinadas citoquinas (TNF- α), y formación de radicales libres de oxígeno, es posible que en un futuro próximo puedan desarrollarse terapias específicas para evitar la aparición de inflamación y fibrosis, características del HGNA. Sustancias antioxidantes como el α -tocoferol, del que existe un estudio piloto con resultados

favorables, y el S-adenosil-L-metionina (SAME), los anticuerpos anti-TNF α y el uso de antibióticos, son medidas que en un futuro pueden demostrar su utilidad. El manejo terapéutico de las descompensaciones de la cirrosis hepática esteatohepática, es similar al de la cirrosis de otra etiología, incluyendo el trasplante hepático. Este tiene las mismas indicaciones que para el resto de las etiologías de cirrosis, y en algún caso se ha descrito la recurrencia de la enfermedad al persistir el factor etiológico. Por último, no se debe olvidar que estos pacientes parecen ser especialmente sensibles a pequeñas cantidades de etanol, probablemente como consecuencia de un polimorfismo genético en el citocromo CYP2E1 o en el TNF- α , por lo que se debe prestar especial atención a la abstinencia alcohólica.

Referencias

- 1.- Bacon B, Farahvash M, Janney C, Neuschwander-Tetri B. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
- 2.- Diehl A M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 221-9.
- 3.- James O, Day C. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998; 29: 495-501.
- 4.- Laurin J, Lindor K, Crippin J et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-7.
- 5.- Ludwig J, McGill D, Lindor K. Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 398-403.
- 6.- Matteoni C, Younossi Z, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
- 7.- Angulo P, Keach J, Batts K, Lindor K. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
- 8.- Ratziu V, Giral P, Charlotte F et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-23.
- 9.- Sheth S, Gordon F, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-45.
- 10.- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver. *N Engl J Med* 2002; 346: 16: 1221-31.