

**Enfermedad de hígado
graso no alcohólico:
Un problema silente en la salud
Costarricense**

**Non alcoholic fatty
liver disease:
A silent problem in
Costa Rican Health.**

Andrés Francisco Garzona Navas¹, María Rebeca Esquivel Zúñiga²

¹Médico General, andresgarzona@gmail.com

²Médico General, rebe_705@hotmail.com

Recibido: 14 agosto 2014

Aprobado: 3 diciembre 2014

Resumen

La enfermedad de hígado graso no alcohólico es una condición que engloba el espectro de esteatosis hepática no alcohólica simple y esteatohepatitis no alcohólica. Esta entidad afecta de un 20 a 30% de la población adulta general en sociedades occidentales. Asimismo suele estar asociada a obesidad, síndrome metabólico, diabetes, entre otras patologías cada vez más frecuentes a nivel mundial. Recientemente se reporta una prevalencia alarmante de 72% en pacientes diabéticos tipo 2 en Costa Rica, los cuales representan un aproximado 10,5% de los costarricenses. Su alta prevalencia, clínica silente, asociación importante a riesgo cardiovascular y de complicaciones hepáticas serias, convierten esta entidad en un tema de suma relevancia para la salud pública.

Palabras Clave: Hígado graso, esteatosis, síndrome metabólico, cirrosis, esteatohepatitis.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease is a condition that encompasses the spectrum of simple hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis. This condition affects 20 to 30% of the general adult population in Western societies. Is often associated with obesity, metabolic syndrome, and diabetes among other frequent diseases nowadays. Recently it has been reported an alarming prevalence of 72% diabetic type 2 patients in Costa Rica, which are approximately 10,5% of the population in the country. Its high prevalence, silent clinical manifestations, important cardiovascular risk and serious liver complications

association, turn this entity on a topic of great relevance to public health.

Keywords: Fatty liver, steatosis, metabolic syndrome, cirrhosis, steatohepatitis.

Materiales y Métodos

Con el fin de poder realizar esta revisión bibliográfica, se utilizó el buscador Pubmed con el sistema de búsqueda de MeSH con los términos "Nonalcoholic fatty liver disease/ (or classification, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment, cardiovascular mortality, physiopathology). De esta búsqueda el despliegue fue de 50 artículos excluyendo aquellos que eran estudios en animales y no se encontraban en inglés o español.

Introducción

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD, por su nombre en inglés; Non alcoholic fatty liver disease) se refiere a la presencia de esteatosis hepática (acúmulo lipídico en el hepatocito) en ausencia de ingesta excesiva de alcohol (<20g/día) u otras causas que puedan provocar acumulación de grasa en el tejido hepático como hepatitis viral C, enfermedad de Wilson, uso de fármacos (amiodarona, valproato de sodio, tamoxifeno, corticoesteroides, metrotexate, antirretrovirales) entre otras (1).

Esta entidad engloba un espectro de condiciones patológicas caracterizadas por la acumulación de

grasa en el parénquima hepático que van desde el hígado graso no alcohólico, la esteatohepatitis no alcohólica abreviada comúnmente como NASH por sus siglas en inglés, (Nonalcoholic steatohepatitis) hasta cirrosis la cual se asocia a múltiples complicaciones como carcinoma hepatocelular. El hígado graso se diferencia de la esteatohepatitis, ya que en la primera existe esteatosis sin evidencia de inflamación. En cambio en NASH la esteatosis hepática se asocia a inflamación hepática que muchas veces se puede manifestar con alteración de las pruebas de función hepática (2). Aunque esta condición es común y muy prevalente en nuestra población, el subdiagnóstico es un problema frecuente además de que el conocimiento de su historia natural, fisiopatología y tratamiento es limitado. Esta revisión se concentrará en estas áreas.

Historia

En 1980, Ludwig y sus colegas acuñaron de manera original el término esteatohepatitis no alcohólica para describir el patrón morfológico de lesión hepática en 20 pacientes valorados en la Clínica Mayo en un período de 10 años. Estos pacientes poseían evidencia histológica sugestiva de hepatitis alcohólica en sus biopsias hepáticas, sin el antecedente de consumo de alcohol. A lo largo de su corta historia se han utilizado otros términos para referirse a esta patología, como por ejemplo enfermedad hepática pseudoalcohólica, hepatitis diabética, enfermedad no alcohólica de Laennec o esteatonecrosis. Sin embargo al observarse que esta enfermedad representaba un grupo de patologías, se acordó utilizar el término enfermedad de hígado graso no alcohólico o el acrónimo NAFLD por sus siglas en inglés, desde 1986 (3).

Epidemiología

La NAFLD ha sido descrita alrededor del mundo y es el desorden hepático más frecuente en países occidentales donde conviven la mayoría de los factores de riesgo para esta patología como la obesidad central, diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), dislipidemia y síndrome metabólico. Estadísticas a nivel mundial reportan una prevalencia de un 6 a 35% (con una media en 20%), ya que este parámetro depende tanto de la población a la que se estudie como del método diagnóstico que se utilice (4).

Esta prevalencia aumenta en personas obesas o que padecen de DM-2. Se estima que en estos grupos poblacionales la prevalencia va desde 70% hasta un 90% en personas con obesidad mórbida.

Esta situación también involucra a nuestra región, ya que por ejemplo México investigó sobre el porcentaje de pacientes que en el contexto de síndrome metabólico presentaban esta patología. El resultado fue impactante ya que obtuvieron un 82,9% de prevalencia, es decir 8 de cada 10 individuos con síndrome metabólico tenían algún grado de hígado graso (5). Propiamente en nuestro país, 2010 se investigó sobre la prevalencia de NAFLD en personas con DM2, en un área urbana donde se obtuvo una prevalencia de 72% tanto en hombres como en mujeres, por lo que se estima que 72 de cada 100 personas diabéticas costarricenses tienen NAFLD. Según la última encuesta de enfermedades crónicas de nuestro país establece una proyección de 325000 personas diabéticas para 2010, por lo que se podría concluir que alrededor de 235 000 personas son portadoras de hígado graso no alcohólico y que 45 000 tienen a su vez inflamación las que puede evolucionar a cirrosis, hepatopatía terminal, o carcinoma hepática (6).

La mayoría de pacientes son diagnosticados con NASH entre los 40-50 años. Con respecto a su distribución por género existe cierta controversia ya que al inicio se describió con mayor frecuencia en mujeres, no obstante estudios posteriores mostraron lo contrario, por lo tanto los expertos sugieren la necesidad de cohortes con poblaciones grandes para resolver esta interrogante (7).

Asociación con otras enfermedades

Generalmente, pacientes con NASH presentan uno o más componentes del síndrome metabólico: obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, resistencia a la insulina o diabetes abierta. También se ha visto asociada con errores innatos del metabolismo como abetalipoproteinemia y galactosemia, cirugías como bypass jejunoileal o resección de intestino delgado, estados de malnutrición como marasmo o kwashiorkor, enfermedad inflamatoria intestinal, drogas o toxinas (3).

Se ha establecido que tanto NAFLD, DM-2 e hiperlipidemia poseen una patogenia similar, específicamente la resistencia a la insulina (9).

Patogénesis

Aunque la patogénesis exacta aún no ha sido dilucidada, la hipótesis prevalente entre los expertos del tema establece que está relacionada a varias lesiones o denominados "hits" que

provocan daño hepático progresivo. La injuria o “hit” inicial ocasiona esteatosis macrovesicular, de hecho se cree que la resistencia a la insulina juega un papel central en la retención de lípidos, particularmente triglicéridos dentro de los hepatocitos y en el aumento de ácidos grasos por una alteración de la β -oxidación mitocondrial. Posteriormente el segundo “hit” es generalmente atribuido al estrés oxidativo que induce la peroxidación de los lípidos de la membrana del hepatocito, producción de citoquinas e inducción del ligando Fas. Se ha descrito que la inducción de este ligando Fas es responsable de la progresión de esteatosis a NASH y luego a cirrosis. También se cree las toxinas bacterianas, la sobreproducción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) interleucina IL-1, IL-6, y las alteraciones en citocromos CYP2E1 y CYP4A son posibles gatillos de la progresión de la enfermedad y fibrogénesis (10).

Conforme avanza la investigación se añaden más insultos potenciales como la depleción del glutatión mitocondrial, hipoxia asociada a una alteración en el flujo sanguíneo o debido a la apnea obstructiva del sueño, desregulación en producción de adipocinas, dieta alta en fructosa y rápida pérdida de peso. Como se puede observar la larga lista de factores contribuyentes muestra la naturaleza compleja de la enfermedad por lo que encontrar un único mecanismo fisiopatológico es improbable (11).

Manifestaciones Clínicas

Los pacientes que sufren de hígado graso principalmente cursan asintomáticos. En algunas ocasiones pueden asociar leve dolor en el cuadrante superior derecho así como fatiga u otros síntomas inespecíficos. La obesidad es la anomalía al examen físico más común en estos pacientes, asimismo en algunos casos se puede documentar hepatomegalia, no obstante este suele ser un hallazgo ultrasonográfico en la mayoría de estudios. En casos más avanzados con poca frecuencia se puede documentar cambios de hepatopatía crónica evolucionada indistintos de otras etiologías (3,12,13).

Pruebas de Laboratorio

La elevación de las transaminasas es la alteración más frecuente a nivel de pruebas laboratorio en esta entidad, usualmente de 2 a 5 veces superior a los valores de referencia. Interesantemente los niveles de estas pruebas no correlacionan directamente con el grado de inflamación o cirrosis en la histología. Asimismo existen pacientes con cambios de esteatohepatitis en la

biopsia hepática sin elevar transaminasas.

Típicamente en los pacientes con NAFLD el aumento en las aminotransferasas presenta una relación de AST/ALT menor a 1, en contraste con la cirrosis o etiología alcohólica. La fosfatasa alcalina suele elevarse 2 veces del límite superior normal y la gamma glutamil transferasa (GGT) cuando se encuentra alterada suele ser un marcador relacionado con mayor estrés oxidativo (3,12,14).

Los exámenes de laboratorio son herramientas importantes en el diagnóstico diferencial de otras etiologías de daño hepático, como lo son virus hepatotróficos, enfermedades autoinmunes, trastornos metabólicos como la enfermedad de Wilson o hemocromatosis, entre otros. No obstante, algunos pacientes pueden presentar títulos bajos de anticuerpos antinucleares (ANA) así como en otros casos elevación en el nivel de ferritina, sin embargo en los últimos, el índice hepático de hierro es consistentemente menor a 1,9 (3,8,12).

Pruebas de Imágenes

El ultrasonido es la prueba de imágenes más utilizada en la clínica para la detección de NAFLD, esta herramienta tiene 85% y 94% de sensibilidad y especificidad respectivamente según un metanálisis de 4720 pacientes. Existen reportes que la sensibilidad suele verse disminuida en especial en pacientes con obesidad mórbida. Técnicas como la tomografía y la resonancia magnética pueden detectar esteatosis, pero son más costosos, suelen tener disponibilidad más limitada y al igual que US no logran distinguir entre subtipos de NAFLD, por lo que son menos utilizadas (3,15,16).

Diagnóstico

Para el diagnóstico de NAFLD son necesarias 3 condiciones fundamentales, que son: la demostración de esteatosis hepática ya sea por imágenes o biopsia (esta última aceptada como patrón de oro), descartar el consumo importante de alcohol y descartar otras causas posibles de esteatosis. Asimismo el único estudio disponible para diferenciar el NASH del NAFLD es la biopsia hepática. Este procedimiento que conlleva un riesgo de morbilidad y discreta mortalidad entre otros inconvenientes, por lo que se ha buscado parámetros clínicos para estratificar pacientes que tienen más riesgo de esteatohepatitis y fibrosis, en los cuales estaría más justificado el uso de la biopsia para fines diagnósticos y



pronósticos. Para dichos fines, las guías actuales recomiendan la identificación de síndrome metabólico y el uso del NAFLD score (<http://naflscore.com>) que toma 6 parámetros clínicos y de laboratorio (edad, índice de masa corporal, hiperglicemia, plaquetas, relación AST/ALT y albúmina) (8,17,18,19).

En la actualidad no se recomienda el tamizaje a todos los pacientes con factores de riesgo debido a que aún no se cuenta con evidencia suficiente que justifique el costo beneficio del uso de esta práctica (8).

NAFLD y Riesgo Cardiovascular

Aunque en la historia natural de esta enfermedad existe la importante asociación con cirrosis y aumento del riesgo de hepatocarcinoma, la principal causa de mortalidad de estos pacientes son los eventos cardiovasculares. Pacientes con esteatosis presentan marcadores de aterosclerosis subclínica como el aumento del grosor de la íntima-media carotídea. A pesar de que muchos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular suelen coexistir pacientes con hígado graso, en estudios observacionales se logró documentar una mayor incidencia eventos clínicos cardiovasculares, mayor severidad de enfermedad aterosclerótica coronaria y aumento en la mortalidad en pacientes que presentaban enfermedad NAFLD y subtipos en comparación con poblaciones control. Actualmente se acepta que en la patogenia del hígado graso se comparten vías comunes con la aterosclerosis, coexistiendo en estrecha relación y agravando el estado de inflamación crónica en gran número de pacientes (2,12,14, 20-24).

Tratamiento

Tratamiento No Farmacológico:

El tratamiento del hígado graso en la actualidad debe centrarse en la pérdida de peso del paciente, así como en el reforzamiento de estilos de vida saludables y control de otros factores de riesgo. La pérdida de peso de aproximadamente 3-5% del peso corporal mejora la esteatosis y parámetros metabólicos, pero para disminuir el proceso de necroinflamación se necesita una pérdida de peso de hasta un 10%. No obstante, una pérdida de peso de manera muy acelerada también puede exacerbar la lesión hepática, por lo que se recomienda idealmente una pérdida gradual, de no

más de 1,6 kg por semana a expensas de una dieta hipocalórica usualmente (8,25).

No se cuenta con evidencia per se que el ejercicio mejore parámetros en la histología hepática, pero su implementación se ha asociado a una pérdida de peso más sostenida con el paso del tiempo.

Asimismo es recomendable evitar el daño hepático por otras causas, como el alcohol o fármacos. La cirugía bariátrica no está contraindicada en estos pacientes, sin embargo no es una indicación exclusiva para el tratamiento del hígado graso (8,25).

Tratamiento Farmacológico:

En este momento no existe evidencia de alta calidad para sustentar la terapia farmacológica de manera contundente en los pacientes con NAFLD. Los antioxidantes han obtenido resultados consistentemente heterogéneos. El principal exponente de la clase anterior es la vitamina E, considerada como primera línea farmacológica en pacientes con NASH que no son diabéticos. La vitamina E ha sido utilizada en dosis de 800 UI diarios. Sin embargo el consumo de más de 400 UI diarios de esta vitamina se ha relacionado en el pasado con aumento en mortalidad por cualquier causa, por lo que la dosificación de 800 UI puede ser controversial. Las recomendaciones actuales establecen que se debe evitar el uso de esta terapia en pacientes diabéticos, NAFLD sin biopsia, o cirrosis (8,25,26).

La pioglitazona ha presentado evidencia mejorando la histología hepática y puede ser usada en este contexto, no obstante carece de estudios a largo plazo que garanticen seguridad. La metformina carece de evidencia en este contexto, por lo que no se usa para tratamiento exclusivo de hígado graso, lo mismo sucede con el uso del ácido ursodesoxicólico. Por el momento, se considera prematuro el uso de omega 3 y estatinas como tratamiento debido a la falta de evidencia contundente que demuestre beneficio en esta patología. Es importante recalcar que las estatinas no están contraindicadas en pacientes con hígado graso y pueden utilizarse en estos pacientes por otras indicaciones (8,25,27).

Conclusión

La enfermedad de hígado graso no alcohólico es actualmente una pandemia silente en estrecha relación a la obesidad, diabetes y síndrome metabólico. Está asociada a un incremento en la mortalidad por causas cardiovasculares y tiene el potencial de progresar a cirrosis y

hepatocarcinoma, convirtiéndose en un importante problema de salud pública.

Su fisiopatología aún no está del todo dilucidada sin embargo impresiona ser un proceso multifactorial relacionado otras patologías usualmente concomitantes en estos pacientes. Para llegar al diagnóstico se requiere un acucioso estudio de otras causas de lesión hepática así como el uso de herramientas de laboratorio y gabinete. La biopsia hepática continua siendo el único estudio para distinguir identificar la esteatohepatitis, no obstante existen herramientas clínicas prácticas para valorar la realización de la misma. El tratamiento de primera línea continúa siendo la disminución de peso gradual, los estilos de vida saludables y el control de factores de riesgo cardiovascular. A pesar de que existe la terapia farmacológica aún es necesaria evidencia de peso que justifique el uso de estas terapias en el NAFLD. Es indispensable la cohesión de esfuerzos multidisciplinarios tanto a nivel local como global, para continuar con la investigación y avances en el manejo de esta patología.

Referencias bibliográficas

1. Nascimbeni , Pais R, Bellentani S, Day C, Ratziu V, Loria P, Lonardo A. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *Journal of Hepatology* 2013;59: 859-871
2. Verdelho M, Cortez-Pinto H. Non alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *World J Gastroenterol* 2014;20(36):12956-12980
3. Sass, D, Chang P, Chopra, K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases and Science* 2005;50(1)171-180
4. Vernon, G, Baranova, A, Younossi M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-285
5. Castro-Martinez M, Banderas-Lares, D, Ramírez-Martínez J. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Cir Cir* 2012;80;128-133
6. Laclé-Murray A, Esquivel-Chaverrí M, Madrigal-López M, Alpizar-Chacón C. Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2. *Acta méd costarric* 2014;56(1) 17-22
7. Ong J, Pitts A, Younossi Z. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 49:608-12
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and American

Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55(6) 2009-2022

9. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, Finch J, Gastaldelli A, Harrison S, Tio F, Cusi K. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 1389-1397
10. Stojavljevic S, Gomercic M, Virovic L et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key factor mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(48):18070-18091
11. Peverill W, Powell L, Skoien R. Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH: Beyond Steatosis and Inflammation. *Int. J.Mol. Sci* 2014;15,8591-8638
12. Mcavoy N, Ferguson J, Campell I, Hayes P. Non-alcoholic fatty liver disease: natural history, pathogenesis, and treatment. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006;6;251-60
13. Amarapukar D, Kamani P, Patel n et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease. Population based study; *Ann Hepatol* 2007;6;16
14. Targher G, Day C, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Eng J Med* 2010;363;1341-50
15. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta analysis. *Hepatology* 2011;54:1082
16. Saadeh S, Younossi Z, Remer E et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123: 745
17. Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann of Medicine* 2011; 43(8)617-49
18. Angulo P, Hui J, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45:846-854
19. Wieckowski A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2007; 46:582-589.
20. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25: 1045-50.
21. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29:1325-30.

22. Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008;121:72-8.
23. Kim HC, Kim D, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009;204:521-5.
24. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in nonalcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008;51: 1947-53.
25. Musso G, Gambino R, Casseder M, Pagano G. A Meta-Analysis of Randomized Trials for the treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2010;52(1)79-104
26. Miller R, et al. Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142:37-46.
27. Pastori D, et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease* 2015; 47; 4–11.