

ESTEATOSIS Y ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

G Castellano
M Pérez Carreras

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una entidad clinicomorfológica caracterizada por hallazgos histológicos en el hígado similares a los observados en la hepatitis alcohólica, pero que afecta a pacientes que no consumen alcohol en cantidades conocidas como causantes de daño hepático. Esta enfermedad representa un espectro lesional que, al igual que la hepatopatía alcohólica, va desde una esteatosis simple, pasando por una esteatohepatitis hasta la fibrosis y cirrosis con grasa. Constituye probablemente la tercera causa de enfermedad hepática, tras la hepatopatía alcohólica y el virus de la hepatitis C y, por su estrecha asociación con la obesidad y la alta prevalencia de ésta, hay autores que consideran a la EHNA como la causa más frecuente de hepatopatía en la sociedad americana. La prevalencia e incidencia de la EHNA son difíciles de determinar, estimándose en 5,1/100.000 habitantes la prevalencia y en aproximadamente 1/100.000 habitantes/año su incidencia. Se encuentra en el 1,2-9% de las biopsias hepáticas, con una proporción de 1:10-15 con respecto a la hepatitis alcohólica.

La etiología y mecanismos que intervienen en la aparición de la enfermedad no son bien conocidos, pero se reconocen una serie de condiciones asociadas (factores de riesgo) que favorecen la aparición de las lesiones de EHNA por mecanismos aún no totalmente aclarados (tabla 1). Entre ellas figuran con mayor frecuencia el sexo femenino (65-83%), la obesidad (69-100%), la diabetes mellitus tipo 2 (36-75%) y la hiperlipemia (20-81%). La coincidencia de más un factor de riesgo parece tener un efecto acumulativo aumentando la gravedad de la EHNA, hecho especialmente frecuente en el caso de la diabetes y la obesidad. Aunque clásicamente se ha considerado una enfermedad de mujeres de mediana edad, obesas y diabéticas, en las series más recientes se ha observado un nuevo perfil de la EHNA: el diagnóstico se realiza a una edad más temprana, la frecuencia en varones es mayor (53%) y la mayoría de los pacientes no son diabéticos ni obesos. Es más, hasta en el 46% de los casos no se identifica ningún factor predisponente conocido para la EHNA.

Desde un punto de vista patogénico, el hígado graso no alcohólico 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 constitución de la fase de EHNA (inflamación y 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.

Tabla 1: Condiciones asociadas a la EHNA.

1. FACTORES NUTRICIONALES/METABÓLICOS

- Obesidad.
- Diabetes mellitus tipo 2 e hiperglucemia.
- Hiperlipidemia.
- Pérdida de peso acelerada.
- Ayuno.
- Nutrición parenteral total.
- Glucosa intravenosa la semana previa a la muerte.

2. FACTORES GASTROINTESTINALES

- Bypass yeyunoileal o yeyunocólico.
- Resección extensa de intestino delgado.
- Gastroplastia para obesidad mórbida.
- Derivación biliopancreática.
- Diverticulosis extensa de intestino delgado.

3. FÁRMACOS

- Amiodarona, maleato de perhexelina y 4,4'-dietilaminoetoxihexestrol.
- Estrógenos sintéticos.
- Tamoxifeno.
- Bloqueantes de los canales del calcio (nifedipino).
- Corticoesteroides.
- Acido acetilsalicílico.
- Acido valpróico.
- Ácidos 2-arylpropiónicos (pirprofeno, naproxeno, ibuprofeno y ketoprofeno).
- Antidepresivos (amineptina y tianeptina).
- Tetraciclinas.
- Agentes antivíricos (zidovudina, zalcitabina, didanosina).

4. MISCELÁNEA

- Lipodistrofia de miembros inferiores.
- Enfermedad de Weber-Christian.

Tabla 1. (Continuación)

- Abeta e hipobetalipoproteinemia.
- Enfermedad de Wilson.
- Síndrome de Reye.
- Hígado graso del embarazo.
- Síndrome del aceite tóxico.

5. IDIOPÁTICA

En la mayoría de los casos la esteatosis y la EHNA cursan de forma subclínica, siendo posible su evolución hasta un estadio cirrótico en ausencia de manifestaciones clínicas. La astenia y la molestia en el hipocondrio derecho son los síntomas más frecuentes y la hepatomegalia es el hallazgo más habitual a la exploración física. En los exámenes de laboratorio el dato más constante es una hipertransaminasemia leve (2-3 veces su valor normal), siendo el aumento del valor de la ALT el dato analítico de mayor sensibilidad diagnóstica. Con menor frecuencia existe una elevación de la fosfatasa alcalina y de la g-glutamil-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. Aunque la EHNA se encuentra entre las causas de cirrosis criptogenética, no está establecida la frecuencia con que se produce ni el tiempo requerido para ello.

DIAGNÓSTICO

La esteatosis hepática/EHNA siempre debe ser incluida 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). Hacen más probable el diagnóstico la ausencia de síntomas o que éstos sean inespecíficos, la elevación predominante de ALT y la presencia de un hígado intenso y finamente hiperecogénico con sombra acústica posterior (patrón brillante) en la ecografía abdominal. Aunque todos estos datos pueden sugerir el diagnóstico de EHNA, se requiere una biopsia hepática para establecer el diagnóstico y determinar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes con esteatosis simple tendrán mejor pronóstico que aquellos que presenten lesiones de EHNA, fibrosis o cirrosis, y este hecho establecerá la periodicidad y pruebas de seguimiento que requieran y en un futuro probablemente el tratamiento más oportuno.

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

1- Biopsia hepática con lesiones típicas: a) EHNA en fase de esteatosis simple: depósito aislado de grasa en el citoplasma de los hepatocitos, de predominio macrovesicular y centrolobulillar; b) EHNA en fase de esteatohepatitis: esteatosis, degeneración hidrópica de los hepatocitos, cuerpos de Mallory, infiltrado de polimorfonucleares, y grados variables de fibrosis. Esta lesión compleja también suele predominar en el área centrolobulillar; c) EHNA en fase de cirrosis esteatohepatítica: nódulos de regeneración rodeados de bandas de fibrosis, observándose en los nódulos signos esteatohepatíticos, tales como esteatosis, cuerpos de Mallory, e infiltrado de polimorfonucleares.

2- Ausencia de exposición al alcohol: este dato suele obtenerse mediante interrogatorio al paciente y familiares y utilizando los marcadores bioquímicos clásicamente reconocidos para el alcoholismo (volumen corpuscular medio de los hematíes, cociente AST/ALT, gamma-glutamyl-transpeptidasa).

3- Ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica: vírica, autoinmune, metabólica o endocrina.

TRATAMIENTO

No existe ninguna medida terapéutica que hasta la fecha haya probado su eficacia de manera científica en la mejoría de las lesiones de EHNA ni tampoco en evitar la progresión de la enfermedad.

La mayoría de medidas recomendadas consisten en modificar los factores de riesgo que han sido asociados a la EHNA. Así, la reducción del peso, el control de la hiperglucemia 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 de EHNA 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 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, aunque sí está claro que deben evitarse las reducciones rápidas, ya que se movilizan grandes cantidades de ácidos grasos, lo que empeoraría más la esteatosis hepática. Se considera un ritmo adecuado el perder 3-4 Kg. al mes. La composición de la dieta ideal no se conoce, aunque no se recomiendan aquellas que alteren

de forma importante la proporción de nutrientes. Lo ideal parece ser aquella dieta que contenga al menos mínimas cantidades de proteínas, ácidos grasos esenciales, vitaminas y minerales y sea pobre en grasas saturadas. Es importante considerar que los efectos de la pérdida de peso sobre la lesión hepática son difíciles de evaluar, ya que son pocos los obesos que consiguen mantener la reducción del peso a largo plazo. En este sentido, se ha comprobado que el asociar la práctica de ejercicio físico regular a una dieta hipocalórica consigue efectos beneficiosos adicionales, al controlar la obesidad y mejorar la glucemia y la hiperlipemia de manera simultánea. El ejercicio no sólo aumenta el gasto calórico sino que también promueve el cumplimiento de la dieta; suele aumentar además el deseo de comidas ricas en carbohidratos y reduce el de aquellas ricas en grasas. Actualmente no se recomiendan otras medidas para reducir peso, tales como fármacos con acción simpáticomimética (inhiben el apetito y aumentan el gasto energético), inhibidores de la serotonina (disminuyen el apetito) o la leptina (proteína sintetizada por el tejido adiposo que interviene en el metabolismo lipídico y cuyo papel en la patogenia y tratamiento de la obesidad aún no está claro). En casos de obesidad mórbida puede plantearse la cirugía, siendo el proceder utilizado con mayor frecuencia la reducción gástrica (gastroplastia), teniendo en cuenta que se han descrito casos de empeoramiento de la lesión grasa del hígado tras la intervención.

La **diabetes mellitus tipo 2** es la segunda condición asociada a la EHNA en orden de frecuencia. Muchos pacientes diabéticos son obesos y múltiples estudios han demostrado la mejoría en la tolerancia a la glucosa tras la pérdida de peso. Considerando que la hiperinsulinemia e insulinoresistencia pueden intervenir en la patogenia de la EHNA, se han buscado nuevos fármacos que mejoren el control de la glucemia pero sin estimular la secreción de insulina. La troglitazona es un nuevo antidiabético oral, que aumenta la sensibilidad periférica a la acción de la insulina sin estimular su secreción y que no causa hipoglucemia, incluso en pacientes euglucémicos. Resultados preliminares en un pequeño número de pacientes tratado han demostrado que puede ser beneficiosa en el tratamiento de la EHNA. En el momento actual no se encuentra comercializada en nuestro país por su riesgo de hepatotoxicidad.

También el control del peso parece ser el pilar básico en el control de la **hiperlipemia** asociada a la EHNA. El uso de hipolipemiantes, como el clofibrato, no ha demostrado mejoría bioquímica ni histológica en estos pacientes. Sin embargo, algunos estudios parecen mostrar mejoría analítica y de la esteatosis hepática con el uso de gemfibrocil (600 mg/d) y bezafibrato, aunque con independencia de la cifra de triglicéridos.

La esteatosis/EHNA asociada a la **nutrición parenteral** total parece justificarse por la administración de soluciones ricas en hidratos de carbono con el estímulo subsiguiente de la secreción de insulina y de síntesis de ácidos grasos e inhibición de su oxidación. Aunque estudios experimentales con suplementos de colina o de glucagón añadidos a la nutrición parenteral

han mostrado mejoría o prevención de la lesión grasa del hígado, actualmente la recomendación es utilizar soluciones ricas en lípidos, ya que se ha comprobado que previenen la esteatosis.

En cuanto a los **fármacos** implicados en la aparición de la EHNA, parece lógico evitar su administración y retirarlos si se sospecha hepatotoxicidad. No se ha establecido el tiempo ni la dosis capaz de producir esteatosis/EHNA. Se recomienda monitorizar la bioquímica hepática y efectuar ecografía o TAC abdominal durante el tratamiento. En los casos de EHNA tras exposición ambiental a determinadas sustancias industriales, se ha observado la vuelta a la normalidad tras retirar a los sujetos de dicho ambiente.

En los casos de EHNA 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 utiliza el metronidazol a dosis de 750-2000 mg/d durante periodos de 3 meses alternando con otros sin tratamiento. Además, en los casos de cirugía de la obesidad (gastroplastia, derivación biliopancreática), se recomiendan dietas pobres en hidratos de carbono y grasas para disminuir así el estímulo postprandial de liberación de insulina. En algunos pacientes con cirugía intestinal derivativa (bypass yeyunoileal o yeyunocólico) la EHNA es marcada y progresiva, siendo necesario practicar reconstrucción del tránsito intestinal, eliminando el asa desfuncionalizada.

Al igual que sucede en la hepatitis alcohólica con la supresión del alcohol, en la EHNA, 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 de la EHNA, independientemente de cuál sea su causa. Se han evaluado algunos de estos **tratamientos específicos** que podrían actuar sobre mecanismos patogénicos de la EHNA, pero los resultados son muy preliminares. El ácido ursodeoxicólico a dosis de 13-15 mg/Kg/día durante 12 meses, provoca mejoría analítica y de la esteatosis hepática, pero no del resto de lesiones morfológicas de la EHNA. Se trata de un fármaco utilizado con seguridad en otras enfermedades de etiología desconocida. Este medicamento posee múltiples mecanismos potenciales de acción como son el desplazamiento de sales biliares hidrofóbicas tóxicas desde el pool de sales biliares, acción inmunomoduladora y efectos citoprotectores que previenen la lesión de la membrana hepatocelular. 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 de la EHNA. 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 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 esteatohepatítica es similar al de la cirrosis de otra etiología, incluyendo el trasplante hepático. Este tiene las mismas indicaciones que para el resto de causas 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.

RESUMEN

- No existe tratamiento específico para la esteatosis / EHNA.
- Actuaciones sobre los factores asociados:

Obesidad

Dieta hipocalórica, reducción de peso controlada (3-4 Kg./mes), ejercicio físico.

Mantenimiento: dieta pobre en hidrato de carbono, ejercicio físico regular.

Diabetes mellitus tipo 2

Control del peso en los casos de obesidad (la mayoría).

Normalización de la glucemia (fundamentalmente con fármacos que actúen mejorando la acción periférica de la insulina).

Hiperlipemia

Dieta y control del peso. Los hipolipemiantes no han demostrado mejoría de la enfermedad controlando la dislipemia.

Otros

Fármacos: retirar el medicamento.

Sustancias industriales: retirar de la exposición ambiental.

Cirugía de derivación intestinal: metronidazol o reconstrucción del tránsito intestinal cuando sea posible.

Nutrición parenteral: enriquecer las soluciones con lípidos evitando composiciones ricas en glucosa.

- Nuevas perspectivas

Acido ursodesoxicólico (13-15 mg/kg./d).

Antidiabéticos orales mejoría acción periférica de la insulina (troglitazona).

Antioxidantes: vitamina E (α-tocoferol), SAME.

Anticuerpos anti-TNF.

BIBLIOGRAFÍA

Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-1106.

Castellano G. Esteatohepatitis no alcohólica. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22 (supl 1): 13-19.

Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 221-229.

Gutiérrez A, Pérez-Carreras M, Colina F, et al. Histological features of a serie of 94 patients with non alcoholic steatohepatitis (NASH). *Virchow Archiv* 1999;453:282.

James OFW, Day CP. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging entity and importance. *J Hepatol* 1998; 29: 495-501.

Larin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-1467.

Ludwig J, McGill DB, Lindor K. Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 398-403.

Pérez-Carreras M, Castellano G, Gutiérrez A, et al. Esteatohepatitis no alcohólica: una entidad no tan infrecuente. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90: 240-241.

Pérez-Carreras M, del Hoyo P, Martín MA, et al. Activity of the mitochondrial respiratory chain enzymes is increased in the liver of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 379 A.

Piñol V, Besse X, Bruguera M, et al. Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica. Análisis comparativo. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 57-61.

Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. Review. *Ann Intern Med* 1996; 126: 137-145.

Ueno T, Sugara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103-107.