

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

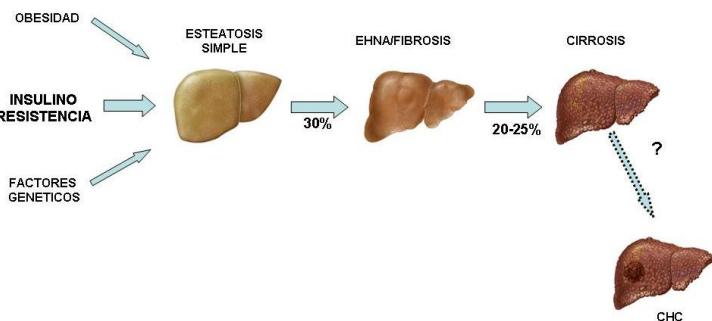
Dres. Juan Pablo Arab y Marco Arrese

Definición y conceptos: El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una entidad que comprende un amplio espectro clínico-patológico, desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cuya importancia radica en su potencial progresión a cirrosis hepática. El HGNA se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis $\geq 5\%$ de los hepatocitos), en ausencia de consumo significativo de alcohol (menos 20-30g de alcohol al día), infección viral hepática o drogas. El HGNA es actualmente considerado la enfermedad hepática más común en países occidentales y se reconoce en la práctica clínica habitual como la causa más frecuente de alteración de las pruebas de laboratorio hepático, por lo que comprender su fisiopatología y plantear terapias que apunten a ello es de primera importancia.

Epidemiología e Historia Natural: La prevalencia del HGNA ha sido estimada en hasta un 30% de la población general, siendo mayor en hispánicos. Ello está estrechamente relacionado con la epidemia de la obesidad. En Chile, un estudio con ultrasonografía abdominal reportó una prevalencia de 22% de la población estudiada. Estimaciones basadas en estudios de series de casos indican que un tercio de los pacientes con HGNA pueden ser portadores de EHNA y estar potencialmente en riesgo de desarrollar formas más avanzadas de enfermedad hepática.

Los principales factores de riesgo asociados a la presencia de HGNA son el sobrepeso y la obesidad, especialmente el fenotipo de obesidad central, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y los componentes del síndrome metabólico (SMET), en particular la insulino resistencia (IR). Estos factores están fuertemente asociados al HGNA tanto en población occidental como en no-occidental.

Los datos sobre la historia natural son limitados aunque se ha estimado que un 20-25% de los pacientes con EHNA pueden desarrollar cirrosis en una década. En consecuencia, varios autores sugieren que esta condición es una de las principales etiologías de la cirrosis en la actualidad. Con relación ello, un porcentaje aún desconocido desarrollará un carcinoma hepatocelular (Figura 1).



(Figura 1. De: Ramírez, C. et al. Rev.chil.endocrinol.diabetes 2009; 2(4) :235-240)

Evaluación clínica y pronóstica del HGNA: La evaluación clínica del paciente con HGNA debe estar dirigida a precisar el diagnóstico, excluyendo mediante la historia y exámenes de laboratorio otras formas de enfermedad hepática, y a intentar precisar el pronóstico del paciente. Los datos publicados indican que la histología hepática está relacionada con el pronóstico. Así, la esteatosis simple parece tener un curso benigno mientras que la presencia de cambios necro-inflamatorios o EHNA se asocia a un riesgo significativo de desarrollar cirrosis que ha sido estimado en un 20-25% a 10 años. Es por lo tanto relevante distinguir entre pacientes con esteatosis simple de aquellos con EHNA. Si bien corrientemente se emplean los niveles de aminotransferasas séricas como indicador de benignidad, debe tenerse en cuenta que dichos niveles pueden ser oscilantes en el tiempo y que algunos pacientes pueden tener enfermedad hepática significativa aún con niveles de aminotransferasa normales. La mejor forma de hacer dicha distinción es mediante el estudio histológico del hígado (biopsia hepática). Sin embargo, dicho procedimiento tiene un costo significativo y un riesgo clínico que aconseja su uso racional. En consecuencia, su indicación debe ser individualizada. Algunos factores clínicos que han sido identificados como predictores de fibrosis en la biopsia hepática son la presencia de obesidad o diabetes y una edad mayor a 50 años. La diabetes es de particular importancia ya que en pacientes con DM2 la EHNA está sobrerepresentada y el riesgo de desarrollar cirrosis parece ser mayor. Se está trabajando intensamente en el desarrollo de herramientas no invasivas para pesquisar enfermedad hepática significativa en pacientes con EHNA. Entre ellas destaca el empleo de nuevas técnicas de ultrasonido como la elastografía y, en forma más preliminar, de paneles diagnósticos que incluyen marcadores de apoptosis (ck-18) y niveles de adiponectinas plasmáticas (básicamente adiponectina y leptina). En el intertanto, los médicos que evalúan pacientes con HGNA deben mantener un grado de alerta a la posibilidad de que un subgrupo de pacientes

puede estar expuesto o haber ya desarrollado una enfermedad hepática significativa. Como médicos internistas, estamos frecuentemente expuestos a pacientes con insulinoresistencia, muchos de ellos son portadores de HGNA y requieren una adecuada valoración de su condición. Ello es particularmente válido para pacientes con obesidad y diabetes.

Finalmente, el hallazgo de HGNA parece tener también relevancia no-hepatológica. Estudios recientes indican que la presencia de HGNA constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes. Un estudio, conducido en Australia determinó que cerca del 17% de los pacientes con HGNA desarrollan diabetes luego de poco más de una década comparado con sujetos sin HGNA. También se ha vinculado la presencia de HGNA como un factor de riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares y ateroesclerosis. En consecuencia, la pesquisa de HGNA no debe ser considerado un hallazgo intrascendente pues tiene implicancias hepáticas y no hepáticas significativas.

Manejo del paciente con HGNA: Las intervenciones evaluadas en estudios clínicos son múltiples, sin embargo, actualmente no existe una terapia farmacológica universalmente aceptada para el tratamiento de esta entidad.

Dentro de las medidas más efectivas se encuentran los **cambios de estilo de vida**, como **dieta** (ingesta calórica de 25-35 kcal/kg/día e hipograsa) y **reducción de peso gradual** (5-10% del peso basal), mejoran la resistencia a la insulina, disminuyen las alteraciones de laboratorio hepático y la inflamación histológica, y debieran indicarse consistentemente a todos los pacientes con EHNA. Además dado el óptimo perfil de costo-beneficio y los múltiples beneficios adicionales, debiera recomendarse a todo paciente con HGNA. Al igual que la dieta, el **ejercicio físico** al menos moderado, a través de la reducción de peso, mejora la resistencia a la insulina y disminuye las alteraciones de laboratorio hepático, por lo que también debiera recomendarse a todo paciente con HGNA.

La **cirugía bariátrica** podría tener un rol en los pacientes con EHNA establecida y obesidad mórbida. Sin embargo, la cirugía bariátrica tiene complicaciones (mortalidad de hasta 3% y morbilidad de 10%), por lo que su indicación debe ser individualizada y realizarse en centros especializados con un enfrentamiento multidisciplinario.

Medidas farmacológicas:

1. **Fármacos para reducir peso:** El Orlistat no ha demostrado beneficio en el hígado independiente de la pérdida de peso, por lo tanto, deben ser

usados idealmente combinados con un programa nutricional y físico vigilado para alcanzar la pérdida de peso adecuada.

2. **Insulinosensibilizadores:** La metformina podría tener un efecto benéfico temporal en el nivel de aminotransferasas séricas. En niños no ha demostrado beneficio histológico, pero faltan estudios de seguimiento histológico en adultos. En general no recomienda su uso rutinario para el tratamiento del HGNA, sin embargo, puede usarse en el contexto de resistencia a la insulina. Las tiazolidenedionas (pioglitazona, rosiglitazona) mejoran la sensibilidad a la insulina y pueden disminuir la esteatosis e inflamación hepática, sin embargo, los efectos adversos adjudicados recientemente (cardiovasculares y neoplásicos) requieren mayor cautela en la indicación.
3. **Hipolipemiantes:** Las estatinas han mostrado en HGNA resultados discordantes. No se ha podido establecer un efecto benéfico independiente claro, y por ello, no se recomienda su uso rutinario para el tratamiento del HGNA.
4. **Hipotensores:** El control de la presión arterial es deseable para reducir el riesgo cardiovascular. Además, los antagonistas del receptor de angiotensina II (losartán, telmisartán) han demostrado un efecto metabólico favorable y una moderada mejoría en la histología hepática. Su uso se recomienda actualmente a pacientes con HGNA e hipertensión arterial en espera de más evidencia clínica disponible.
5. **Vitamina E:** El uso de vitamina E recientemente ha sido apoyado en adultos por el resultado de los últimos estudios, que evidencian una mejoría tanto histológica como de hallazgos de laboratorio. La reversión del efecto al suspender la terapia implicaría necesariamente un tratamiento a largo plazo.

CONCEPTOS CLAVES:

- El HGNA es una patología con potencial de progresión a cirrosis hepática.
- La insulinorresistencia y el daño celular oxidativo son los mecanismos fisiopatológicos claves.
- Se debe tener un alto índice de sospecha en los pacientes obesos, diabéticos, con síndrome metabólico y mayores de 50 años.
- El tratamiento más efectivo actualmente son los cambios de estilo de vida (dieta y ejercicio) y la vitamina E. Las demás medidas deben ser valoradas en el contexto del paciente individual.