

Carmelo García Monzón

Unidad de Investigación. Hospital Universitario Santa Cristina. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Madrid

## Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se define como una entidad clínico-patológica que engloba un amplio espectro de lesiones en el hígado, que se producen en ausencia de un consumo crónico de alcohol, en el que se incluyen la esteatosis simple, la esteatosis asociada a cambios necroinflamatorios con grados variables de fibrosis denominada esteatohepatitis, y finalmente la cirrosis. Actualmente se considera que la EHGNA es el componente hepático del denominado síndrome metabólico, que se puede definir como la agrupación de diferentes factores de riesgo vascular y metabólico como la obesidad visceral, la hiper glucemia secundaria a resistencia a la insulina, la dislipemia y la hipertensión arterial. Debido a la creciente incidencia del síndrome metabólico en los países desarrollados, la EHGNA está emergiendo como una de las enfermedades hepáticas más frecuentes en nuestro medio. En los últimos años se han producido importantes avances científicos en el conocimiento de los mecanismos implicados en la patogenia de esta enfermedad crónica del hígado, así como en el diagnóstico no invasivo y en el tratamiento farmacológico de la EHGNA, los cuales serán objeto de un especial énfasis a lo largo del presente capítulo.

## Epidemiología

Aunque la prevalencia de la EHGNA en la población general no se conoce con exactitud, fundamentalmente debido a que no se dispone de marcadores diagnósticos no invasivos que sean sensibles y específicos de esta enfermedad hepática, los datos provenientes de estudios poblacionales estiman su prevalencia entre un 20-30% de la población en los países occidentales y un 15% en los países asiáticos<sup>1</sup>. La información disponible sobre la incidencia de la EHGNA es escasa, aunque en un estudio longitudinal prospectivo realizado en una población

## OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Conocer la epidemiología de esta enfermedad, así como sus diferentes formas histológicas y su curso evolutivo, desde la esteatosis hepática simple hasta la cirrosis establecida.
- » Describir los nuevos conceptos patogénicos de la EHGNA.
- » Exponer las medidas terapéuticas más actuales para el manejo de esta enfermedad.

## REFERENCIAS CLAVE

1. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008;48:S104-12.
2. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010;52:774-88.
3. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM *et al.* Pioglitazone, vitamin E or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.

italiana se comprobó que la incidencia de hígado graso era de 18,5 casos por 1.000 personas y año<sup>2</sup>. Referente a la esteatohepatitis, los datos sobre la prevalencia/incidencia son muy variables y de difícil interpretación, ya que el diagnóstico de certeza sólo se puede realizar por biopsia hepática, estimándose su prevalencia en un 2-3% de la población general<sup>3</sup>.

**TABLA 1. Factores relacionados epidemiológicamente con la enfermedad hepática grasa no alcohólica.**

Trastornos metabólicos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Obesidad</li><li>• Diabetes mellitus tipo 2</li><li>• Dislipemia</li><li>• Síndrome metabólico</li><li>• Hipotiroidismo</li><li>• Hipopituitarismo</li></ul>
Fármacos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Amiodarona, corticoides, estrógenos sintéticos, tamoxifeno, diltiazem, metotrexate, antiinflamatorios</li></ul>
Procedimientos quirúrgicos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Resección extensa del intestino delgado</li><li>• Gastroplastia por obesidad mórbida</li></ul>
Otros
<ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome de apnea obstructiva del sueño</li><li>• Síndrome del ovario poliquístico</li><li>• Síndrome del aceite tóxico</li><li>• Enfermedades metabólicas hereditarias</li></ul>

Numerosos estudios epidemiológicos han observado que la prevalencia de la EHGNA, tanto de la esteatosis simple como de la esteatohepatitis, aumenta de manera directamente proporcional al índice de masa corporal (IMC), con cifras del 15% y del 3%, respectivamente, en personas no obesas; del 65% y del 20%, respectivamente, en personas obesas, y llegando hasta el 85% y el 40%, respectivamente, en pacientes con obesidad mórbida<sup>4</sup>. Un hecho destacable es que esta estrecha asociación epidemiológica aparece más con la obesidad visceral o abdominal que con el IMC<sup>4</sup>. La diabetes mellitus tipo 2 es la segunda entidad que se asocia con mayor frecuencia con la EHGNA, alcanzando cifras de prevalencia de hasta el 70% en la población diabética<sup>1</sup>. La dislipemia, fundamentalmente en forma de hipertrigliceridemia o bajas concentraciones séricas de colesterol HDL, es otra alteración metabólica que se observa en la mayoría de los casos de EHGNA. Un aspecto relevante es que, incluso en ausencia de obesidad y de diabetes, los pacientes con EHGNA tienen una elevada prevalencia/incidencia de síndrome metabólico, hasta el punto que algunos autores sugieren que la EHGNA no es una consecuencia sino más bien un desencadenante del mismo<sup>5</sup>.

Algunos datos epidemiológicos indican que la prevalencia de la EHGNA en los Estados Unidos es mayor en la población hispana que en la caucásica y en la afroamericana<sup>6</sup>. Este hecho, unido a la observación de que mutaciones puntuales (polimorfismos) de determinados genes, como el de la adiponutrina<sup>7</sup> o de la apolipoproteína C3<sup>8</sup>, aumentan el riesgo de EHGNA, sugieren que existen factores genéticos que predisponen a padecer esta enfermedad hepática. Tradicionalmente se ha considerado que la EHGNA es más frecuente en mujeres, pero estudios recientes indican que la esteatohepatitis concretamente es más prevalente en hombres<sup>9</sup>. Tanto la prevalencia como la intensidad de la EHGNA aumentan con la edad. Así, los casos de esteatohepatitis con fibrosis avanzada y cirrosis son raros en adultos jóvenes, mientras que son más frecuentes entre la 6ª y 8ª décadas de la vida<sup>9</sup>. No obstante, la EHGNA no sólo afecta a los adultos sino también a los niños. Distintos estudios epidemiológicos han encontrado signos ecográficos y analíticos de EHGNA en el 3% de la población pediátrica general, llegando al 53% en los niños obesos<sup>1</sup>. El incremento que se está produciendo en la prevalencia de la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, tanto en la población adulta como en la infantil de los países desarrollados, hace prever un notable incremento en la prevalencia de la EHGNA en un futuro próximo.

En la tabla 1 se exponen las entidades, trastornos fisiopatológicos y otros factores que se han asociado epidemiológicamente con la EHGNA.

### Patogenia

Hoy en día se considera que el principal factor patogénico de la esteatosis hepática es el incremento del flujo y de la captación hepática de ácidos grasos libres (AGL) circulantes procedentes de una lipólisis periférica excesiva, todo ello como consecuencia de la resistencia a la insulina (RI) en el tejido adiposo<sup>10</sup>. Otros factores que pueden contribuir al acúmulo de grasa en el hígado son el aumento de la lipogénesis hepática, la disminución de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los AGL, así como un insuficiente incremento en la secreción hepática de triglicéridos.

Aún no están bien definidos los mecanismos moleculares implicados en la progresión de la esteatosis a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), pero en los últimos años se ha incrementado notablemente nuestro conocimiento acerca del efecto deletéreo que ejercen sobre los hepatocitos los metabolitos

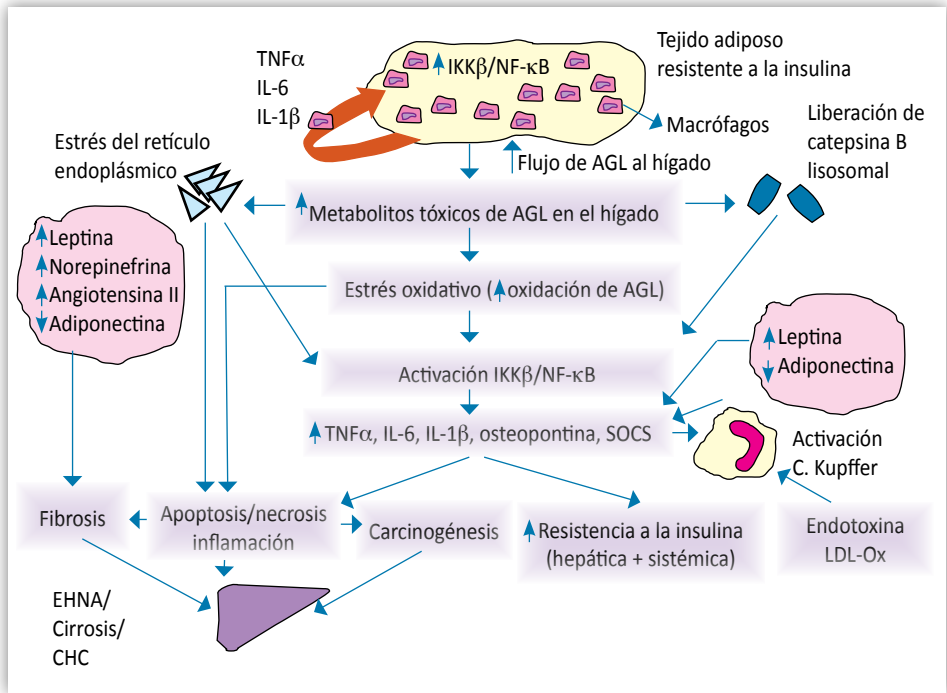


Figura 1. Esquema integrado del nuevo modelo patogénico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. IKKβ: inhibidor de la quinasa β de NF-κB. NF-κB: factor nuclear-κB. TNFα: factor de necrosis tumoral α. IL-6: interleuquina 6. IL-1β: interleuquina-1β. SOCS: proteínas supresoras de la señalización de citoquinas. CHC: carcinoma hepatocelular. EHNA: esteatohepatitis no alcohólica. LDL-Ox: lipoproteínas de baja densidad oxidadas.

derivados de los AGL, lo que ha llevado a revisar el modelo patogénico anterior y proponer una teoría patogénica alternativa denominada “teoría de la lipotoxicidad”<sup>11</sup>. Aunque se conocen numerosos metabolitos potencialmente tóxicos para el hepatocito, un estudio reciente ha identificado a la lisofosfatidilcolina como un importante mediador de la EHNA en ratones<sup>12</sup>. Dado que la mayoría de la evidencia científica que sustenta esta teoría proviene de estudios en modelos animales, aún debemos esperar a los resultados de los estudios que se están realizando en hepatocitos humanos y en pacientes con EHNA, utilizando técnicas de lipídica, con objeto de validar si el daño hepático lipotóxico mediado por los metabolitos de los AGL juega un papel preponderante en la patogenia de la EHNA en humanos.

La adiponectina y el TNFα son las adipocinas más implicadas en la patogenia de la EHGNA. Se ha descrito que la adiponectina es una hormona anti-esteatósica que promueve la β-oxidación mitocondrial de los AGL, y además posee un efecto

anti-inflamatorio que probablemente se deba a su capacidad para inhibir la síntesis y la secreción de TNFα. Curiosamente, estas dos adipocinas se regulan mutuamente su actividad biológica. TNFα inhibe la síntesis y la actividad de adiponectina y ésta inhibe a su vez la síntesis y la actividad de TNFα. Algunos estudios en modelos animales de EHNA han demostrado que la relación TNFα alto/adiponectina baja promovía la EHNA en ratones<sup>13</sup>. También se ha comprobado que las concentraciones séricas de adiponectina son significativamente más bajas en los pacientes con EHNA que en aquellos con esteatosis<sup>14</sup>. Sobre la base de estos hallazgos clínicos y experimentales, tanto en humanos como en ratones, el desequilibrio entre TNFα y adiponectina parece desempeñar un papel importante en la progresión de esteatosis a esteatohepatitis.

En resumen, el descubrimiento de que el tejido adiposo está sometido a un estado de inflamación crónica y se comporta como un órgano endocrino capaz de secretar adipocinas ha permitido establecer un nexo de unión entre las alteraciones

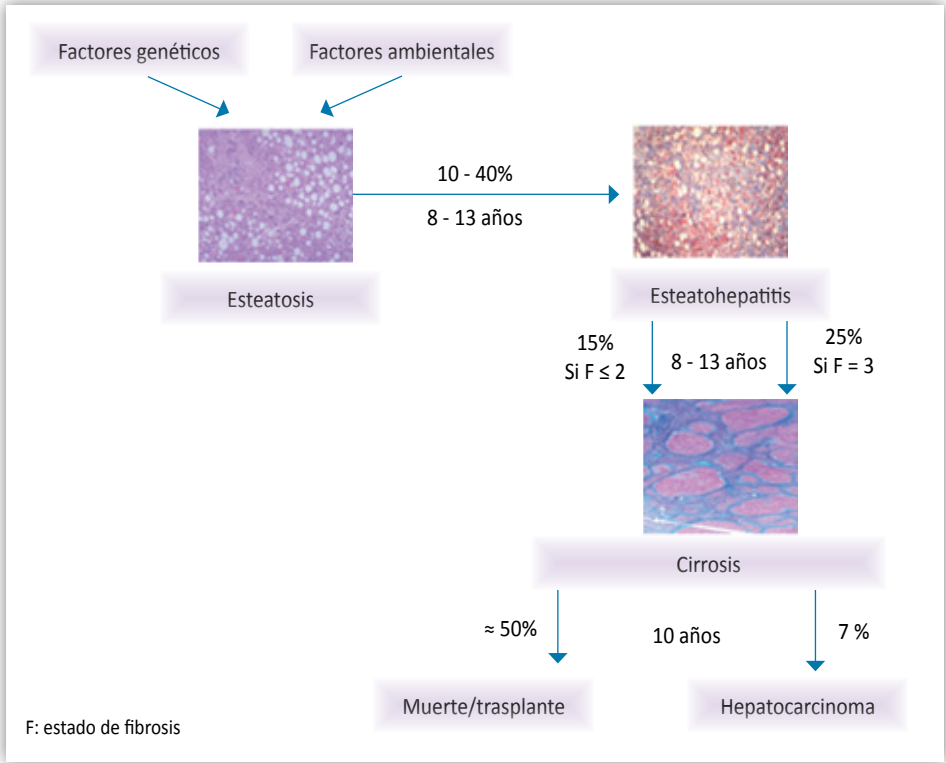


Figura 2. Historia natural de la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

metabólicas que conducen al acúmulo de AGL y triglicéridos en el hígado y la inflamación hepática, reforzando el papel de la lipotoxicidad hepatocelular en la patogenia de la EHNA (figura 1).

### Historia natural

La evolución de la EHGNA va a depender del estadio histológico de la enfermedad hepática (figura 2). Diferentes estudios prospectivos han comprobado que del 10 al 40% de los pacientes con esteatosis simple progresarán a esteatohepatitis en un período de 8-13 años. Alrededor del 15% de los pacientes con esteatohepatitis y un estadio de fibrosis menor o igual a 2 progresarán a cirrosis en un período de tiempo similar, incrementándose hasta el 25% en los casos de esteatohepatitis con estadio fibrótico de 3. Un 7% de los pacientes con EHNA en estadio cirrótico desarrollarán un hepatocarcinoma en 10 años, y alrededor del 50% necesitarán un trasplante hepático o morirán por complicaciones de su enfermedad hepática<sup>15,16</sup>. Por lo tanto, aunque tradicionalmente se ha considerado que

la EHGNA es una enfermedad hepática de pronóstico benigno, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que los pacientes con EHGNA, y particularmente aquellos con esteatohepatitis y fibrosis significativa, tienen una tasa de supervivencia significativamente más baja que la población general, siendo las causas de muerte más frecuentes la enfermedad cardiovascular y la enfermedad hepática avanzada<sup>16,17</sup>.

### Factores de riesgo de fibrosis hepática

Diferentes estudios, basados en la evaluación transversal de cohortes, han analizado la presencia de factores de riesgo asociados a la presencia de fibrosis hepática en pacientes con EHNA. Así se han identificado una serie de variables, como la edad, la hipertransaminasemia, la hipertrigliceridemia y la presencia de comorbilidades como la obesidad y la diabetes que se asociaban significativamente con un mayor estadio fibrótico (tabla 2)<sup>18-21</sup>. Estos estudios, sin embargo, en los que únicamente se evaluaban los hallazgos proporcionados por una

**TABLA 2. Factores de riesgo de fibrosis en la enfermedad hepática grasa no alcohólica.**

- ▮ Edad > 45 años
- ▮ Índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>
- ▮ GPT > 2 veces su valor normal
- ▮ GOT/GPT > 1
- ▮ Hipertrigliceridemia
- ▮ Presencia de comorbilidades:
  - Diabetes mellitus tipo 2
  - Síndrome metabólico
  - Síndrome de apnea del sueño

biopsia hepática diagnóstica, no aportan información acerca de si los diferentes factores identificados se relacionaban con un mayor riesgo de progresión de la fibrosis hepática. En cambio, en una revisión sistemática de 10 estudios longitudinales que incluía una cohorte de 221 pacientes con EHNA, que tenían 2 biopsias hepáticas separadas por 5 años de promedio, se comprobó que sólo la edad y la presencia de inflamación, lobulillar o periportal, en la biopsia hepática inicial constituían factores de riesgo independiente de progresión de la fibrosis hepática<sup>22</sup>. Esta reciente revisión adolece, no obstante, de ciertas limitaciones metodológicas que impiden extraer conclusiones definitivas, por lo que es fundamental la realización de más estu-

dios longitudinales, que incluyan un mayor número de pacientes bien caracterizados y con criterios diagnósticos homogéneos, con el fin de identificar correctamente los potenciales factores de riesgo de progresión de la fibrosis en la EHNA.

### Anatomía patológica

La principal característica histológica de la EHNA es el acúmulo de grasa en los hepatocitos, fundamentalmente triglicéridos, lo que se denomina esteatosis. La presencia de más de un 5% de hepatocitos esteatósicos es el criterio mínimo para el diagnóstico histológico de esteatosis hepática.

La esteatosis en la EHNA es generalmente macrovesicular, caracterizada por la presencia de grandes gotas de grasa en el interior de los hepatocitos que desplaza el núcleo a la periferia. No es infrecuente la presencia combinada de esteatosis macro y microvesicular. En la esteatosis simple (figura 3a), se observa en ocasiones un leve infiltrado inflamatorio lobulillar o portal. En cambio, por definición, en la esteatosis simple no hay signos de daño hepatocelular ni fibrosis. La extensión de la esteatosis se evalúa semicuantitativamente, dividiendo al lobulillo en tercios y diferenciando un grado 1 o esteatosis leve cuando el porcentaje de hepatocitos esteatósicos oscila entre el 6 y el 32%; grado 2 o esteatosis moderada, del 33 al 66%, y grado 3 o esteatosis intensa cuando ocupa más del 66% del lobulillo hepático<sup>23</sup>.

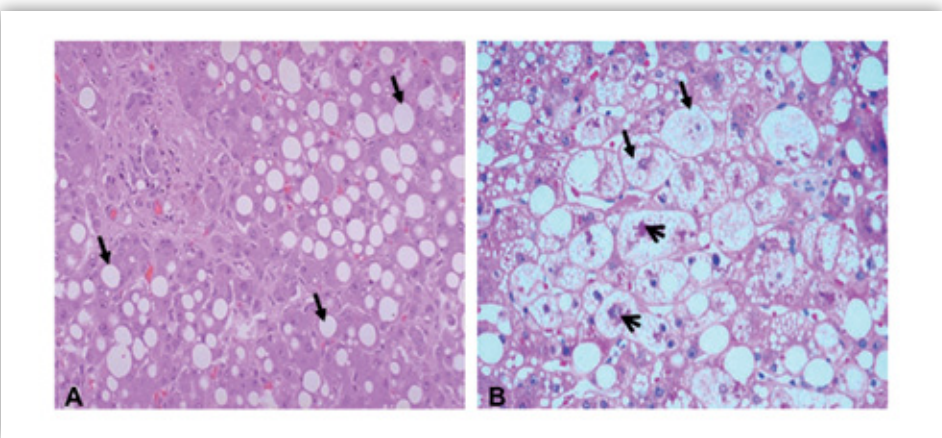


Figura 3. Características histológicas de la esteatosis simple y de la esteatohepatitis no alcohólica. En la esteatosis simple (panel A), el acúmulo de grasa es predominantemente macrovesicular (flechas), y no hay signos de daño hepatocelular ni fibrosis. En la esteatohepatitis (panel B), se evidencian signos de daño hepático, generalmente en forma de hepatocitos balonzados (flechas), y grados variables de fibrosis. En ocasiones, se puede observar hialina de Mallory (cabezas de flecha).

**TABLA 3. Índice de actividad histológica de la esteatohepatitis no alcohólica.**

Brunt EM *et al. Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-2474

- Grado:**
  1. Esteatosis Macrovesicular
    - Grado 0: No
    - Grado 1: < 33%
    - Grado 2: 33%-66%
    - Grado 3: > 66%
  2. Actividad Necroinflamatoria
    - Grado 1 (leve): Esteatosis < 66%, algunos hepatocitos balonizados (zona 3), escasos neutrófilos (NT) ± linfocitos (zona 3), inflamación portal mínima o inexistente.
    - Grado 2 (moderada): Esteatosis, abundantes hepatocitos balonizados (zona 3), numerosos NT (zona 3), inflamación portal.
    - Grado 3 (intensa): Esteatosis panlobulillar, degeneración balonizante difusa, infiltración difusa por NT, inflamación portal.
  
- Estadio:**
  0. Sin fibrosis.
  1. Fibrosis perisinusoidal/pericelular (zona 3).
  2. Fibrosis perisinusoidal/pericelular (zona 3) y fibrosis portal o periportal.
  3. Fibrosis perisinusoidal/pericelular (zona 3), fibrosis portal y fibrosis en puentes focal o extensa.
  4. Cirrosis.

Los criterios mínimos para el diagnóstico histológico de EHNA (figura 3b) incluyen la presencia de esteatosis, daño hepatocelular, generalmente en forma de degeneración balonizante, apoptosis o necrosis, e infiltración inflamatoria lobulillar. La presencia de fibrosis es frecuente en la esteatohepatitis, pero no es un requisito necesario para el diagnóstico histológico<sup>23</sup>. Típicamente, la fibrosis en la esteatohepatitis comienza en la zona 3 del lobulillo hepático (región central o perivenular) adquiriendo un patrón pericelular y perisinusoidal. La fibrosis puede progresar hasta formar puentes porto-portales o veno-portales, desestructurando la arquitectura lobulillar hasta configurar la cirrosis.

Se han descrito diferentes sistemas para la clasificación de la EHNA de acuerdo con las lesiones histológicas. Un sistema propuesto por Brunt *et al.*<sup>24</sup> (tabla 3) establece la actividad o grado según la intensidad del daño hepatocelular y de la inflamación, y el estadio según la intensidad de la fibrosis. La EHNA grado 1 o leve presenta esteatosis, degeneración balonizante o abalonamiento ocasional de los hepatocitos y ligera inflamación portal o lobulillar. El grado 2 o moderado se caracteriza por esteatosis más marcada, abalonamiento evidente e infiltrados inflamatorios más intensos que el grado 1. La EHNA grado 3 o intensa presenta esteatosis importante, abalonamiento e inflamación, tanto lobulillar

como portal. En relación con la fibrosis, el estadio 1 incluiría la fibrosis perisinusoidal, especialmente centrolobulillar; el estadio 2, la fibrosis perisinusoidal y portal; el estadio 3, igual que la anterior más puentes de fibrosis, y el estadio 4, cirrosis (tabla 3). El índice de actividad histológica de la EHNA más utilizado actualmente por los hepatopatólogos es el índice descrito por Kleiner *et al.*<sup>25</sup> que está basado en la evaluación y puntuación semicuantitativa de cuatro parámetros histopatológicos: grado de esteatosis (de 0 a 3), grado de inflamación lobulillar (de 0 a 3), grado de abalonamiento de los hepatocitos (de 0 a 2) y estadio de fibrosis (de 0 a 4). La puntuación alcanzada permite diferenciar de manera adecuada a los casos con EHNA definida (puntuación mayor o igual a 5) de aquellos sin EHNA (puntuación menor de 3).

### Diagnóstico

La EHNA es una enfermedad fundamentalmente asintomática, por lo que el diagnóstico de esta hepatopatía debe sospecharse en los pacientes que no consumen alcohol (menos de 3 bebidas alcohólicas al día en hombres y menos de 2 al día en mujeres) y presentan algún factor de riesgo, especialmente obesidad y diabetes mellitus tipo 2, con una elevación persistente y moderada de las transaminasas de causa no aclarada o que presentan una hepatomegalia aislada<sup>26</sup>.

La historia clínica, las pruebas de laboratorio y algunas pruebas de imagen ayudan a seleccionar aquellos casos que pueden beneficiarse de una biopsia hepática, única prueba que permite efectuar un diagnóstico de certeza y establecer un pronóstico con mayor fiabilidad.

### Pruebas de laboratorio

Hasta el 80% de los pacientes con EHGNA tienen las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas dentro de los límites normales, independientemente de si se trata de una esteatosis simple o una esteatohepatitis<sup>1</sup>, excepto en aquellos pacientes con una cirrosis establecida. Éstos pueden presentar elevación de las transaminasas y de la bilirrubina así como un descenso de la albúmina, del tiempo de protrombina y de las plaquetas.

Por el contrario, es común encontrar alteraciones bioquímicas que se relacionan con las comorbilidades que se asocian con la EHGNA, particularmente la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. En este sentido, es frecuente la alteración de los lípidos séricos, especialmente la hipertrigliceridemia y el descenso de los valores de colesterol HDL, así como la hiperglucemia y la hiperinsulinemia. La ferritina sérica en ocasiones está elevada en los pacientes con EHGNA, por lo que en estos casos se debe analizar la saturación de transferrina y, si está anormalmente aumentada, realizar el genotipado del gen de la hemocromatosis hereditaria<sup>1</sup>. Dado que la EHGNA puede coexistir con otras enfermedades crónicas del hígado, es imprescindible descartarlas mediante determinaciones bioquímicas e inmunoserológicas que incluyan marcadores víricos, autoanticuerpos, cupremia, cupruria y ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina, hormonas tiroideas y anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa. También debe descartarse de manera cuidadosa el consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos.

### Pruebas de imagen

Tanto la ecografía como la tomografía computarizada y la resonancia magnética son técnicas que permiten observar con facilidad la existencia de un depósito aumentado de grasa en el hígado. Sin embargo, estas pruebas de imagen no permiten diferenciar la esteatosis simple de la esteatohepatitis con o sin fibrosis. De entre ellas, la ecografía es la técnica más asequible y económica y, por tanto, sería la técnica a utilizar en primer lugar. Aunque el depósito de grasa en el hígado suele ser difuso, en

ocasiones la esteatosis puede ser focal y dar falsas imágenes sugestivas de lesiones nodulares. En estos casos, la tomografía computarizada y la resonancia magnética pueden ser de utilidad. En fases avanzadas de la enfermedad, las pruebas de imagen también pueden mostrar cambios sugestivos de cirrosis o signos de hipertensión portal. Existen nuevas pruebas de imagen como la espectroscopia protónica por resonancia magnética y la elastografía transitoria que parecen muy prometedoras para la valoración de la esteatosis y de la fibrosis, respectivamente, pero aún necesitan ser validadas mediante estudios clínicos en grandes poblaciones de pacientes antes de su implementación en la práctica clínica<sup>1</sup>.

### Biopsia hepática

El examen histológico de la biopsia hepática es actualmente el método más fiable para diferenciar la esteatosis simple de la esteatohepatitis, y la principal indicación para realizar la biopsia hepática es conocer el estadio fibrótico de la enfermedad, ya que diferentes estadios fibróticos condicionan pronósticos distintos y, por tanto, estrategias terapéuticas más o menos energéticas<sup>1</sup>.

Sin embargo, la necesidad de practicar una biopsia hepática a todos los pacientes es motivo de controversia. Ello se debe a que, en general, los pacientes están asintomáticos, el pronóstico en muchos de los casos es bueno y no existe un tratamiento bien establecido. Por otro lado, la biopsia es una técnica con un coste y un riesgo que deben ser tenidos en consideración. Por todo esto, en los últimos años se ha despertado un enorme interés en la predicción por métodos no invasivos de la histología hepática de la EHGNA. Se han realizado numerosos estudios con el objetivo de encontrar marcadores séricos de fibrosis hepática. En un estudio multicéntrico con 733 pacientes diagnosticados histológicamente de EHGNA, Angulo *et al.*<sup>27</sup> han demostrado que el índice denominado "NAFLD fibrosis score", que incluye 6 variables (edad, IMC, GOT/GPT, hiperglucemia, plaquetas y albúmina), puede predecir con bastante fiabilidad la presencia de fibrosis avanzada (estadios 3 y 4). En un estudio prospectivo realizado por Guha *et al.*<sup>28</sup> en una población de 196 pacientes con EHGNA, se determinó el valor predictivo de fibrosis del índice denominado ELF, que incluye 3 marcadores directos de fibrosis como el inhibidor tipo I de las metaloproteinasas, el ácido hialurónico y el procolágeno tipo III. Los autores encontraron que el índice ELF mostraba una excelente eficacia (área bajo la curva ROC (AROC) de 0,90) para el diag-

nóstico de fibrosis intensa (estadios 3-4), una buena eficacia (AROC: 0,82) para el diagnóstico de fibrosis moderada (estadios 1-2) y aceptable (AROC: 0,76) para la ausencia de fibrosis. Los autores observaron que la eficacia del índice ELF mejoraba significativamente cuando se utilizaba conjuntamente con el índice NAFLD fibrosis score, demostrando además que el índice ELF, sólo o combinado con el NAFLD fibrosis score, podría disminuir un 82% y un 88%, respectivamente, la necesidad de biopsias hepáticas. Harrison *et al.*<sup>29</sup> han evaluado la eficacia del índice BARD, que se basa en la suma de 3 variables predefinidas: IMC mayor o igual a 28 (1 punto), GOT/GPT mayor o igual a 0,8 (2 puntos) y diabetes o índice HOMA mayor de 6,2 (1 punto), en el diagnóstico no invasivo de fibrosis avanzada en una población de 827 pacientes con EHNA. Estos autores comprobaron que una puntuación mayor de 2 del índice BARD mostraba una buena eficacia (AROC: 0,81) para el diagnóstico de fibrosis avanzada (estadios 3-4), con un valor predictivo positivo del 43% y negativo del 96%. También se ha comunicado que Fibrotest, un algoritmo matemático basado en una combinación de parámetros bioquímicos, se ha mostrado eficaz como predictor de fibrosis avanzada en pacientes con EHNA<sup>30</sup>.

Aunque los distintos paneles de marcadores séricos de fibrosis presentan resultados prometedores para la evaluación no invasiva del estadio fibrótico en la EHNA, aún se necesitan más estudios de validación por autores independientes antes de recomendar su uso de rutina en la práctica clínica. Hasta entonces, parece razonable limitar la indicación de la biopsia hepática a aquellos pacientes con sospecha clínica de EHNA que presenten al menos 2 de los factores riesgo de fibrosis que se exponen en la tabla 2.

## Tratamiento

### Medidas generales

La EHNA es, en la mayoría de los casos, una manifestación de la obesidad y el síndrome metabólico, por lo que la primera medida terapéutica debe ir dirigida a mejorar las enfermedades asociadas, como la obesidad y la diabetes, y corregir las alteraciones que caracterizan al síndrome metabólico y que contribuyen a la patogenia de la EHNA, como la resistencia a la insulina. La principal recomendación a los pacientes con EHNA que sean obesos o con sobrepeso es la adopción de hábitos de vida más saludables, consistentes en disminuir la ingesta calórica y aumentar el ejercicio físico, con objeto

de conseguir una pérdida de peso gradual y progresiva al tiempo que sostenible. Lo ideal es que estos pacientes pierdan entre el 7% y el 10% de su peso en un período de entre 6 y 12 meses, como consecuencia de una dieta con un bajo contenido en glucosa y fructosa así como de grasas saturadas, y un ejercicio aeróbico moderado y regular (un mínimo de 5 sesiones semanales de 45 minutos de duración)<sup>26</sup>. Se deben evitar los períodos de ayuno prolongado y las pérdidas de peso rápidas mediante dietas muy estrictas ya que en esta situación se produce una movilización de ácidos grasos del tejido adiposo al hígado, el cual también se ve privado de un aporte correcto de proteínas y de otros nutrientes esenciales. Todo ello agrava la esteatosis y empeora las lesiones histológicas preexistentes.

Aunque en los ensayos clínicos iniciales el orlistat, un inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática, mostró cierta eficacia mejorando el grado de esteatosis y la actividad histológica de la EHNA, un posterior estudio clínico controlado con placebo no ha demostrado superioridad de este fármaco. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos multicéntricos y aleatorizados con el fin de determinar la eficacia y seguridad del orlistat y de otros fármacos que promueven la pérdida de peso, como el rimonabant, en el tratamiento de la EHNA asociada a la obesidad.

La cirugía bariátrica se ha asociado con una evidente mejoría de las lesiones histológicas típicas de la EHNA, incluida la fibrosis<sup>26</sup>. En la práctica actual, la técnica quirúrgica más utilizada es el bypass gástrico en Y de Roux, y su indicación se restringe a los pacientes con obesidad mórbida y EHNA con fibrosis avanzada que no consiguen disminuir de peso con medidas dietéticas y farmacológicas.

### Tratamiento específico

Se han ensayado múltiples fármacos en los pacientes con EHNA, algunos de los cuales han mostrado ser potencialmente útiles (tabla 4). En la actualidad, los fármacos más prometedores son los que mejoran la resistencia a la insulina, como la metformina y las tiazolidindionas o glitazonas, y los antioxidantes, fundamentalmente la vitamina E.

Aunque no se conoce bien el mecanismo de acción de la metformina, su efecto farmacológico se debe a que mejora la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo y muscular. Se han realizado numerosos estudios clínicos que han evaluado la eficacia de la metformina en el tratamiento de la EHNA,



**TABLA 4. Fármacos potencialmente útiles en el tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica.**

- ▶ Fármacos que incrementan la sensibilidad a la insulina
  - Metformina
  - Rosiglitazona
  - Pioglitazona
- ▶ Fármacos antioxidantes
  - Vitamina E
  - S-adenosil-L-metionina (SAME)
- ▶ Fármacos que promueven la pérdida de peso
  - Orlistat
  - Rimonabant
- ▶ Otros
  - Ácido ursodesoxicólico
  - Pentoxifilina
  - Silimarina

básicamente en pacientes no diabéticos, obteniendo resultados contradictorios; pero en un reciente metaanálisis se ha comprobado que la metformina mejora la bioquímica hepática y el grado de esteatosis sin mostrar efectos significativos sobre la inflamación y la fibrosis hepática. Estos resultados, no obstante, no permiten extraer conclusiones definitivas, ya que el número de pacientes tratados con metformina en estudios clínicos controlados es bajo, por lo que aún se debe seguir investigando el posible efecto beneficioso de este fármaco, que tiene un buen perfil de seguridad, en el tratamiento de la EHNA.

Las glitazonas actúan a través de la activación de una proteína nuclear denominada PPAR-gamma, que incrementa la utilización periférica de la glucosa. En los pacientes con EHNA se han ensayado fundamentalmente dos fármacos: la rosiglitazona y la pioglitazona. Un reciente metaanálisis<sup>31</sup> concluye que el tratamiento de la EHNA con glitazonas conlleva una mejoría histológica y bioquímica significativa, especialmente en pacientes no diabéticos.

La importancia del estrés oxidativo en la patogenia de la EHNA justifica el ensayo de antioxidantes, como la vitamina E, en el tratamiento de esta enfermedad. Los suplementos orales diarios de vitamina E durante 6 meses han mejorado la bioquímica y la histología hepática en pacientes con EHNA. Recientemente se han publicado los resultados de

un importante ensayo clínico aleatorizado en 247 pacientes con EHNA<sup>32</sup>. Su objetivo primario era evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento durante 96 semanas con pioglitazona a dosis de 30 mg/día (80 pacientes), vitamina E a dosis de 800 UI/día (84 pacientes) y placebo (83 pacientes). Ambos fármacos mejoraron la bioquímica hepática y también la histología (34% con pioglitazona y 43% con vitamina E, ambos respecto al placebo), básicamente la esteatosis y la balonización hepatocelular. No hubo disminución significativa de la fibrosis ni de la inflamación lobulillar con ninguno de los dos fármacos. Aunque estos resultados sugieren que la vitamina E podría ser superior a la pioglitazona en el tratamiento de la EHNA, no son lo suficientemente consistentes como para recomendar la vitamina E como tratamiento de elección en pacientes con EHNA. En cualquier caso, los prometedores resultados obtenidos en el estudio de Sanyal *et al.*<sup>32</sup> deberán ser confirmados en posteriores ensayos clínicos con un mayor número de pacientes con EHNA.

Finalmente, el trasplante hepático es una opción terapéutica que debe considerarse en los pacientes con EHNA en fase de cirrosis avanzada. Los resultados del trasplante hepático en estos pacientes son buenos, aunque a medio plazo pueden reaparecer en el injerto las lesiones histológicas características de la EHNA.

## Bibliografía

1. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008;48:S104-12.
2. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Croce L, Tiribelli C *et al.* Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study. *Hepatology* 2007;46:1387-91.
3. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.
4. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. *Hepatology* 2010;51:679-89.
5. Salamone F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease: the hepatic trigger of the metabolic syndrome. *J Hepatol* 2010;53:1146-7.
6. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC *et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population

- in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
7. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA *et al*. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461-5.
  8. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, Nelson-Williams C, Foo JN, Zhang XM *et al*. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;362:1082-9.
  9. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99-S112.
  10. Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:202-8.
  11. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010;52:774-88.
  12. Han MS, Park SY, Shinzawa K, Kim S, Chung KW, Lee J-H *et al*. Lysophosphatidylcholine as a death effector in the lipoapoptosis of hepatocytes. *J Lipid Res* 2008;49:84-97.
  13. Diehl AM. Lessons from animal models of NASH. *Hepatology* 2005;33:138-44.
  14. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin. *Hepatology* 2004;40:46-54.
  15. Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;129:375-8.
  16. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G *et al*. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-73.
  17. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A *et al*. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
  18. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
  19. García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL, Fernández-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A *et al*. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33:716-24.
  20. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I *et al*. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
  21. Dixon JB, Bathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
  22. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AMS, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009;51:371-9.
  23. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:5286-96.
  24. Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.
  25. Kleiner DE, Brunt EM, Natta MV, Behling C, Contos MJ, Cummings OW *et al*. Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
  26. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009;49:306-17.
  27. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC *et al*. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
  28. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S *et al*. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455-60.
  29. Harrison SM, Oliver D, Arnold HLM, Gogia SM, Neuschwander-Tetri BAM. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441-7.
  30. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L *et al*. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:6.
  31. Rakoski MO, Singal AG, Rogers AM, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1211-21.
  32. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM *et al*. Pioglitazone, vitamin E or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.