



medicina general y de familia

edición digital

www.elsevier.es/mgyf



Clínica cotidiana

Evaluación de la fibrosis en la esteatosis hepática no alcohólica con fibroscán



María Villarejo Botija^a, Carmelo Prieto Zancudo^{a,*} y Lourdes Martín Fuertes^b

^a Centro de Salud Alameda de Osuna, Madrid, España

^b Centro de Salud Mar Báltico, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de mayo de 2015

Aceptado el 21 de mayo de 2015

On-line el 19 de junio de 2015

Palabras clave:

Esteatosis hepática no alcohólica

Fibroscán

Esteatohepatitis

Fibrosis hepática

Detección precoz

RESUMEN

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es probablemente la causa más común de elevación asintomática de transaminasas en el adulto. La prevalencia es de 10-40% en países industrializados y representa el componente hepático del denominado síndrome metabólico. La EHNA puede evolucionar en el tiempo a formas más graves, como esteatohepatitis, cirrosis e incluso hepatocarcinoma. La importancia de esta entidad radica en la detección precoz y actuación temprana sobre los factores de riesgo asociados, y en la identificación temprana de los pacientes con progresión de la enfermedad y con mayor riesgo de complicaciones, utilizando las técnicas diagnósticas disponibles que evalúen el grado de fibrosis hepática, como es el fibroscán.

Así podremos evitar la evolución a formas más graves y disminuir su morbilidad.

© 2015 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Evaluation of fibrosis in non-alcoholic hepatic steatosis with fibroscan

ABSTRACT

Non-alcoholic hepatic steatosis (NAHS) is probably the most common cause of an asymptomatic increase in transaminases in the adult. Its prevalence is from 10 to 40% in industrialised countries, and represents the liver component of the so-called metabolic syndrome. NAHS may progress in time to more severe forms, such as steatohepatitis, cirrhosis, and even hepatocarcinoma. The importance of this condition lies in its early detection and prompt action on the associated risk factors, and in the early detection of patients with disease progression and a higher risk of complications. This includes the use of the available diagnostic tests that evaluate the level of liver fibrosis, such as the fibroscan.

Keywords:

Non-alcoholic hepatic steatosis

Fibroscan

Steatohepatitis

Liver fibrosis

Early detection

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmelopri@gmail.com (C. Prieto Zancudo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mgyf.2015.05.007>

1889-5433/© 2015 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The use of which may prevent progression to the more severe forms and a decrease in its morbidity and mortality.

© 2015 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Varón de 45 años de edad que acude al centro de salud a control de una analítica. Como antecedentes personales presenta:

- Hipertensión arterial esencial en tratamiento con atenolol (25 mg/24 h) desde hace 10 años.
- Hipertrigliceridemia.
- Diabetes mellitus tipo 2 tratada con metformina (1.700 mg/día) desde hace 2 años.
- Obesidad.
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño grave con uso de *bipap* nocturno.
- Hiperuricemia asintomática tratada con alopurinol (300 mg/día).
- Ginecomastia.
- Portador de *H. pylori*.
- Hernia de hiato.
- Sedentarismo.
- No bebedor habitual.
- Exfumador de 20 cigarrillos/diarios desde hace 10 años.
- Antecedentes quirúrgicos: amigdalectomía.
- Sin reacciones adversas a medicamentos.

En la exploración física encontramos peso 94 kg, talla 175 cm, IMC 30,69, presión arterial 160/92; bien hidratado, nutrido y profundado; sin ictericia; sistema neurológico sin alteraciones; presión venosa yugular normal; carótidas rítmicas y simétricas; sin bocio; sin adenopatías cervicales ni supraclaviculares; auscultación cardíaca y pulmonar sin alteraciones patológicas; abdomen blando y depresible, no doloroso con la palpación superficial ni con la profunda, ruidos hidroaéreos conservados, no se palpan masas ni visceromegalías; miembros inferiores sin edemas; pulsos pedios presentes.

Analítica: hemograma con fórmula y recuentos normales; coagulación normal; glucemia basal 114, colesterol total 235, colesterol LDL 158, triglicéridos 200, GPT 97, ácido úrico 8,20, hemoglobina glucosilada 7,2%; microalbuminuria negativa; resto de bioquímica y perfil renal dentro de la normalidad.

Ante las alteraciones encontradas, se solicita una nueva analítica: hemograma con fórmula y recuentos normales; coagulación normal; bioquímica básica normal, excepto aumento de GPT (109), ácido úrico (8), triglicéridos (230), colesterol total (249), colesterol LDL (152), hemoglobina glucosilada (7,3%), saturación de transferrina (32%) y ferritina (363,7); microalbuminuria negativa y resto de la bioquímica dentro de la normalidad; hormonas tiroideas y ceruloplasmina sin alteraciones; pruebas inmunológicas y alfa-1-antitripsina normales; serologías negativas.

Ecografía abdominal: el hígado presenta un tamaño conservado y contorno liso, con aumento difuso y homogéneo de la ecogenicidad del parénquima hepático y mala transmisión acústica; es sugestivo de esteatosis o de una hepatopatía inespecífica.

Se trata de un paciente con síndrome metabólico, en el que se asocia una esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Se decide realizar controles cada 3 meses en las consultas de medicina y enfermería con los siguientes objetivos:

- Reforzar de forma intensa las medidas higiénico-dietéticas: no beber alcohol, dieta de diabético e hipocalórica, ejercicio físico diario adecuado a sus características, refuerzo del abandono del hábito tabáquico y consejo sobre el consumo de fármacos de forma inadecuada.
- Inicialmente se modifica el tratamiento farmacológico para conseguir el control de las cifras tensionales y de los parámetros de control de la diabetes tipo 2 (hemoglobina glucosilada). Se cambia el tratamiento previo de atenolol por enalapril (20 mg/día) y se añade a la metformina un nuevo principio activo (sitagliptina, a dosis de 50 mg cada 12 h). Se introduce pravastatina (40 mg al día) como tratamiento de la dislipidemia y de la esteatosis hepática.

Además de efectuar controles analíticos, se decide evaluar el grado de fibrosis hepática a través de la realización de un fibroscán.

A los 3 meses de tratamiento el paciente consigue alcanzar cifras de presión arterial de 125/80 mmHg, peso de 87 kg, niveles de hemoglobina glucosilada de 6,7%, colesterol total 168 y LDL 101; tolera sin efectos secundarios la nueva medicación.

El resultado del fibroscán muestra que se encuentra en fase F2-F3 de la fibrosis.

Se realiza un nuevo control del paciente a los 6 meses con analítica, ecografía hepática y fibroscán y los resultados son los siguientes: presión arterial 120/82, peso 85 kg, hemoglobina glucosilada 6,5%, colesterol total 162 mg/dl, LDL 98 mg/dl y GGT 65 UI/ml. La ecografía hepática muestra esteatosis hepática y el fibroscán muestra una fase F2 de fibrosis sin datos de progresión de la fibrosis respecto al previo.

Comentario

La EHNA se define como el depósito graso hepático que no es secundario a la ingestión excesiva de alcohol.

Forma parte del inicio del proceso evolutivo de la enfermedad del hígado graso de etiología no alcohólica, que puede progresar en el tiempo a una esteatohepatitis con cambios inflamatorios en los hepatocitos, a cirrosis hepática no alcohólica (esta es una causa frecuente de cirrosis hepática criptogenética) e incluso a hepatocarcinoma¹.

Epidemiología

Su prevalencia no es bien conocida y probablemente está infravalorada por la necesidad de realizar una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico definitivo. Es más frecuente

en países industrializados, donde la presencia de los factores de riesgo cardiovascular es mayor. Estudios realizados en Estados Unidos muestran datos de prevalencia de 10-46%. En otras zonas del mundo se sitúa en 6-35%².

Es probablemente la causa más común de elevación asintomática de las transaminasas en el adulto y se considera que es el componente hepático del denominado síndrome metabólico caracterizado por obesidad central, diabetes tipo 2, dislipidemia e hipertensión³.

Su importancia radica en su detección precoz y en la identificación temprana de las formas más graves, ya que solo de esta forma podemos disminuir su morbimortalidad.

Diagnóstico

Continúa representando en la actualidad un reto tanto en el diagnóstico como en el tratamiento médico.

Su desarrollo generalmente asintomático hace complicado establecer un diagnóstico oportuno. A veces los pacientes con EHNA avanzada pueden referir cierto malestar general, molestias en el hipocondrio derecho, astenia, y, con menos frecuencia, hepatomegalia.

En la mayoría de los casos la sospecha de EHNA se debe al hallazgo casual de algunas pruebas de funcionamiento hepático discretamente alteradas, en las que lo más característico es una elevación de las transaminasas no más de 2 o 3 veces el valor normal (cociente ALT/AST superior a 1). Esta puede ser la única alteración biológica, aunque en algunos casos también puede haber una elevación de la GGT y de la fosfatasa alcalina. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EHNA presentan una ferritina sérica elevada con una saturación de transferrina normal⁴. También es frecuente encontrar hiperglucemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, relacionadas con el síndrome metabólico, que es el punto de partida de muchos de estos enfermos⁵.

En estos pacientes debe descartarse de manera cuidadosa el consumo excesivo de alcohol y otras posibles causas de EHNA. Para ello, es necesario el interrogatorio del paciente y de sus familiares, así como valorar algunas pruebas analíticas, como el volumen corpuscular medio de los hematíes o el cociente AST/ALT, que suelen encontrarse elevados en pacientes que consumen alcohol. Aunque el límite de consumo de alcohol no está bien definido, se puede considerar que no es responsable de la enfermedad un consumo de hasta 20 g/día en mujeres y de hasta 30 g/día en los varones⁶.

Los estudios de imagen suelen ser de gran utilidad en estos pacientes, como ocurre con la ecografía. Esta es una herramienta accesible, no invasiva, inocua, de bajo coste, que presenta una sensibilidad de 87,9% y una especificidad de 100% siempre y cuando la esteatosis sea mayor del 30% y el paciente no tenga un grueso panículo adiposo, lo cual no siempre ocurre. Teniendo en cuenta el coste/beneficio, la ecografía es la técnica recomendada en el estudio de estos pacientes: en ella podemos observar un hígado con aumento de la ecogenicidad, que traduce el depósito de grasa⁷.

El diagnóstico de certeza de la EHNA y de su progresión se lleva a cabo mediante una biopsia hepática; con ella se establece la gravedad de las lesiones. Se ha propuesto una clasificación que ha sido aceptada por la gran mayoría de autores (tabla 1).

Tabla 1 – Clasificación histológica de la esteatosis hepática no alcohólica

Esteatosis

- Grado I (leve): afectación de menos de 33% de hepatocitos
- Grado II (moderada): afectación del 33-66% de hepatocitos
- Grado III (grave): afectación de más de 66% de hepatocitos

Esteatohepatitis

- Grado I (leve): esteatosis de menos del 66% de los hepatocitos, «balonamiento» de algunos hepatocitos de la zona 3, algún foco inflamatorio e infiltrado polinuclear en el lobulillo e inflamación portal ausente o leve
- Grado II (moderada): esteatosis de cualquier grado, importante «balonamiento» de los hepatocitos, inflamación portal y lobulillar leve o moderada
- Grado III (grave): esteatosis, «balonamiento» difuso de los hepatocitos, inflamación e infiltrado polinuclear en la zona 3 e inflamación portal

Fibrosis

- Estadio I: fibrosis pericelular/perisinusoidal de la zona 3
- Estadio II: fibrosis pericelular/perisinusoidal de la zona 3 con fibrosis periportal focal o extensa
- Estadio III: fibrosis pericelular/perisinusoidal de la zona 3 con fibrosis portal y puentes de fibrosis
- Estadio IV: cirrosis

Fuente: Kleiner et al.⁸.

Sin embargo, la fiabilidad de la biopsia para graduar la fibrosis es limitada. La muestra de tejido hepático representa solo una de 50.000 partes del hígado. La distribución de la fibra puede ser heterogénea, por lo que se requiere un correcto procesamiento de la muestra y a un observador experimentado para su idónea interpretación. Las limitaciones de la biopsia y la evaluación periódica del paciente han impulsado la búsqueda de alternativas no invasivas para evaluar el grado de fibrosis hepática.

En los últimos años el avance más importante se ha obtenido con la aparición de la elastografía de transición o fibroscán. Este se basa en la medición de la rigidez o elasticidad de un tejido y utiliza un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonidos. Esta técnica permite conocer la rigidez hepática mediante una exploración no invasiva, rápida, fácil y fiable. Expresa un valor cuantitativo proporcional al grado de fibrosis hepática⁹. El fibroscán procesa la información y genera en una pantalla de vídeo una imagen correspondiente a la onda elástica con un valor de rigidez hepática medido en kilopascales (kPa). Los valores de elasticidad que puede detectar están comprendidos entre 2,5 y 75 kPa; las personas sanas suelen tener en torno a 5,5 kPa. Los grados de fibrosis en personas con enfermedad hepática se dividen en 4: de F0 (no fibrosis) a F4 (máxima fibrosis o cirrosis). Los valores del fibroscán se relacionan con los grados de fibrosis de la siguiente manera¹⁰:

- Menos de 7,6 kPa: F0-F1.
- De 7,7 a 9,4 kPa: F2.
- De 9,5 a 14 kPa: F3.
- Más de 14 kPa: F4.

La posibilidad de repetir la exploración periódicamente permite identificar de forma precoz a los pacientes con progresión de la enfermedad y con mayor riesgo de complicaciones,

lo que permite discernir en quiénes es necesaria la realización de una biopsia hepática para el diagnóstico definitivo.

Diagnóstico diferencial

Entre los posibles diagnósticos diferenciales en los que debemos pensar ante un aumento de transaminasas incluimos:

- Causas hepáticas:
 - Hepatitis crónica (B y C).
 - Hepatitis víricas agudas.
 - Hepatitis autoinmunes.
 - Hemocromatosis.
 - Excesivo consumo de alcohol (esteatosis hepática alcohólica).
 - Cirrosis.
 - Déficit de alfa-1-antitripsina.
 - Enfermedad de Wilson.
 - Fármacos (paracetamol, ácido valproico, antiinflamatorios no esteroideos, amiodarona, amoxicilina-clavulánico, fenitoína, fluconazol, heparina, estatinas, anticonceptivos orales).
 - Drogas (anabolizantes esteroideos, cocaína o MDMA).
- Causas extrahepáticas:
 - Pancreatitis.
 - Enfermedad celíaca.
 - Miopatías.
 - Hipotiroidismo.
 - Ejercicio intenso.
 - Sarcoidosis.
 - Neoplasias con metástasis.
 - Infarto agudo de miocardio.
 - Insuficiencia cardíaca.

Tratamiento

Resulta difícil llevar a cabo una terapéutica correcta de esta enfermedad, ya que no disponemos de un fármaco eficaz. Sin embargo, se puede incidir en muchos factores de riesgo, lo cual consigue una disminución del acúmulo de grasa en el hígado y una disminución de la progresión a formas más graves.

Los factores de riesgo más comúnmente alterados, que suponen el factor etiológico causal de esta enfermedad y en los que hay que incidir, son la obesidad, la diabetes mellitus y la dislipidemia. No obstante, de entrada se deben poner en marcha medidas generales, como la abstención en el consumo del alcohol, de ciertos fármacos y evitar la exposición a ciertos tóxicos que pueden ser causantes de la EHNA.

Se ha demostrado que el tratamiento de la obesidad con pérdida de peso progresiva, tanto en adolescentes como en adultos, mejora la resistencia insulínica y las cifras de transaminasas. La pérdida de peso debe ser progresiva, con una dieta equilibrada y mediante ejercicio físico¹¹. Más recientemente se han probado fármacos para la pérdida de peso (orlistat y sibutramina), con los que se han demostrado mejoras en las pruebas de función hepática y de las alteraciones en los valores analíticos que produce la EHNA. En algunos casos de obesidad mórbida el tratamiento con cirugía bariátrica mejora

las pruebas de función hepática en los pacientes a los que se les ha realizado.

Se ha comprobado que los fármacos que mejores efectos producen sobre la EHNA son los que mejoran la resistencia a la insulina. Entre ellos se encuentran las biguanidas (en especial la metformina) y las tiazolidindionas.

Con el uso de antioxidantes como la vitamina E también se han demostrado en un estudio reciente ciertos beneficios en la reducción de la esteatohepatitis en un grupo bien controlado.

Por último, el uso de hipolipidemiantes también contribuye a mejorar la cifra de transaminasas. Se han realizado estudios que comprueban la mejoría de los parámetros histológicos y se ha llegado a la conclusión de que las estatinas pueden ser utilizadas en pacientes que presentan EHNA¹².

En la actualidad se están llevando a cabo estudios con diversos tratamientos para esta entidad, pero en la mayoría de los casos incluyen pocos pacientes, alguno de ellos sin control histológico, por lo que no se puede llegar a la conclusión de que exista un fármaco totalmente eficaz para el tratamiento de esta enfermedad y que no produzca el avance a formas más graves. Únicamente se puede incidir en los factores etiológicos que provocan su progresión y en la detección precoz de las formas con un índice alto de fibrosis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BGJ. Nonalcoholic steatohepatitis. May Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *May Clinic Proc.* 1980;55:434-8.
2. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of non alcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: A prospective study. *Gastroenterology.* 2011;140:124.
3. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:524.
4. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:S34-8.
5. AMG. Guías de diagnóstico y tratamiento del HGNA. *Rev Gastroenterol Mex.* 2008;73:129.
6. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-331.
7. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123:1705-25.
8. Kleiner DE, Brunt EM, van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for NAFLD. *Hepatology.* 2005;41:1313-21.
9. De Ledingham V, Beaugrand M, Kelleher TB, Foucher J, Castera L, Ziol M, et al. Prediction of liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Risk factors and diagnostic potential of liver elasticity using Fibroscan. *J Hepatol.* 2006;44:S39.

-
10. Carrión JA. Utilidad del fibroscan para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:415-23.
 11. Suzuki A, Lindor K, St. Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in NAFLD. *J Hepatol.* 2005;436:1060-6.
 12. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated enzymes: A histopathological follow-up study. *J Hepatol.* 2007;47:135-41.