

REVISIÓN

Definición e importancia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico

Marianette Murzi Pulgar^a, Berta Cuyàs Espí^a y Germán Soriano Pastor^{a,b,*}

^aServicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^bCentro de Investigaciones Biomédicas en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Esteatohepatitis
no alcohólica;
Prevalencia;
Mortalidad

Resumen La enfermedad por hígado graso no alcohólico es la primera causa de hepatopatía en los países occidentales. La fase inicial de la enfermedad se caracteriza por esteatosis hepática, que puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica y finalmente a cirrosis. La principal causa de mortalidad en estos pacientes es la enfermedad cardiovascular, seguida del cáncer y de la propia hepatopatía.

© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Non-alcoholic
steatohepatitis;
Prevalence;
Mortality

Definition and importance of non-alcoholic fatty liver disease

Abstract Non-alcoholic fatty liver disease is the first cause of liver disease in western countries. The initial phase of the disease is characterised by liver steatosis, which may progress to non-alcoholic steatohepatitis and finally to cirrhosis. The main cause of mortality in these patients is cardiovascular disease, followed by cancer and the liver disease itself.

© 2017 SEEN and SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Definición

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se caracteriza por la acumulación excesiva de lípidos (ácidos grasos, triglicéridos y colesterol) en el citoplasma de los hepatocitos, asociada con insulinoresistencia. Es considerada la manifestación hepática del síndrome metabólico¹.

El diagnóstico requiere la evidencia de esteatosis hepática (en más del 5% de los hepatocitos, de acuerdo con el análisis histológico, y en más del 5,6%, de acuerdo con estudios por resonancia magnética) y la exclusión de otras

enfermedades hepáticas y de otras causas de esteatosis (tabla 1), además de descartar un consumo de alcohol superior a 30 g/día en varones y 20 g/día en mujeres. No obstante, los pacientes con un consumo moderado de alcohol que presenten síndrome metabólico también tienen predisposición a desarrollar EHGNA. Por ello, en estos pacientes se podría solapar dicha entidad con la hepatopatía alcohólica^{1,2}.

La EHGNA se subdivide en dos entidades con diferente pronóstico: hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA; tabla 2). La importancia de la

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Gsoriano@santpau.cat (G. Soriano Pastor).

Tabla 1 Causas de esteatosis hepática secundaria

Enfermedad hepática alcohólica
Fármacos (amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, glucocorticoides, valproato o agentes antirretrovirales para el VIH)
Hepatitis C (en particular, el genotipo 3)
Enfermedad de Wilson
Lipodistrofia
Nutrición parenteral
Desnutrición grave
Abetalipoproteinemia
Síndrome de Reye
Síndrome HELLP
Errores congénitos del metabolismo (deficiencia de LCAT, enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol o enfermedad de Wolman)

HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y recuento de plaquetas bajo (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count*); LCAT: lecitina-colesterol-aciltransferasa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

EHGNA radica en el hecho de que, a pesar de que generalmente sigue un curso benigno, un subgrupo de los pacientes con HGNA desarrollará EHNA².

El HGNA se caracteriza por esteatosis pura o esteatosis con inflamación leve, pero sin lesión hepatocelular, o bien esteatosis con balonización, pero sin inflamación. En cambio, su progresión a EHNA se define por la existencia conjunta de esteatosis hepática, lesión hepatocelular (balonización) e inflamación lobular con fibrosis perisinusoidal (fibrosis leve o F1, significativa o F \geq 2 y avanzada o F \geq 3) o sin ella. La EHNA finalmente puede progresar a cirrosis hepática (F4), que predispone a la aparición de carcinoma hepatocelular y puede ser causa de muerte por hepatopatía (fig. 1)^{1,2}.

Epidemiología y factores de riesgo

La EHGNA es la primera causa de hepatopatía en los países occidentales, con una prevalencia del 17-46% en los adultos, variable de acuerdo con la población y con la herramienta diagnóstica utilizada¹.

En relación con la incidencia, existen pocos estudios y con resultados discrepantes. Se han destacado 2 estudios japoneses que notifican resultados de 27/1.000 y 87/1.000 personas/año, respectivamente. Se requerirá más evidencia para determinar la incidencia real³.

Un metaanálisis reciente que evalúa la EHGNA diagnosticada por pruebas de imagen (ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética) estima una prevalencia global del 25,2%. Por regiones, en Europa es del 23,7%, mientras que en Estados Unidos es del 24,1%³.

En este mismo metaanálisis se evalúa la prevalencia de EHNA entre pacientes con EHGNA seleccionados, en quienes se ha realizado biopsia, que es del 59,1%. Este resultado se obtiene tras el análisis de 22 estudios, en los cuales la indicación de la biopsia fue por sospecha clínica de hepatopatía, por

elevación de enzimas hepáticas o por análisis retrospectivo de las biopsias en hospitales de tercer nivel³.

En España, en un estudio multicéntrico poblacional, la prevalencia de EHGNA detectada por ecografía fue del 25,8%⁴. En otro estudio español, se evaluó la prevalencia de EHGNA en pacientes con colestasis a quienes se les indicó colecistectomía, excluyendo a los pacientes con hepatopatía conocida o con consumo de alcohol. En ellos se realizaron ecografía y biopsia hepática, y se obtuvo una prevalencia de EHGNA del 51,6% (41,4% de HGNA y 10,2% de EHNA)⁵.

Estas cifras van en aumento paralelamente a la prevalencia de los componentes del síndrome metabólico, en especial la obesidad y la diabetes. Sin embargo, la EHGNA también puede relacionarse con otros parámetros del síndrome metabólico¹. De acuerdo con la última definición de síndrome metabólico propuesta por la International Diabetes Federation, el paciente debe presentar obesidad central (definida por la circunferencia abdominal según la etnia; para europeos, \geq 94 cm en varones y \geq 80 cm en mujeres) asociada con dos o más de los siguientes: hipertrigliceridemia, valores bajos de cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad), hipertensión arterial y/o hiperglucemia⁶.

Más de la mitad de los adultos europeos presenta sobrepeso u obesidad. La obesidad con un índice de masa corporal $>$ 35 se ha asociado con una prevalencia de EHNA entre el 37 y el 50%⁷. No obstante, se ha descrito una prevalencia de EHGNA del 7% en personas con peso normal¹. En relación con la diabetes, 2 estudios europeos, uno con más de 900 pacientes y el otro con más de 2.800 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, han notificado una prevalencia de EHGNA del 42,6 y del 69,5%, respectivamente⁷.

Historia natural y repercusiones para la salud

El riesgo de la EHGNA radica en el desarrollo de cirrosis hepática, la cual se presenta cuando la esteatosis simple

Tabla 2 Terminología en la enfermedad por hígado graso no alcohólico

EHGNA	Incluye todo el espectro de la enfermedad por hígado graso (hígado graso \rightarrow esteatohepatitis \rightarrow cirrosis)
HGNA	Existencia de esteatosis hepática pura, esteatosis con inflamación leve sin balonización o esteatosis con balonización sin inflamación
EHNA	Existencia de esteatosis hepática, con inflamación y balonización de los hepatocitos con fibrosis o sin ella: <ul style="list-style-type: none"> • Fase inicial: sin fibrosis o fibrosis leve (F0-F1) • Fase fibrótica: fibrosis significativa (\geq F2) • Fase avanzada: fibrosis avanzada (\geq F3)
Cirrosis por EHNA	Existencia de cirrosis con histología actual o previa de esteatosis o esteatohepatitis

EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; HGNA: hígado graso no alcohólico.

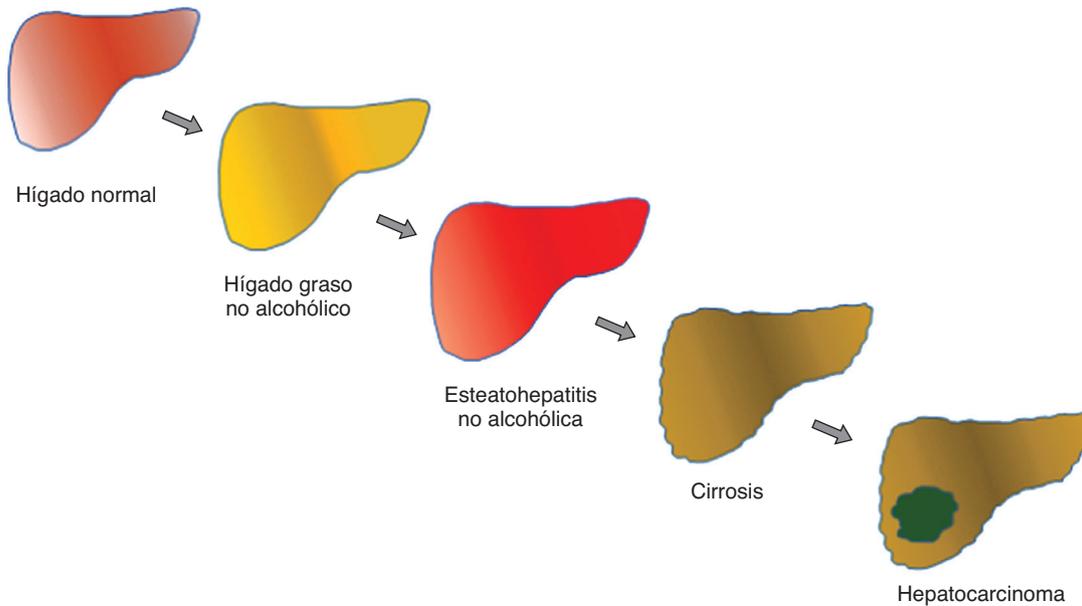


Figura 1 Secuencia de la progresión de la enfermedad por hígado graso no alcohólico.

progresar a EHNA y esta, a fibrosis (fig. 1). En múltiples estudios se ha intentado evaluar el riesgo de progresión de estos pacientes.

En general, la EHGNA es una enfermedad de curso benigno. Sin embargo, en el 20% de los casos, la fibrosis puede progresar de forma rápida a una enfermedad hepática más grave y con mayor mortalidad. La tasa de progresión de fibrosis es de 1 grado cada 14 años en el HGNA, mientras que en la EHNA es de 1 grado cada 7 años, el doble en caso de hipertensión arterial¹. La lesión hepática provocada por la EHNA es similar a la causada por la enfermedad hepática por alcohol; sin embargo, la EHNA parece que progresa más lentamente. Además, histológicamente es menos grave que la esteatohepatitis causada por el alcohol⁸.

En la patogénesis de la EHGNA se distinguen 2 factores fundamentales: en primer lugar, la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis) y, en segundo lugar, la inflamación (EHNA) y la fibrosis. Los mecanismos implicados en la progresión de esteatosis a EHNA en algunos pacientes son complejos y no completamente conocidos⁵.

En lo referente a la genética, múltiples estudios han puesto de manifiesto la predisposición a desarrollar EHNA y fibrosis en pacientes con determinados polimorfismos genéticos, entre los cuales destacan el *PNPLA3* I148M y el *TM6SF2* E167K. En el futuro, esta asociación podría tener un papel en la práctica clínica¹.

Los estilos de vida poco saludables, que se asocian con sobrepeso y obesidad, desempeñan un papel importante en el desarrollo y la progresión de la EHGNA¹. Se conoce la relación estrecha de la EHGNA con la insulinoresistencia, que es clave en el desarrollo de la esteatosis hepática. A consecuencia de la insulinoresistencia, el tejido adiposo periférico no se ve expuesto al efecto antilipolítico de la insulina, por lo que produce lipólisis y liberación de ácidos grasos libres al hígado. Además, el efecto de la insulinoresistencia en el hígado causa un aumento de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis, por lo que se produce hiperglu-

cemia y mayor riesgo de diabetes. Además, se estimula la síntesis de lípidos de novo, lo que favorece la acumulación de ácidos grasos en el hígado⁹.

Respecto a la inflamación, en algunos pacientes la esteatosis hepática se asocia con un incremento en la producción de citocinas proinflamatorias por los hepatocitos y por las células no parenquimatosas, incluyendo las células de Kupffer y las células estrelladas. Estas células, por diferentes vías, van a conducir a la transcripción de diversos genes proinflamatorios, que amplifican la inflamación sistémica; el hígado se convierte tanto en el causante como en el receptor de estos cambios sistémicos inflamatorios. Estos cambios acabarán produciendo inflamación y lesión celular (balonización), que finalmente conducirán al desarrollo de fibrosis. La cirrosis y el hepatocarcinoma serían los potenciales resultados finales de estos procesos¹⁰.

La enfermedad hepática es la tercera causa de muerte en los pacientes con EHNA. La edad más avanzada, la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina y otros componentes del síndrome metabólico se han descrito como factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad hepática avanzada^{1,8}.

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en los pacientes con EHGNA, seguida del cáncer y finalmente la hepatopatía^{1,10}.

Tanto la prevalencia como la incidencia de enfermedad cardiovascular son más elevadas en pacientes con EHGNA que en la población general¹. Parece que el riesgo de complicaciones cardiovasculares en estos pacientes es independiente del riesgo que confieren los componentes del síndrome metabólico y los factores de riesgo tradicionales. Por ello se ha sugerido que la EHGNA, especialmente la EHNA, no es solo un marcador coincidente con la enfermedad cardiovascular, sino que está implicado en su patogénesis. Este

proceso, como se ha explicado previamente, podría relacionarse con la liberación de factores proaterogénicos a partir de la esteatosis y la inflamación hepática, y con la insulinoresistencia y la dislipemia aterogénica por EHGNA¹⁰.

De acuerdo con esta relación, ante un paciente con EHGNA se recomienda descartar enfermedad cardiovascular, independientemente de que el paciente presente los factores de riesgo tradicionales. Paralelamente, las personas con alto riesgo cardiovascular también deberían ser sometidas a detección de EHGNA¹.

Hepatocarcinoma

La incidencia de hepatocarcinoma en el contexto de la EHGNA es variable de acuerdo con la bibliografía¹. Los factores de riesgo para la EHNA, en particular la obesidad y la diabetes, pueden contribuir al desarrollo de hepatocarcinoma⁸. La patogénesis exacta del hepatocarcinoma relacionado con EHNA sigue sin estar establecida⁸.

Los pacientes a quienes se diagnostica hepatocarcinoma asociado con EHGNA son de mayor edad, presentan más comorbilidad extrahepática, pero menor prevalencia de cirrosis que aquellos con hepatocarcinoma sin EHGNA¹.

En un reciente estudio inglés en que se evaluaba una cohorte de pacientes con hepatocarcinoma se observó que el 21,5% presentaba EHGNA, diagnosticada por imagen o por biopsia. Es importante destacar que, del total de estos pacientes con hepatocarcinoma sobre EHGNA, el 22,8% no eran cirróticos¹¹, lo que contrasta con la idea basada en la información a partir de las hepatopatías de etiología viral de que en Occidente es muy poco frecuente la aparición de un hepatocarcinoma sobre un hígado no cirrótico.

Faltan más datos y estudios prospectivos para establecer cuál debe ser el seguimiento de estos pacientes en la vigilancia del hepatocarcinoma, pero destaca el hecho de que pueda presentarse en estadios precirróticos¹.

Otras enfermedades extrahepáticas

El 20-50% de pacientes con EHGNA presentan insuficiencia renal crónica. También se asocia con neoplasia colorrectal y patología metabólica ósea, como osteoporosis o déficit de vitamina D¹.

Conclusiones

La EHGNA es una entidad que requerirá especial atención en los próximos años dada la asociación con el síndrome metabólico y con la epidemia mundialmente creciente de obesidad.

Los estudios epidemiológicos existentes sobre EHGNA incluyen una muestra relativamente pequeña de pacientes y son poco comparables entre ellos por el uso de diferentes técnicas diagnósticas. En la misma línea, en relación con la historia natural de esta entidad, se precisan más estudios prospectivos y de mayor tiempo de seguimiento para su mejor conocimiento.

Cabe remarcar que la asociación de la EHGNA con enfermedad cardiovascular debe tener una traducción en la práctica clínica y debe insistirse en la profilaxis primaria.

En resumen, los estudios epidemiológicos a gran escala y sobre la evolución natural de la EHGNA serán un desafío necesario para conocer la magnitud y establecer el manejo de una de las enfermedades crónicas más prevalentes mundialmente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388-402.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55:2005-23.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64:73-84.
4. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:24-32.
5. García-Monzón C, Vargas-Castrillón J, Porrero JL, Alonso MT, Bonachía O, Castillo MJ, et al. Prevalence and risk factors for biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in a prospective cohort of adult patients with gallstones. *Liver Int.* 2015;35:1983-91.
6. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (artículo online), 2006. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome>.
7. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58:593-608.
8. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274-85.
9. García-Monzón C, Lo Iacono O, Mayoral R, González-Rodríguez A, Miquilena-Colina ME, Lozano-Rodríguez T, et al. Hepatic insulin resistance is associated with increased apoptosis and fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2011;54:142-52.
10. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1341-50.
11. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol.* 2014;60:110-7.