

Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de hepatopatía grasa no alcohólica

Diagnóstico

Coordinador: Dr. Francisco Bosques-Padilla

Participantes: Dr. Jesús Aguirre García, Dr. David Kershenobich Stalnikowitz, Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta, Dr. Miguel Stoopen Rometti, Dr. Walter Kettenhofen Enríquez, Dr. Jaime Aguilera Carrera, Dra. Amalia Esquivel López, Dr. Luis Álvarez Ávalos, Dr. Mauricio de Ariño Muciño

La elevada prevalencia de obesidad, resistencia a la insulina y el síndrome metabólico tienen implicaciones importantes en el futuro de las enfermedades crónicas del hígado. El aumento en el número de pacientes con enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se espera que se traduzca en un mayor número de pacientes con enfermedad hepática terminal (cirrosis), falla hepática y carcinoma hepatocelular. Es particularmente importante identificar a los pacientes que están en mayor riesgo de desarrollar las complicaciones mencionadas, teniendo que diferenciar al paciente con EHGNA del que tiene esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

¿En quiénes se debe sospechar enfermedad por hígado graso no alcohólica?

- En pacientes con síndrome metabólico, que se diagnóstica cuando se tienen tres o más de los siguientes criterios: circunferencia abdominal > de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres, niveles de triglicéridos > 150 mg/dL, colesterol HDL < de 40 mg/dL en hombres y < de 50 mg/dL en mujeres, presencia de HTA con cifras mayores o iguales a 130/85 mmHg, niveles de glucosa > a 110 mg/dL),
- En pacientes diabéticos tipo II, o bien en los tipo I que requieren grandes cantidades de insulina.¹

- Individuos obesos, en particular con distribución de grasa central.
- Pacientes con dislipidemia.
- Mujeres con ovarios poliquísticos.²
- Pacientes candidatos a cirugía bariátrica o en aquellos ya sometidos a cirugía en quien se emplea una técnica de inducción de malabsorción elevada.
- En enfermos con aminotransferasas elevadas, lo que ahora se define como un nivel de ALT \geq 30 UI/l en hombres y \geq 19 UI/l en mujeres.³ Estas cifras deben estar elevadas en forma persistente en un periodo de seis meses sin una explicación obvia. El grupo recomienda descartar enfermedades virales, ingesta de alcohol en cantidad considerada hepatotóxica, toxicidad por medicamentos, enfermedades autoinmunes y enfermedad por depósito de hierro, así como el uso de productos utilizados en medicina alternativa.

Nivel evidencia 2. Grado de recomendación B

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas en pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica y cuál es su relevancia en el diagnóstico de la enfermedad?

Los pacientes con HGNA frecuentemente están asintomáticos y buscan atención por el hallazgo de una elevación en las cifras de aminotransferasas en un rango leve a moderado, observando un

predominio de la alanino aminotransferas (ALT), rara vez más de tres veces el límite superior normal, alteraciones de la GGTP⁴ y la fosfatasa alcalina que ocasionalmente se eleva en un nivel leve y rara vez es la única alteración enzimática identificada. Se debe aclarar que hay reportes en la literatura en relación a que algunos pacientes, en particular con obesidad extrema con EHNA e incluso con fibrosis avanzada, tienen cifras de aminotransferasas consideradas como normales,^{5,6} motivo por lo que se ha cuestionado cuál es el nivel que se debe considerar a estas enzimas como “anormales”. La otra razón de consulta es por la apariencia anormal del hígado en estudios de imagen del abdomen, generalmente realizadas por otras razones. En estadísticas publicadas se observa que dos terceras partes de los enfermos están asintomáticos. El resto presenta síntomas inespecíficos como cansancio, malestar general, molestia en el cuadrante superior derecho del abdomen, trastornos del sueño, hepatomegalia, estigmas de hepatopatía crónica, obesidad de patrón central y *acantosis nigricans*, esta última especialmente en niños.⁷

La relevancia del diagnóstico de la HGNA es que su presencia traduce una enfermedad hepática crónica que tiene el potencial de progresar a una cirrosis hepática e incluso participa en el desarrollo de carcinoma hepatocelular.⁸

Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación B

Utilidad de las PFH y métodos de imagen como pruebas de escrutinio y diagnóstico de la enfermedad

Se debe incluir la determinación de aminotransferasas en todas las poblaciones de riesgo previamente descritas, ya que la evaluación completa para HGNA sólo se justifica si las aminotransferasas son anormales (la mayoría de las veces esto ocurre en pacientes asintomáticos o con síntomas inespecíficos, como parte de una revisión general o después de la prescripción de drogas hipolipemiantes). El grupo consideró que la determinación de aminotransferasas es una forma conveniente, práctica y ampliamente disponible para iniciar el escrutinio de los pacientes en quien se sospeche la presencia de HGNA.

Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B

Ultrasonido

El ultrasonido es una prueba que permite identificar el depósito anormal de grasa en el hígado basados en los siguientes signos:

- incremento de la ecogenicidad o brillantez del parénquima
- borramiento de la pared de los vasos hepáticos
- mayor atenuación acústica con pobre visibilidad profunda del hígado y diafragma

La sensibilidad es de 64% y la especificidad de 97%, lo que aumenta a una sensibilidad de 89.7% y especificidad de 100% cuando hay más de un 30% de esteatosis en la biopsia hepática.⁹ Se debe mencionar que no permite diferenciar la esteatosis de la esteatohepatitis. Es un método operador dependiente y cuando se realiza en pacientes con obesidad extrema la sensibilidad y especificidad pueden disminuir a la mitad.

Tomografía computada

La tomografía computada también es útil para identificar grasa en el hígado con una sensibilidad de 43 a 95% y especificidad de 90%. Se recomienda hacer el estudio simple y el diagnóstico se basa en los siguientes signos: densidad del parénquima hepático menor de 40 UH, o densidad del hígado 10 UH menor que la del bazo, también visualmente, cuando la densidad de las venas intrahepáticas es mayor que la del parénquima en el estudio simple

Resonancia magnética

La esteatosis puede ser cuantificada por medio de resonancia magnética con base en diferencias de señal entre la grasa y el agua. Se utiliza la secuencia T1 “En fase” y “En fase opuesta”, produciéndose una pérdida de la señal en la fase opuesta debido a la coexistencia de protones de agua y grasa en el mismo voxel. El método permite además, cuantificar el contenido de grasa al medir la cantidad de pérdida de la señal. Puede haber errores cuando coexiste depósito de hierro en el hígado en cuyo caso puede también cuantificarse y diferenciarlo

Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B

¿Cuál es el mejor método para el diagnóstico?

La biopsia hepática ha sido tradicionalmente el estándar de oro para hacer el diagnóstico de EHNA. Histológicamente, la presencia o ausencia de necrosis e inflamación con degeneración balonoide (EHNA) y fibrosis avanzada tiene un significado pronóstico importante en los pacientes con HGNA.^{10,11} Sin embargo, existe un alto grado de variabilidad de muestreo, ya que la infiltración grasa en el hígado no siempre es homogénea y la biopsia sólo representa una porción que equivale a 1/50,000 de todo el órgano. Otros problemas adicionales incluyen el pequeño pero inherente riesgo de complicaciones, el malestar para el paciente y su costo. Hablando en forma práctica, sin embargo, no es posible realizar una biopsia a cada paciente con HGNA para asegurar la presencia de EHNA.

Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B

¿A quiénes se debe realizar la biopsia hepática? Argumentos a favor y en contra

La biopsia hepática es el único método que puede diferenciar la esteatohepatitis de la esteatosis, además, permite excluir otras causas de enfermedad hepática, estima la presencia y el grado de fibrosis y establece un pronóstico.

Por otro lado, establecer el diagnóstico de EHNA es útil sólo si se puede instituir un plan de atención apropiado y éste incluye el proveer un tratamiento efectivo para la enfermedad. Estas modalidades terapéuticas deben tener algunas cualidades como es el estar disponibles, ser seguras, efectivas y relativamente baratas.

En el momento actual, desafortunadamente la biopsia hepática en la gran mayoría de los casos no establece criterios para modificar el manejo del paciente. Conocer la causa puede no agregar nada, toda vez que no hay un tratamiento efectivo que dependa de los hallazgos de la biopsia, y como ya fue comentado, este método tiene limitaciones como son su naturaleza invasiva, el riesgo de hemorragia, los costos y problemas de interpretación, ya que las lesiones de la EHNA tienen

un patrón de distribución irregular, lo que agrega un problema de variabilidad ínter observador. Por estas razones hay considerable interés en realizar el diagnóstico por métodos no invasivos. El grupo recomienda que la biopsia será indispensable cuando el paciente participe en un protocolo de investigación para evaluar la respuesta a nuevos tratamientos.

Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación C

¿Hay otros métodos de diagnóstico alternativos a la biopsia hepática?

- ¿Cuáles son?
- ¿Cuál es su utilidad?
- ¿Están disponibles?

Sistemas de calificación clínica

El desarrollo de sistemas de calificación clínica que puedan ser usados en la práctica general como instrumentos de tamiz inicial pudiera ser de utilidad en el estudio del paciente con HGNA.

En este sentido, Paul Angulo y cols.,¹² realizaron un estudio de cohorte internacional en un grupo de pacientes con HGNA, usando marcadores no invasivos ampliamente disponibles. En el análisis multivariado identificaron seis variables que se asociaron de manera independiente con la presencia de fibrosis avanzada: edad, IMC, relación AST/ALT, cuenta de plaquetas, hiperglucemia y albúmina. Estas variables fueron incorporadas en el diseño de una puntuación de fibrosis para HGNA. Así pudieron demostrar que dicha puntuación tenía características predictivas para fibrosis muy satisfactorias con un área bajo la curva (ROC) de 0.88 y 0.82 en la cohorte de desarrollo y en la cohorte de validación, respectivamente. Este sistema predijo la presencia o ausencia de fibrosis en el 76% de los pacientes en la cohorte de diseño y en el 72% de los pacientes de la cohorte de validación. Los autores concluyen que al aplicar su índice de puntuación en la cohorte de 733 pacientes pudieran haber prescindido de la biopsia en el 75 % de estos pacientes.

A pesar de que el estudio de Angulo *et al.*, razonablemente permite seleccionar a los pacientes con grados de fibrosis avanzada, además de que su aplicación es sencilla y estaría disponible para

prácticamente cualquier médico sin costo adicional, se considera que son necesarios más estudios que permitan desarrollar métodos no invasivos que identifiquen no sólo la fibrosis avanzada, como es el caso del modelo del doctor Angulo, sino que también permitan identificar la presencia de EHNA.

Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación C

Pruebas serológicas para esteatosis y EHNA (*Steato-test* y *NASH test*)

En los últimos años se han desarrollado dos sistemas de marcadores bioquímicos denominados *Fibrotest* (FT) que determina grado de fibrosis y *Actitest* y que determina actividad necroinflamatoria; el *Fibrosure* los agrupa a ambos. Este es un algoritmo patentado o sistema de inteligencia artificial. El índice de fibrosis incluye la determinación de la α 2- macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total y la γ -glutamyl-transpeptidasa y el índice de actividad necro inflamatoria combina los cinco marcadores anteriores más los niveles de ALT. Estas pruebas demostraron tener altos valores predictivos en pacientes con hepatitis C, hepatitis B y hepatopatía por alcohol. Los creadores del método han publicado la utilidad de este sistema en el estudio del paciente con HGNA en el supuesto de que la hepatopatía por depósito de grasa y el daño por alcohol son muy semejantes en relación al desarrollo de fibrosis. La utilidad observada en el diagnóstico de fibrosis en etapas F2 a F4 mostró una curva ROC de 0.86 ± 0.04 y en el caso de pacientes con grados F3 y F4 los valores fueron de 0.92 ± 0.04 , considerando ambos resultados como significativos. Sin embargo, para el diagnóstico de EHNA los valores ROC para la prueba de Actitest fueron de 0.62 dando un pobre valor diagnóstico,¹³ por esta razón, el mismo grupo propone otro algoritmo denominado *EsteatoTest* (ST) que combina los seis componentes del *FibroTest-ActiTest* ajustado a la edad, género y el IMC, agregando los niveles de AST, glucosa sérica, triglicéridos y colesterol. De manera análoga proponen una prueba específica para EHNA denominada *NASH test* combinando edad, género, los seis componentes del *FibroTest-ActiTest* más el peso, talla, AST, glucosa sérica, triglicéridos, colesterol y los valores del *EsteatoTest*.¹⁴ Los valores de diagnóstico mostraron una especificidad para EHNA de 94% (VPP = 66%), y una sensibilidad de 33% (VPN = 81%).

Podríamos decir que este nuevo método ya disponible en México, pero de un precio elevado, tiene una sensibilidad pobre y su valor radica en el hecho de que un resultado negativo permite descartar de manera más o menos razonable el diagnóstico de una EHNA.

Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación C

Otros marcadores no invasivos

Estos métodos aún no están disponibles en nuestro país pero son avances interesantes. Así tenemos que los niveles séricos de ácido hialurónico parecen correlacionar con diferentes grados de fibrosis en pacientes con HGNA y de manera análoga, los niveles de citoqueratina,¹⁸ un marcador de apoptosis de hepatocitos se observa que es muy sensible y altamente específico para predecir EHNA en pacientes con HGNA.^{15,16}

El Fibroscan, que emplea la elastografía transitoria para medir la rigidez del hígado se está explorando para evaluar el grado de fibrosis y esteatosis en pacientes con EHGNA.^{17,18}

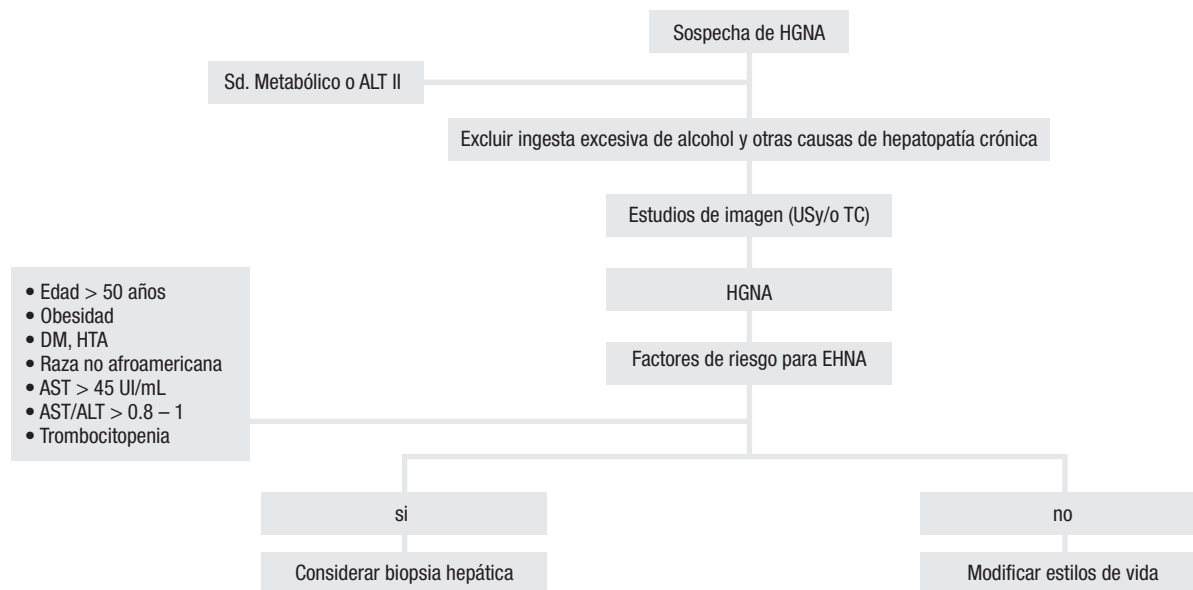
La espectroscopia por resonancia magnética es otra técnica que ha mostrado una buena correlación con el contenido de grasa en la biopsia. Sin embargo, estas técnicas están limitadas por el alto costo y su baja accesibilidad.¹⁹

Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación C

Finalmente, y quizá mas importante, es el hecho que aún no entendemos en forma completa la fisiopatología que explica el desarrollo de la EHNA en el grupo de pacientes con esteatosis simple, ni podemos predecir qué pacientes con EHNA progresaran a una cirrosis. Debido a que la expresión fenotípica de la HGNA, al igual que muchas otras enfermedades, resultan de una interacción entre genes, conducta y ambiente, de manera que podemos predecir que en el futuro el diagnóstico de esta entidad requerirá con mucha probabilidad la combinación de parámetros genéticos, ambiente biológico y conducta.²⁰

Ante la sospecha clínica de HGNA ¿cuál es la mejor ruta de diagnóstico?

Si bien la biopsia hepática no tiene implicaciones inmediatas en relación con el tratamiento, es im-



portante definir la presencia de cirrosis en el grupo de pacientes con HGNA con factores de riesgo para EHNA en relación con el pronóstico y la conducta de manejo como son la búsqueda de varices esofágicas o hepatocarcinoma, o bien, en pacientes con EHNA que serán tratados en protocolos de investigación. El grupo recomienda que en caso de decidir realizar una biopsia hepática ésta sea practicada por un médico con experiencia y explicar ampliamente los riesgos del procedimiento, asimismo, se recomienda que la interpretación sea realizada por un Patólogo con experiencia en EHNA.

Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D

Referencias

1. Lonardo A, Lombardini S, Ricchi M, Scaglioni F, Loria P. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl 2):64-70.
2. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1741-7.
3. Harrison SA. Abnormal liver tests and fatty liver on ultrasound. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(1):26-9.
4. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S99-S112.
5. Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, Charney DA, Kotler DP. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am J Gastroenterol* 2007;102(2):399-408.
6. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, Goodman Z, Younoszai ZM. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005;15(3):310-5.
7. Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2005;42 (Suppl 1):S2-12.
8. Bugianesi E. Review article: steatosis, the metabolic syndrome and cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl 2):40-43.
9. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;134(6):1682-98.
10. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129(1):113-21.
11. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44(4):865-73.
12. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45(4):846-54.
13. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, Tahiri M, Munteanu M, Thabut D, Cadranet JF, Le Bail B, de Ledinghen V, Poynard T, LIDO Study Group; CYTOL study group. 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.
14. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Messous D, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Massard J, Bonyhay L, Tahiri M, Thabut D, Cadranet JF, Le Bail B, de Ledinghen V, LIDO Study Group; CYTOL study group. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:34.
15. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005;25(4):779-86.
16. Wieckowska A, Zein NN, Yerran LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006;44(1):27-33.
17. Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, Couzigou P, de Ledinghen V. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(4):411-2.
18. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Doré CJ, Goldin RD, Bell JD, Taylor-Robinson SD. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut* 2005;54(1):122-7.
19. Lall CG, Aisen AM, Bansal N, Sandrasegaran K. Nonalcoholic fatty liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(4):993-1002.
20. Charlton M. Noninvasive indices of fibrosis in NAFLD: starting to think about a three-hit (at least) phenomenon. *Am J Gastroenterol* 2007;102(2):409-11.