

Presente y futuro del hígado graso no alcohólico

Autor: Melanie de la Caridad Avila Pérez*

Tutor: Dra. C. Marcia Samada Suárez**

*Estudiante de 2^{do} año de Medicina

**Especialista en II Grado de Gastroenterología. Profesor Titular.

Resumen

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de la enfermedad hepática por depósito graso no alcohólico, en la actualidad es una de las principales causas de consulta de Hepatología, con una prevalencia creciente en los últimos años y una evolución silente a cirrosis hepática, no solo en adultos sino también en pacientes de edad pediátrica. Además, se estima que en los próximos años el trasplante hepático por esta causa va a superar a la del trasplante por Hepatitis C. El objetivo de la presente es caracterizar esta enfermedad en cuanto a epidemiología, etiología, fisiopatología, diagnóstico y manejo. Se revisaron alrededor de 20 bibliografías llegando a la conclusión de que la modificación del estilo de vida, con hábitos dietéticos saludables y la práctica del ejercicio físico, permite disminuir la incidencia de la enfermedad y frenar su evolución natural.

Palabras clave: hígado graso no alcohólico.

Introducción

Actualmente la enfermedad por hígado graso no alcohólico (del inglés NAFLD) se ha convertido en un problema de salud pública; es definida como la presencia de esteatosis macrovesicular en > 5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo significativo de alcohol, es considerada como la manifestación hepática del síndrome metabólico (Smet) y engloba en realidad a dos tipos de enfermedades con pronósticos distintos: la esteatosis simple y la esteatohepatitis no alcohólica(NASH del inglés), la primera de ellas con una evolución por lo general benigna, en tanto la segunda se asocia al desarrollo de fibrosis y riesgo de desarrollar cirrosis hepática y hepatocarcinoma.¹

Los análisis más recientes de la Organización Mundial de la Salud informan que la obesidad mundial ha aumentado por encima del doble desde 1980. A nivel mundial, alrededor de 2 mil millones (39%) de adultos son sobrepeso y más de 600 millones (13%) son obesos. La mayoría de la población mundial vive en países donde las consecuencias del exceso de nutrición matan a más personas que la desnutrición. La carga de la obesidad es desigual en términos geográficos, más de la mitad de los obesos del mundo viven en solo 10 países. En los Estados Unidos, el más reciente Informe de la Encuesta Nacional de Educación en Salud y Nutrición planteó que dos tercios de los adultos tienen sobrepeso u obesidad y más de un millón de personas tienen un índice de masa corporal $> 30 \text{ kg / m}^2$.² En Latinoamérica en el año 2016, se reportó una prevalencia de sobrepeso y obesidad de 62,2 en hombres y 59,8 en mujeres y de NAFLD en obesos de un 60-95 %. En Cuba en la III Encuesta Nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles 2010-2011 los resultados de las prevalencias mostraron un incremento de la obesidad en la población adulta (3 % en relación con la encuesta del 2001).³

En los próximos años, la NAFLD y la enfermedad hepática alcohólica se convertirán en las causas más prevalentes de hepatopatía crónica. La incidencia de nuevos casos de hepatopatía por hepatitis C y hepatitis B disminuirán drásticamente dada la eficacia de los nuevos agentes antivirales de acción directa y la vacunación universal de la hepatitis B. Los factores asociados con el riesgo incrementado de progresión de la enfermedad hepática incluyen: consumo de alcohol y factores genéticos y ambientales, como edad, sexo, hábitos dietéticos y estado nutricional. La intervención dietética y el cambio del estilo de vida constituyen el pilar del tratamiento de la NAFLD. La incorporación de medidas encaminadas a mantener estos cambios del estilo de vida a lo largo del tiempo constituye un gran reto pues a pesar de su gran beneficio mantenerlo a largo plazo es extremadamente difícil.¹ En la actualidad, varias drogas se hayan en estudio para el tratamiento farmacológico de la NAFLD, pocas de ella se encuentran en fases avanzadas de investigación. La estrategia de evaluar drogas ya aprobadas con una nueva indicación (NAFLD) permite ahorrar costos, tiempo de investigación, ventajas en el conocimiento del perfil de seguridad y acorta los tiempos administrativos.⁴

Objetivo

Caracterizar la enfermedad por hígado graso no alcohólico en cuanto a epidemiología, etiología, fisiopatología, diagnóstico y manejo

Desarrollo

La enfermedad hepática grasa no alcohólica se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños y adultos, asociada con la epidemia mundial de obesidad y síndrome metabólico y es una causa creciente de enfermedad hepática avanzada.

En la práctica clínica la NAFLD se define como la presencia de infiltración grasa en el hígado, determinada por imagenología (ecografía hepática, tomografía computarizada y resonancia magnética) o por histología después de la exclusión de otras causas de acumulación de grasa hepática como el consumo significativo de alcohol, medicamentos que producen hígado graso y otras causas de enfermedad hepática.

Clasificación

1) Primaria

- ✓ Obesidad
- ✓ Diabetes tipo 2
- ✓ Dislipidemia
- ✓ Resistencia a la insulina;

2) Secundaria

- ✓ Cirugía yeyunoileal de bypass
- ✓ Medicamentos
- ✓ Enfermedades metabólicas
- ✓ Infección por el VIH y hepatotoxina

Prevalencia

La literatura reporta los resultados de un notable estudio que estima la prevalencia global, incidencia, progresión y resultados de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), con más de 700 informes individuales de alrededor del mundo publicado entre 1989 y 2015. El trabajo ha dado como resultado una imagen nueva y más clara a nivel mundial de NAFLD y NASH. La prevalencia global de NASH es alta, afectando a uno de cuatro adultos, con una variación geográfica sustancial en predominio. El estudio incluyó un tamaño de muestra de 8, 515,431 de 22 países. La prevalencia de NAFLD es de 25.24% (rango 22.10% -28.65%), con la mayor prevalencia en Europa del este y Sudamérica y los más bajos de África. La tasa media anual de progresión en NASH es 0.09 etapas de fibrosis por año (rango 0.06-0.12). Con edades medias de pacientes en el momento del diagnóstico típicamente entre 40 y 50 años, la progresión a cirrosis ocurriría mucho más allá de la esperanza de vida de la gran mayoría de los pacientes con NASH.

En pediatría preocupa el rápido aumento de NAFLD en niños, considerada la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en las últimas tres décadas. Se estima una prevalencia de 2.6%-17.3%, la cual se incrementa con la edad (más frecuente entre los 11 y 13 años), es más común en el sexo masculino y en obesos, así como en hispanos (11.8%) y menor en negros (1.5%).⁵

Se ha descrito la presencia de NADFL en pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) normal. Se estima que la prevalencia es de 5 al 26% en la región asiática y de 7 al 20% en el hemisferio occidental y se encuentra asociado al acúmulo de grasa en sitios ectópicos como la cintura y el cuello y a la influencia de factores genéticos como el polimorfismo del gen PNPLA3 observado en el 78, 4 % de los pacientes no obesos con hígado graso.

Hígado graso y síndrome metabólico

Es bien conocido que el NAFLD a menudo ocurre en el contexto del SMet. Una serie donde se analizaron 304 pacientes con hígado graso encontró una asociación entre la presencia de síndrome metabólico y el riesgo de padecer esteatohepatitis, grados de fibrosis más avanzados, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Se observó

además que un 88% de los pacientes cumplían los criterios de enfermedad metabólica y un incremento de la prevalencia de este síndrome, asociado a mayor obesidad, con un aumento de 18% en sujetos con IMC normal a un 67% en pacientes obesos. La obesidad abdominal constituye un factor predictor independiente de NASH y de fibrosis significativa. Un meta análisis reciente donde fueron evaluados 17,020 pacientes demostró que existe un incremento de 1,8 del riesgo de padecer diabetes mellitus en paciente con NAFLD. Sin embargo, podemos decir que una vez establecida la enfermedad la relación se hace bidireccional pues la presencia de diabetes en pacientes con hígado graso conlleva a mayor progresión de NASH, fibrosis severa y carcinoma hepatocelular.^{1, 7,8.}

Criterios de diagnóstico para el síndrome metabólico⁹

Según la *National Cholesterol Education Program* se deben cumplir 3 o más de los siguientes aspectos:

- Perímetro abdominal elevado (Hombres ≥ 102 cm; Mujeres ≥ 88 cm).
- Triglicéridos $\geq 1,7$ mmol/L (≥ 150 mg/dL).
- Tensión arterial $\geq 130/85$ mmHg.
- Glucemia $>5,6$ mmol/L (100 mg/dL) o diagnóstico de diabetes mellitus.
- HDL colesterol <40 mg/dL en hombres; <50 mg/dL en mujeres

Fisiopatología

Se han propuesto varias teorías con el objetivo de explicar la enfermedad, una de ellas fue la propuesta en 1998 por Day y James conocida como la teoría de “doble impacto”.

El primer golpe se describió de forma paralela a la presencia de obesidad y la resistencia a la insulina lo que ocasiona lipólisis periférica y lipogénesis de novo en el hígado y causa el depósito de triglicérido en el parénquima hepático, fase inicial conocida como esteatosis hepática. Esta condición podía permanecer estable o bien producir el segundo golpe, que estaría dado por la elevada tasa de beta oxidación para metabolizar el exceso de ácidos grasos libres y la formación de radicales libres de oxígeno que exceden la capacidad de los mecanismos antioxidantes del hígado para poder contrastarlo; al no poder neutralizarlos los mismos se unen a la

membrana celular y causan el flujo de citoquinas y de mediadores inflamatorios al parénquima hepático lo que finalmente causa necrosis hepatocitaria y fibrosis posterior dando lugar a la presencia de esteatohepatitis no alcohólica. Pero con esta teoría surgían muchas interrogantes. No explicaba muchos paradigmas que ocurren en el hígado graso como la progresión selectiva, a NASH y cirrosis, la presencia de NAFLD en pacientes delgados, la agregación familiar y la variabilidad inter-étnica y de la severidad del hígado graso. Es por ello que en la actualidad existe una nueva teoría que se encuentra en continua revisión y se basa en la interacción de múltiples golpes y múltiples factores involucrados que explica la gran variabilidad que existe entre la presencia de grasa en el hígado y la progresión a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis.¹⁰

Dentro de los principales factores involucrados se encuentran los genéticos, el tejido adiposo con la influencia de la dieta, la lipotoxicidad, la obesidad, el intestino delgado con su microbiota y el hígado.

Factores genéticos: Existen numerosos genes que se han visto involucrados en la fisiopatología del NAFLD, uno de los más estudiados es el PNLPLA3, ubicado en el cromosoma 22, codifica una proteína llamada adiponutrina presente en adipocitos y hepatocitos y tiene como función almacenar y movilizar ácidos grasos. Se conoce que una mutación de un solo nucleótido denominada I148M en particular la mutación homocigótica C/G se asocia con mayor progresión a NASH, grados de fibrosis más severos, cirrosis y hepatocarcinoma. Este tipo de polimorfismo suele verse más en hispanos y menos en afroamericanos lo cual da una explicación a la variabilidad inter-étnica.¹¹

Factores epigenéticos: Son fenómenos reversibles, obedecen a cambios en la estructura bioquímica que afectan la expresión génica sin alterar las secuencias de ADN, como son la metilación del ADN, la modificación de las histonas y los microARN, tienen la característica de ser modificados ante estímulos ambientales como la dieta y por tener un componente hereditario conocido en la actualidad como programación fetal, uno de los microARN más estudiados es el Mir 122, es el más abundante en el parénquima hepático y se ha involucrado en el metabolismo de los lípidos, hierro y en el desarrollo de NAFLD. La programación fetal se ha descrito como la transmisión de fenotipo metabólico materno al feto, se ha visto transmisión

generacional del riesgo en diferentes patologías como la diabetes gestacional asociado a un riesgo de 3.7 de diabetes en la adultez, la presencia de NASH en la madre se asocia con un riesgo de NASH, inflamación y fibrosis en la progeñe. En modelos murinos que durante la gestación se le administró dietas ricas en grasas, se asoció con alta incidencia de insulino resistencia, obesidad e hipertensión en la descendencia.¹²

Tejido adiposo

En la fisiopatología de esta enfermedad se encuentra involucrado el tejido adiposo, con la influencia de la dieta, la lipotoxicidad, la obesidad y la insulino resistencia:

- Dieta

Se propone actualmente que tanto los triglicéridos como los radicales libres producto de la beta oxidación de los ácidos grasos, no están vinculados al daño celular. El consumo excesivo de carbohidratos en especial la fructosa y ácidos grasos Trans trae consigo un desequilibrio entre la excesiva producción de ácidos grasos y su eliminación, con la consecuente producción de metabolitos intermediarios que son los responsables de mayor progresión a NASH, fibrosis y cirrosis.

- Obesidad e insulino resistencia.

La presencia de obesidad y la insulino resistencia ha sido bien descrita con el desarrollo de hígado graso. Recientemente surge un nuevo concepto determinado por la inflamación del tejido adiposo, plantea que durante la obesidad hay una expansión del tejido, que provoca la ruptura celular del hepatocito en el transcurso de su expansión y como consecuencia la inflamación del mismo con reclutamiento de macrófagos, linfocitos T y la liberación de sustancias pro inflamatorias, donde los macrófagos presentan un cambio de su fenotipo pasando de ser reparadores a inflamatorios, esto produce un estado de inflamación crónica que impide a la insulina la inhibición de la liberación y producción de ácidos grasos libres con su consecuente acumulación, lo que favorece la aparición de NASH.¹³

- Intestino y microbiota intestinal

Es el foco actual en el estudio de la fitopatología del hígado graso por múltiples y diferentes mecanismos como son: la modificación de la expresión génica,

modificación absorción de energía de la dieta, aumento de la producción de etanol endógeno y la liberación de polisacáridos bacterianos que ocasionan inflamación sistémica, lo que conlleva a un estado de insulina resistencia e inflamación crónica, que favorecería la aparición de NASH.

En el paciente obeso se produce un cambio en la conformación de la microbiota intestinal. Por modelos murinos se conoce que existe mayor proporción de firmicutes respecto a bacteroidetes, la cual está involucrada en mayor absorción de energía de la dieta. La prevalencia de estas bacterias se encuentra estimulada por la ingesta excesiva de azúcares y ácidos grasos. En humanos en pacientes con NASH al igual que en el modelo murino se constató el predominio de firmicutes y es lo que se conoce en la actualidad como microbioma obesogénico. Este cambio condicionaría una mayor permeabilidad de la membrana con el consecuente paso de endotoxinas que podrían activar receptores inflamatorios con la liberación de citoquinas inflamatorias y finalmente la aparición de NASH.¹⁴

Diagnóstico clínico

En la mayoría de los casos, la NAFLD es asintomática, puede progresar hasta una cirrosis en ausencia de manifestaciones clínicas. En ocasiones, pueden presentar astenia y dolor en hipocondrio derecho con hepatomegalia al examen físico.

Pruebas complementarias

Aunque la biopsia hepática representa el Gold estándar para el diagnóstico del hígado graso, no está indicada en todos los pacientes. Pruebas más sencillas, baratas y de fácil acceso pueden ser de utilidad.

Complementarios: aminotrasferasas, bilirrubina, gammaglutamiltranspeptidasa, fosfatasa alcalina.

Imagenología: Ecografía, tomografía axial computarizada y resonancia magnética.

Marcadores no invasivos de fibrosis por métodos biológicos o físicos como el fibroscan utilizado para medir la rigidez hepática.¹⁵

La evolución natural de la NAFLD está determinada en gran parte por la histopatología en el momento inicial, que permite distinguir entre el NAFLD y el

NASH y cuantifica la cantidad de fibrosis. El pronóstico de los pacientes con esteatosis en ausencia de fibrosis es claramente favorable, con pocas posibilidades de progresión clínica o histológica. Se conoce que los pacientes con hígado graso tienen tasas de mortalidad similares a las de la población general, mientras que un diagnóstico establecido de esteatohepatitis presagia una esperanza de vida reducida por causas cardiovasculares, procesos malignos o causas relacionadas con el hígado. Otros factores que predicen la progresión de la fibrosis son la presencia de diabetes mellitus, la resistencia grave a la insulina, el tabaquismo, la ganancia de peso mayor de 5 kg y el aumento del perfil hepático. Hasta ahora, las mejores estimaciones indican una velocidad de progresión a cirrosis aproximada del 11% en un período de 15 años.¹⁰

Trastornos asociados

Además del síndrome metabólico, la diabetes mellitus y la carencia de vitamina D, se ha descrito que pueden asociarse a la HGNA enfermedades cardiovasculares, apnea obstructiva del sueño, aparición de adenomas colónicos, hipotiroidismo, ovario poliquístico, esteatosis pancreática y ácido úrico sérico elevado, cáncer de colon, próstata, de la unión gastroesofágica entre otros. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte demostrada en este grupo de población. La NAFLD parece ser un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular.^{16, 17}

Tratamiento

No existe terapia farmacológica completamente aceptada que, a la fecha, haya probado su eficacia en la mejoría de las lesiones de la NAFLD, ni tampoco en evitar la progresión de la enfermedad. La mayoría de las medidas recomendadas consisten en modificar los factores de riesgo que han sido asociados a la EHGNA. Los cambios de estilo de vida, como el ejercicio, algunos proponen (150-300 minutos semanales de actividad física moderada o 150 minutos de actividad intensa) aunque en la actualidad aún no existe consenso, la dieta (ingesta calórica de 25-35 kcal/kg/día e hipograsa) y la reducción de peso gradual (5-10% del peso basal), mejoran la resistencia a la insulina, disminuyen las alteraciones de laboratorio y mejoran algunos hallazgos histológicos. Recientemente se ha señalado que las restricciones en fructosa artificial podrían ser un factor importante en el tratamiento

nutricional. La cirugía bariátrica podría tener un rol en los pacientes con EHNA establecida y obesidad mórbida.¹⁸

Actualmente existen alrededor de 47 medicamentos diferentes ya aprobados en estudios para una nueva indicación como tratamiento del hígado graso, esteatohepatitis y fibrosis, lo que posibilita ahorrar tiempo y reducir costos. El ácido obeticolico, medicamento aprobado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria, es el primer medicamento que está siendo evaluado con nueva indicación para NAFLD recientemente.^{19, 20}

Conclusiones

A modo de conclusión podemos decir que el hígado graso se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial, se necesitan nuevos estudios que corroboren los recientes descubrimientos en su fisiopatología, la dieta mediterránea junto a la reducción del peso corporal y el ejercicio físico constituyen en la actualidad la base del tratamiento. Se necesitan más ensayos clínicos para encontrar la droga ideal. En la actualidad se encuentra entre las principales causas de cirrosis hepática y si no se crean estrategias multisectoriales puede llegar a constituir la primera causa de trasplante hepático.

Referencias Bibliográficas

1. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA y col. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica GastroenterolHepatol. 2018; 1216: 3-22.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016; 64:73-84.
3. Bonet M, Varona P. III Encuesta nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles. Cuba 2010-2011. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2014.
4. Sookoian S, Pirola CJ. Repurposing drugs to target nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol. 2019 April 21; 25(15): 1783-96

5. Zimmermann E, Gamborg M, Holst C, Baker JL, Sørensen TIA, Berentzen TL. Body mass index in school-aged children and the risk of routinely diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in adulthood: a prospective study based on the Copenhagen School Health Records Register. *BMJ Open* 2015
6. Feldman A , Eder SK , Felder TK et al. Clinical and metabolic characterization of lean Caucasian subjects with nonalcoholic fatty liver . *Am J Gastroenterol* 2016 ; 112 : 102 – 10.
7. Kim D ,Touros A, Kim R. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome Clinics in Liver Disease 2018 (22) 133-140.
8. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic Syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterology Hepatol* 2016; 31:936–44.
9. Padrón R, Fraga C, Oliva JE. *El Síndrome Metabólico*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2019
10. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018; 22:23–37.
11. Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: a systematic clinical review. *World J Gastroenterol* 2016; 22:6742-56.
12. Anstee QM, Seth D, Day CP. Genetic factors that affect risk of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2016; 150(8): 1728-44.
13. A J, Baidal W and Lavine JE. The intersection of nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Science Translational Medicine* 2016; 8: 323 323.
14. Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut Microbiome based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab* 2017;25(5):1054–62
15. Cassinotto C, Boursier J, de Ledinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P et al. Liver Stiffness in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Comparison of Supersonic Shear Imaging FibroScan, and ARFI With Liver Biopsy *Hepatology*, Vol. 00, No. 00, 2015
16. Kim GA, Lee H CH, Choe J, Shim JH, Kim K, Lim YS. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *Journal of Hepatology* 2018; 68 :140–146.

17. Eric P. Stahl, MD,^a Devinder S. Dhindsa, MD,^b Suegene K. Lee, MD,^a Pratik B. Sandesara, MD,^b Naga P. Chalasani, MD,^c Laurence S. Sperling, MD^b. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart. *J Am Coll Cardiol*. 2019.; 73(8):948–63
18. Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28:81–87.
19. Manuel Romero-Gómez^{1,†}, Shira Zelber-Sagi^{2,3}, Michael Trenell⁴ Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Journal of Hepatology* 2017; 67: 829–846
20. Ted T. Ashburn and Karl B. Drug repositioning: Identifying and developing new uses for existing drugs. Disponible en www.nature.com/reviews/drugdisc