

# Esteatohepatitis no alcohólica

## HISTORIA NATURAL

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA *pág. 1*

DIAGNÓSTICO *pág. 11*

TRATAMIENTO *pág. 15*

CARMELO GARCÍA-MONZÓN

Instituto de Hepatología Clínica-Experimental y Trasplante Hepático. Unidad Funcional Interhospitalaria Gregorio Marañón-Santa Cristina. Madrid. España.

## Historia natural

### Puntos clave

La historia natural de la EHNA varía según su forma histológica de presentación, que puede ir desde la esteatosis simple hasta la forma más evolucionada de cirrosis, pasando por la esteatohepatitis.

La esteatosis simple evoluciona raramente a cirrosis, mientras que un 25% de los casos de esteatohepatitis con signos de afectación hepatocelular (degeneración balonzante) desarrollará cirrosis en 10 años.

Los principales factores de riesgo de fibrosis hepática son una edad superior a 45 años y la presencia de diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceridemia.

Los parámetros que mejor predicen el riesgo evolutivo y la mortalidad de la EHNA son el grado y el estadio histológico de la enfermedad hepática.

La esteatohepatitis se define como la complicación necroinflamatoria de una esteatosis hepática persistente y es la principal vía por la cual la esteatosis hepática puede progresar a cirrosis. Aunque en un principio se creyó que la esteatohepatitis se producía única y exclusivamente por el abuso crónico de alcohol, en 1980 Ludwig et al<sup>1</sup> describieron a una serie de pacientes que no tomaban alcohol y que presentaban una enfermedad hepática que se caracterizaba por la presencia de esteatosis, indistinguible de la que se podía observar en pacientes alcohólicos. Un hecho interesante fue que un número significativo de estos casos presentaba signos histológicos de inflamación caracterizados por la infiltración de neutrófilos y linfocitos, tanto lobulillar como portal, lo que motivó que estos autores acuñaran el término esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) para los casos de esteatosis hepática con signos inflamatorios en pacientes no alcohólicos. No obstante, en la actualidad, un creciente número de autores consideramos que el término EHNA no refleja con exactitud el espectro evolutivo de este trastorno hepático que, tal como se esquematiza en la figura 1, va desde la esteatosis hepática simple hasta la cirrosis establecida. Por todo esto, la denominación "enfermedad hepática por depósito de grasa" parece más adecuada para definir a este síndrome anatomoclínico. En cualquier caso, el término EHNA es todavía el más aceptado internacionalmente y, por lo tanto, es el que se utilizará en este capítulo.

## Formas histológicas: clasificación

La historia natural de la EHNA varía de acuerdo con su forma histológica que, como se ha comentado, va desde la esteatosis simple hasta la forma más evolucionada de cirrosis, pasando por la esteatohepatitis. Inicialmente,

se comunicó que los pacientes con una esteatosis hepática simple tenían un curso clínico benigno, con mínimas probabilidades de progresar histológicamente en un período de al menos 15 años<sup>2,3</sup>. Por el contrario, los pacientes con otras formas histológicas, como la esteatohepatitis, presentaban un claro potencial hacia la progresión histológica caracterizada por la aparición de fibrosis, que se ha relacionado con la activación de las células estrelladas del hígado de estos pacientes, principales responsables de la síntesis de colágeno<sup>4</sup>. En cualquier caso, en la actualidad no se han publicado estudios prospectivos que aborden con rigurosidad la historia natural de cada una de las formas histológicas de la EHNA, en unos casos porque no es habitual realizar una biopsia a pacientes con sospecha clínica de una simple esteatosis hepática y, en otros, porque no existe un consenso internacional sobre las diferentes formas histológicas de presentación de la enfermedad hepática por depósito de grasa.

Hasta este momento sólo se han publicado 3 estudios observacionales<sup>2,5,6</sup> en los que se analizó retrospectivamente a un pequeño grupo de 26 pacientes con EHNA diagnosticados histológicamente, a los que se les repitió la biopsia hepática tras un seguimiento promedio de 6 años. Se demostró que en el 27% de estos pacientes se producía un incremento de la fibrosis y un 19% adicional progresaba hasta cirrosis. Abundando sobre este último aspecto, otros estudios más recientes, basándose en evidencias epidemiológicas, han sugerido claramente que la EHNA puede ser una de las causas más importantes de la cirrosis criptogénica<sup>7,8</sup>, a pesar de que los signos histológicos típicos de esteatosis macrovesicular desaparecen en los casos de cirrosis evolucionada<sup>8</sup>.

Dado que, como se ha comentado, la historia natural de la EHNA parece depender de la

## Lectura rápida



La esteatohepatitis se define como la complicación necroinflamatoria de una esteatosis hepática persistente y es la principal vía por la cual la esteatosis hepática puede progresar a cirrosis.

Dado que la historia natural de la EHNA depende de la forma histológica de presentación de la enfermedad hepática, los criterios histopatológicos que se utilicen para su diagnóstico resultan de gran relevancia pronóstica.

El único análisis prospectivo publicado confirma que el curso evolutivo de la EHNA en fases precoces (esteatosis simple o con inflamación sin afectación hepatocelular) es claramente benigno, mientras que en los casos con lesión hepatocelular o fibrosis, la evolución a cirrosis en un plazo de 10 años es significativa y con repercusión en las tasas de supervivencia.



Paciente alcohólico

Paciente no alcohólico

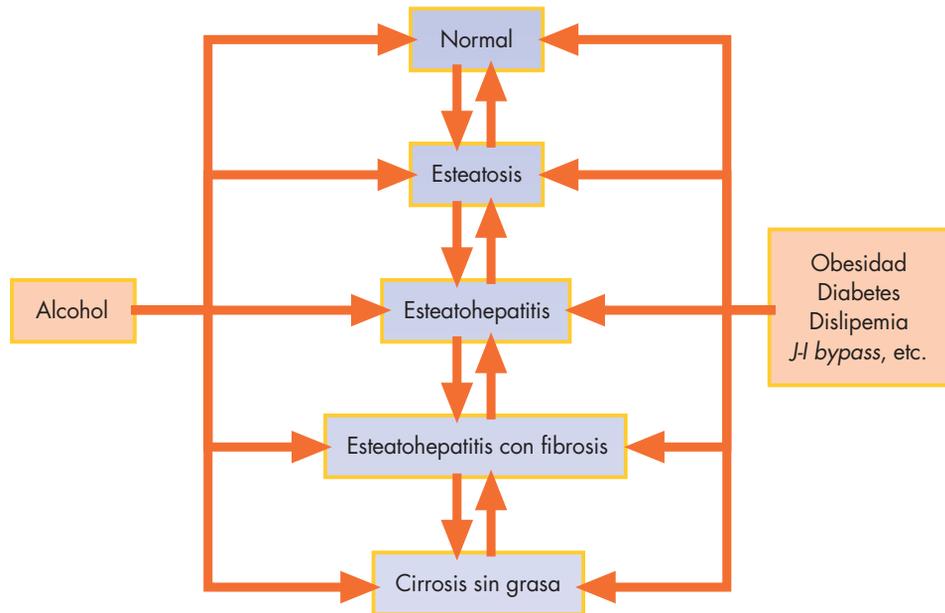


Figura 1. Espectro evolutivo de la enfermedad hepática por depósito de grasa.

forma histológica de la enfermedad hepática, los criterios histopatológicos que se utilicen para el diagnóstico de la EHNA resultan de gran relevancia pronóstica. En diferentes estudios, la EHNA se define con la única presencia de esteatosis más inflamación portal y/o lobulillar<sup>1,5,6</sup>, mientras que otros autores utilizan unos criterios más estrictos y, además, incluyen como lesiones clave para hacer el diagnóstico, la degeneración balonzante hepatocelular, la hialina de Mallory y la presencia de fibrosis perivenular<sup>2</sup>. Estas diferencias de criterio pueden suponer grandes discrepancias en cuanto a la prevalencia de la EHNA en poblaciones de riesgo, como la de personas con obesidad. Así, en un estudio publicado por nuestro grupo<sup>9</sup>, basándonos en los criterios histológicos de Ludwig et al<sup>1</sup>, encontramos un 69,5% de casos de EHNA en pacientes con obesidad mórbida, mientras que Dixon et al<sup>10</sup> sólo encontraron un 25% de EHNA en una población idéntica, utilizando los citados criterios más estrictos, defendidos con mayor energía por un grupo de patólogos australianos. En cualquier caso, en la actualidad no existe un consenso internacional sobre la definición y clasificación de las diferentes formas histológicas, ni en la nomenclatura de esta enfermedad hepática; existen dos claras tendencias, una que defiende el uso de criterios histológicos muy restrictivos para el diagnóstico de EHNA, con el riesgo de no diagnosticar formas leves o

incompletas, y otra, en la que yo me encuentro, que defiende el uso de criterios diagnósticos más flexibles, que ofrezcan una visión más amplia de esta enfermedad hepática por depósito de grasa<sup>11</sup>. Recientemente, Brunt et al<sup>12</sup> han propuesto una clasificación del índice de actividad histológica de la EHNA (tabla 1), donde diferencian 4 grados de esteatosis, 3 de inflamación y 4 estadios de fibrosis, que van de menos a más dependiendo de la intensidad de las lesiones histológicas. No obstante, aunque aún se desconoce el valor pronóstico de esta clasificación, parece ser útil en términos de investigación clínica, ya que ofrece un marco común para la clasificación histológica (grado y estadio) de esta enfermedad hepática.

## Perfil evolutivo diferencial

Este debate que acabo de plantear puede parecer puramente académico, pero este punto de vista ha cambiado desde que Matteoni et al<sup>13</sup> publicaron los datos del, hasta hoy, único estudio de cohorte concurrente sobre una población de 136 pacientes con un diagnóstico histológico de EHNA. Estos autores clasificaron a los pacientes en 4 tipos histológicos diferentes (tipo 1: esteatosis simple; tipo 2: esteatosis + inflamación lobulillar; tipo 3: esteatosis + degeneración balonzante, y tipo 4:

esteatosis + degeneración balonizante + hialina de Mallory o fibrosis). Pudieron obtener datos de seguimiento clínico en 98 de estos pacientes y encontraron que la evolución a cirrosis a los 10 años era más frecuente en los tipos 3 y 4 (21 y 26%, respectivamente) que en los tipos 1 y 2 (2 y 0%, respectivamente). Aunque no observaron diferencias significativas en la mortalidad global, sí las hallaron en la mortalidad relacionada con enfermedades hepáticas, del 5 y el 13% en los tipos 3 y 4, mientras que sólo fueron del 2 y el 0% en los tipos 1 y 2, respectivamente. Estos datos confirman que el curso evolutivo de la EHNA en fases precoces (esteatosis simple o con inflamación sin afectación hepatocelular) es claramente benigno, mientras que en los casos con lesión hepatocelular o fibrosis, la evolución a cirrosis en un plazo de 10 años es relevante y con repercusión en la supervivencia.

**Tabla 1.** Índice de actividad histológica de la esteatohepatitis no alcohólica

Grado	
<b>1. Esteatosis macrovesicular</b>	
Grado 0:	No
Grado 1:	< 33%
Grado 2:	33-66%
Grado 3:	> 66%
<b>2. Actividad necroinflamatoria</b>	
Grado 1 (leve):	esteatosis < 66%, algunos hepatocitos balonizados (zona 3), escasos neutrófilos ± linfocitos (zona 3), inflamación portal mínima o inexistente
Grado 2 (moderada):	esteatosis, abundantes hepatocitos balonizados (zona 3), numerosos neutrófilos (zona 3), inflamación portal
Grado 3 (intensa):	esteatosis panlobulillar, degeneración balonizante difusa, infiltración difusa por neutrófilos, 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

## Factores de riesgo de fibrosis hepática

Hay que destacar que en estos estudios no se han encontrado parámetros clínicos que permitan distinguir qué pacientes pueden evolucionar hacia formas avanzadas de enfermedad hepática, como la cirrosis, y cuáles van a tener un curso evolutivo benigno. En este sentido, estudios recientes han investigado la presencia de factores de riesgo asociados a la aparición de fibrosis en pacientes con EHNA. Así, una edad superior a 45 años ha demostrado ser un factor claramente relacionado con cirrosis<sup>1,14,15</sup>, lo que parece reflejar que cuanto más tiempo dure la esteatosis hepática más probable es la aparición de fibrosis. Este concepto tiene un marcado interés a la luz de la creciente incidencia de la obesidad infantil, lo que podría indicar que la aparición de esteatosis hepática en fases tempranas de la vida podría favorecer la evolución a cirrosis en edades más jóvenes.

También se han asociado con un mayor riesgo de fibrosis hepática un cociente GOT/GPT > de 1<sup>14,15</sup> y un cociente  $\gamma$ -glutamiltanspeptidasa/GPT > 1<sup>9</sup>. También se ha observado que el índice de masa corporal se asocia positivamente con una mayor probabilidad de fibrosis, al igual que la presencia de diabetes mellitus tipo 2<sup>14,15</sup>. En la tabla 2 se enumeran los factores que se asocian significativamente con el riesgo de fibrosis en pacientes con EHNA.

## Pronóstico

La evolución clínica y la progresión histológica de la EHNA pueden ser muy variables y, desgraciadamente, no existe un determinado parámetro clínico, analítico o histológico que haya demostrado valor pronóstico de la progresión de esta enfermedad. Así, se sabe que

**Tabla 2.** Factores de riesgo de fibrosis

Edad > 45 años
Índice de masa corporal > 28 kg/m <sup>2</sup>
GPT > 2N
GOT/GPT > 1
GGT/GPT > 1
Hipertrigliceridemia
Presencia de enfermedades asociadas (obesidad, diabetes mellitus)

### Lectura rápida



Una edad superior a 45 años, la presencia de diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceridemia y alteraciones bioquímicas, como un cociente GOT/GPT > 1 y un cociente  $\gamma$ -glutamiltanspeptidasa/GPT > 1, se consideran factores significativamente asociados al riesgo de fibrosis hepática en pacientes con EHNA.

La biopsia hepática se debe realizar a los pacientes con sospecha clínica de EHNA que presenten al menos dos de los factores de riesgo mencionados, con el objeto de obtener la información necesaria para establecer el pronóstico evolutivo de la enfermedad hepática y valorar la indicación de tratamiento.

La EHNA es una entidad potencialmente progresiva, recientemente reconocida como una causa muy importante de cirrosis criptogénica y, por lo tanto, subsidiaria de trasplante hepático.



## Bibliografía recomendada

Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-9.

*Análisis retrospectivo de las historias clínicas de 40 pacientes que, 10 años antes, habían sido diagnosticados histológicamente de esteatosis hepática simple. El interés de este artículo reside en que fue el primero que demostró que la esteatosis hepática simple tiene un curso evolutivo extraordinariamente benigno.*

Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespdenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.

*Análisis comparativo de las características epidemiológicas de 70 pacientes con cirrosis criptogénica, 50 con EHNA, 39 con cirrosis por virus C y 33 con cirrosis secundaria a cirrosis biliar primaria. Los autores comprueban que ciertas características, como el sexo femenino, la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad, fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con cirrosis criptogénica y EHNA que en los otros grupos etiológicos de cirrosis, lo que sugiere que la cirrosis criptogénica y la EHNA parecen tener la misma base epidemiológica.*

Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.

*Este trabajo estudia la presencia de factores clínicos de riesgo de fibrosis hepática. Los autores analizaron, retrospectivamente, las características clínicas e histológicas de 93 pacientes consecutivos con diagnóstico de presunción de EHNA. Hallaron que la edad superior a 50 años, un índice de masa corporal superior a 28 kg/m<sup>2</sup>, hipertrigliceridemia y una GPT de más de 2 veces su valor normal se asociaban con fibrosis septal en la biopsia hepática. Más interesante fue que los autores elaboraron un índice combinando la edad, el índice de masa corporal, las concentraciones de triglicéridos y la GPT, que conseguía un valor predictivo negativo del 100% para fibrosis si este índice era de 0 o 1.*

AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-25.

*Es la revisión más completa y reciente sobre la EHNA. Además, está avalada por la Junta Directiva de la AASLD y por el Comité de Práctica Clínica de esta asociación americana. Lo más valioso de esta publicación es que incluye pautas de actuación recomendadas tras valorar la evidencia científica publicada hasta el momento.*

ciertos factores, como el estado clínico del paciente, la intensidad, duración y persistencia de la condición etiológica subyacente, y la aparición de fallo hepático u otras complicaciones funcionales, tienen un importante papel en la evolución de la EHNA. En cualquier caso, son el grado y el estadio histológico de la enfermedad hepática los parámetros que mejor predicen el riesgo evolutivo y la mortalidad de la EHNA.

## ¿Cuál es el momento indicado para realizar una biopsia hepática a un paciente con sospecha de EHNA?

A modo de concepto de aplicación general, la biopsia hepática se debe realizar cuando la información esperada vaya a ser decisiva a la hora de establecer un pronóstico e indicar una determinada estrategia terapéutica. Habitualmente, la esteatosis hepática simple es una entidad de curso benigno, por lo que para diagnosticarla bastaría la evidencia clínica y ecográfica; en cambio, se ha comprobado que la EHNA es una entidad potencialmente progresiva y una causa muy importante de cirrosis criptogénica y, por lo tanto, subsidiaria de trasplante hepático<sup>16,17</sup>.

Por esto, parece razonable recomendar que la biopsia hepática se realice en los pacientes con sospecha clínica de EHNA y que presenten al menos dos de los factores de riesgo mencionados, con el objeto de obtener la información necesaria para establecer el pronóstico de la enfermedad hepática y valorar la indicación de tratamiento.

## Bibliografía

 [www.ghcontinuada.com](http://www.ghcontinuada.com)  
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980;55:434-8.
2. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis. A study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-8.
3. Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-9.
4. ● James OFW, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998;29:495-501.
5. ● Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
6. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
7. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespdenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
8. ● Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-92.
9. ● García-Monzón C, Martín-Pérez E, Lo Iacono O, 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.
10. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
11. Fernández-Bermejo M, García-Monzón C. A wider view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:840-2.
12. Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.
13. ●● Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Bonparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;118:1413-9.
14. ● Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
15. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
16. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121:710-23.
17. ● Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.