

# Esteatohepatitis no alcohólica

## DIAGNÓSTICO

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA *pág. 1*

HISTORIA NATURAL *pág. 7*

TRATAMIENTO *pág. 15*

JUAN CABALLERÍA

Unidad de Hepatología. Institut  
Clínic de Malalties Digestives.  
Hospital Clínic. IDIBAPS.  
Barcelona, España.

## Diagnóstico y diagnóstico diferencial

### Puntos clave

La EHNA debe sospecharse en pacientes con obesidad, diabetes tipo 2 o dislipemia sin consumo excesivo de alcohol y que presentan una hipertransaminasemia moderada.

Las pruebas de imagen tienen una buena sensibilidad para detectar esteatosis, pero no permiten distinguir la presencia de fibrosis.

El diagnóstico de certeza de EHNA debe efectuarse mediante biopsia hepática.

La biopsia hepática, además del diagnóstico, permite establecer la intensidad y el estadio de las lesiones.

Para efectuar el diagnóstico de EHNA es obligado descartar el consumo de alcohol y una enfermedad hepática de otra etiología.

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una enfermedad con un sustrato anatomopatológico que se caracteriza por unas lesiones hepáticas similares a las producidas por el alcohol, pero que aparecen en sujetos que no consumen cantidades tóxicas de alcohol. El término de EHNA fue propuesto por Ludwig en 1980<sup>1</sup> y engloba un amplio espectro de lesiones que incluyen la esteatosis simple, la esteatohepatitis propiamente dicha con vacuolas grasas, cambios necroinflamatorios y/o un grado variable de fibrosis y, finalmente, una cirrosis hepática. Es por esto que el término más correcto sería el de hígado graso no alcohólico, aunque muchos autores siguen utilizando el término EHNA para denominar a esta enfermedad.

El diagnóstico de EHNA debe establecerse en los sujetos que presentan algún factor de riesgo, especialmente obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, pérdida rápida de peso, cirugía reciente para tratamiento de la obesidad mórbida y tratamiento con alguno de los fármacos capaces de inducir esteatohepatitis<sup>2,3</sup>. El diagnóstico de EHNA también debe considerarse en sujetos con una elevación persistente y moderada de transaminasas de etiología no aclarada o que presentan una hepatomegalia aislada. Ante la sospecha diagnóstica debe efectuarse una historia clínica y unas determinaciones analíticas que pueden aportar datos que apoyen el diagnóstico; en una segunda fase, solicitar alguna prueba de imagen y, finalmente, valorar la indicación de la biopsia hepática, que es la prueba que permite efectuar el diagnóstico con certeza<sup>4-6</sup> (fig. 1).

### Manifestaciones clínicas y determinaciones analíticas

En estos pacientes deben investigarse los antecedentes de una enfermedad hepática de otra etiología y, sobre todo, descartar el consu-

mo excesivo de alcohol. Los pacientes suelen estar asintomáticos o presentar manifestaciones clínicas inespecíficas, como astenia o molestias en el hipocondrio derecho. En la exploración física, la única anomalía que suele existir es una hepatomegalia<sup>7</sup>. Habitualmente, los pacientes presentan una elevación de las transaminasas y el cociente alaninoamino-transferasa (ALT)/aspartatoaminotransferasa (AST) es superior a 1, al revés de lo que suele suceder en la hepatopatía alcohólica. El aumento de las concentraciones séricas de ALT y AST puede ser la única alteración biológica, aunque los pacientes suelen presentar una moderada elevación de gammaglutamil transpeptidasa y de fosfatasa alcalina<sup>8</sup>. El resto de pruebas de función hepática son normales, excepto en los pacientes en que la enfermedad está en fase de cirrosis, que pueden presentar una elevación de la bilirrubina, un descenso de la albúmina y de la tasa de protrombina y una trombopenia. La mitad de los pacientes presenta una ferritina sérica elevada, con una saturación de la transferrina normal<sup>7,9</sup>. También se ha descrito una mayor prevalencia de heterocigotos para el gen de la hemocromatosis<sup>10</sup>, que se ha intentado relacionar con una mayor gravedad de las lesiones, aunque estudios más recientes no parecen confirmarlo<sup>11</sup>.

Otras alteraciones biológicas de los pacientes con EHNA están relacionadas con el factor etiológico. Así, es frecuente encontrar una elevación de los lípidos séricos, especialmente hipertrigliceridemia, hiperglucemia y resistencia a la insulina.

### Pruebas de imagen

La ultrasonografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son técnicas que permiten observar con facilidad la existencia de un depósito aumentado de grasa en el hígado. La ecografía es la técnica más asequible y económica y, por tanto, sería la técni-

## Lectura rápida



La EHNA es una enfermedad que se caracteriza por presentar lesiones hepáticas, similares a las producidas por el alcohol, que aparecen en sujetos que no consumen cantidades excesivas de alcohol.

El diagnóstico de EHNA debe sospecharse en sujetos con uno o más factores de riesgo, especialmente obesidad, diabetes tipo 2 y dislipemia, que presentan una moderada alteración de las pruebas de función hepática.

Los pacientes con EHNA suelen estar asintomáticos o presentar molestias inespecíficas y la hepatomegalia es el hallazgo más frecuente.

Los pacientes presentan una moderada elevación de transaminasas y, en general, el cociente ALT/AST es superior a 1. También pueden presentar una discreta elevación de fosfatasa alcalina y GGT.

Las técnicas de imagen, ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética muestran cambios sugestivos de esteatosis, pero no permiten distinguir la presencia de fibrosis.

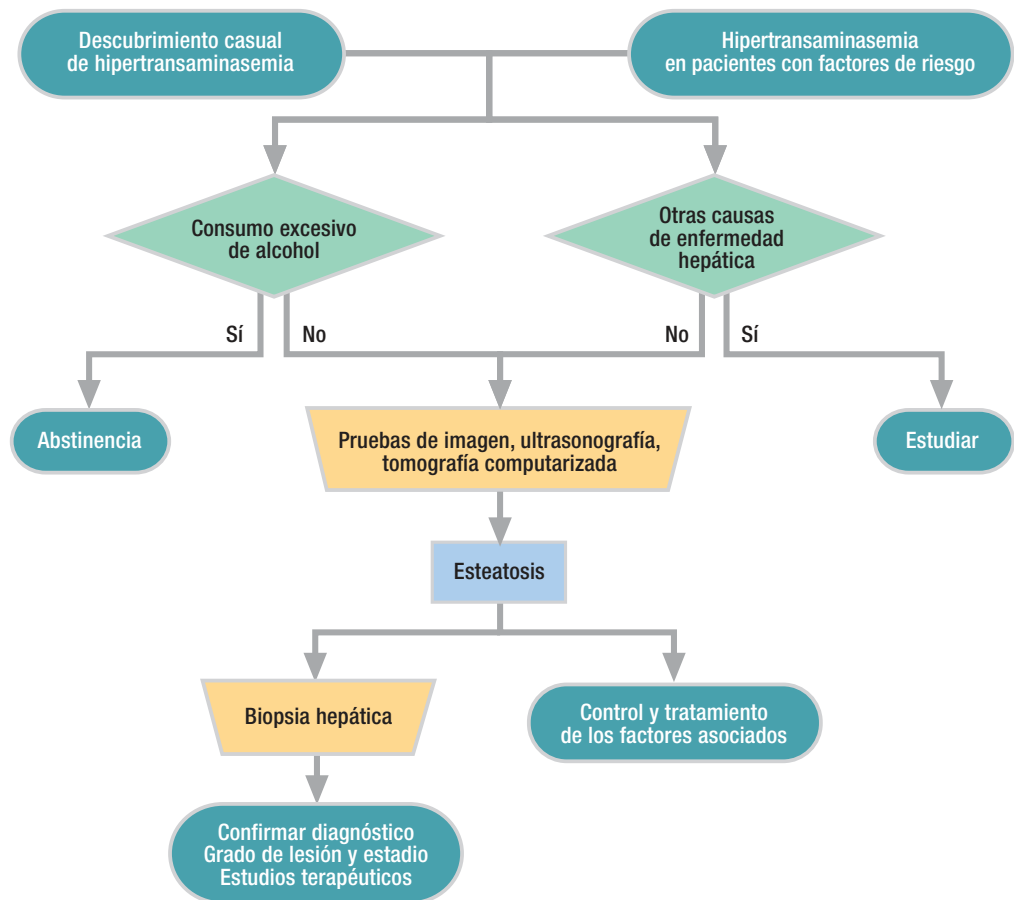


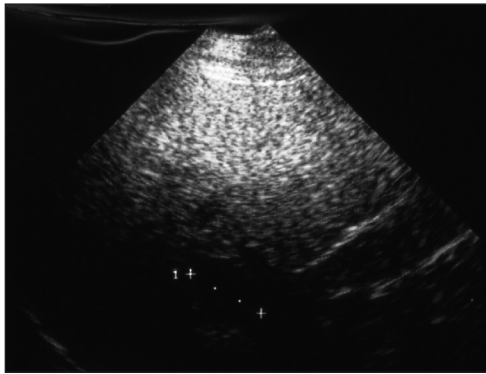
Figura 1. Procedimiento a seguir en un paciente ante la sospecha de una esteatohepatitis no alcohólica.

ca a utilizar en primer lugar. La sensibilidad y especificidad de la ecografía para el diagnóstico de la esteatosis es alta<sup>12</sup> y, además, comparando la ecogenicidad del parénquima hepático con la de otras estructuras vecinas, como la vesícula biliar y el riñón, puede efectuarse una estimación semicuantitativa de la esteatosis (fig. 2)<sup>13</sup>. El problema de todas estas pruebas de imagen es que no permiten distinguir la esteatosis simple de la esteatohepatitis o de la esteatohepatitis con fibrosis<sup>12</sup>. Aunque el depósito de grasa en el hígado suele ser difuso, en ocasiones, la esteatosis puede ser focal y dar falsas imágenes sugestivas de neoformación. En estos casos, la resonancia magnética puede ser de utilidad<sup>14</sup>. En las fases avanzadas, las pruebas de imagen también pueden mostrar cambios sugestivos de cirrosis o signos de hipertensión portal.

## Biopsia hepática

El diagnóstico de certeza de la esteatosis y de la EHNA debe establecerse mediante la biopsia hepática. Las alteraciones que pueden observarse en la biopsia son esteatosis, en general, macrovesicular, infiltrados infla-

matorios, balonamiento de los hepatocitos, focos de necrosis, hialina de Mallory y un grado mayor o menor de fibrosis (fig. 3)<sup>1,15</sup>. Dependiendo de la combinación de lesiones que se observan en la biopsia, puede establecerse la fase de la enfermedad. Cuando ya existe una cirrosis, tanto la esteatosis como los cambios inflamatorios pueden haber desaparecido, por lo que el diagnóstico etiológico debe hacerse por exclusión, para descartar otras causas, ya que el paciente puede presentar alguno de los factores asociados<sup>16</sup>. La biopsia hepática también sirve para establecer la gravedad de las lesiones<sup>17</sup> y, en este sentido, se ha propuesto una clasificación que es aceptada por la mayoría de autores<sup>18</sup>. La esteatosis se clasifica en 3 grados según afecte a un 33%, entre el 33 y el 66% o a más del 66% de los hepatocitos, respectivamente. En cuanto a la esteatohepatitis, el sistema de puntuación establece la actividad según la intensidad de la afectación hepática y de la inflamación y el estadio según la intensidad de la fibrosis. La EHNA grado 1 o leve presenta esteatosis, balonamiento ocasional de los hepatocitos y ligera inflamación lobulillar o portal. El grado 2 o moderado se caracteriza por esteatosis más marcada, balonamiento



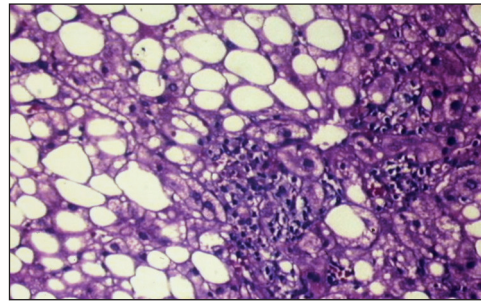
**Figura 2.** Esteatosis hepática. La ecografía indica un aumento difuso de la ecogenicidad hepática que confiere al hígado un aspecto brillante.

evidente e infiltrados inflamatorios más intensos que el grado 1. La EHNA grado 3 o intensa presenta esteatosis importante, balonamiento e inflamación tanto lobulillar como portal. En relación con la fibrosis, el estadio 1 incluiría la fibrosis perisinusoidal, especialmente centrolobulillar; el estadio 2, fibrosis perisinusoidal y portal; el estadio 3, igual que el anterior, más puentes de fibrosis, y el estadio 4, cirrosis.

## Papel de la biopsia hepática en el diagnóstico de la EHNA

No existe ninguna duda de que la biopsia hepática es el único método eficaz para el diagnóstico de esta entidad<sup>1,17,19</sup>. Sin embargo, la necesidad de la biopsia hepática en la práctica clínica es todavía motivo de controversia<sup>2,4</sup>. Esto se debe a que, en general, los pacientes están asintomáticos, el pronóstico en muchos de los casos es bueno, no existe un tratamiento bien establecido para estos pacientes y la biopsia es una técnica con un coste y un riesgo que se deben tener en cuenta. Por todo esto, muchos autores consideran que desde el punto de vista práctico es suficiente con establecer el diagnóstico de sospecha y controlar periódicamente al paciente.

La utilidad de la biopsia hepática no se limita únicamente a confirmar el diagnóstico, sino que permite distinguir entre esteatosis pura y esteatohepatitis y clasificar a los pacientes según la intensidad de las lesiones hepáticas<sup>18</sup>. Este hecho es importante, ya que un porcentaje elevado de pacientes ya presenta una fibrosis intensa en la biopsia inicial y un estudio reciente ha indicado que, en pacientes con valores normales de transaminasas, puede observarse todo el espectro de lesiones, incluida una



**Figura 3.** Esteatohepatitis no alcohólica. Presencia de numerosos hepatocitos con una vacuola de grasa en el citoplasma, un infiltrado inflamatorio compuesto por polimorfonucleares y hialina de Mallory.

fibrosis avanzada<sup>20</sup>. La determinación de la intensidad de las lesiones permite establecer el pronóstico de los pacientes. Asimismo, debido a la heterogeneidad de los pacientes, la práctica de una biopsia hepática es imprescindible antes de incluir a un paciente en un estudio terapéutico para poder interpretar correctamente los resultados.

Se han efectuado varios intentos para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de presentar lesiones avanzadas, en los que estaría especialmente indicada la biopsia. Entre estos factores, los más constantes son la edad superior a 45 años, un índice de masa corporal igual o superior a 30 y la diabetes mellitus tipo 2<sup>21-23</sup>.

Ante un paciente con el diagnóstico de sospecha de una EHNA se le debe informar de la utilidad de la biopsia hepática para el diagnóstico, de las ventajas e inconvenientes de efectuar la biopsia en esta enfermedad y se le debe hacer copartícipe de la decisión de practicar esta exploración.

## Diagnóstico diferencial de la EHNA

En los pacientes con la sospecha diagnóstica de EHNA hay que descartar el consumo excesivo de alcohol como causa de la enfermedad. El cociente AST/ALT suele ser mayor de 1 en los pacientes con una hepatitis alcohólica y menor en los pacientes con una EHNA<sup>24,25</sup>, aunque otros estudios no han observado una diferencia tan evidente entre ambas entidades<sup>26</sup>. Para descartar el consumo de alcohol es necesario entrevistar intencionadamente al paciente, así como a sus familiares próximos. En muchas ocasiones los pacientes tienden a negar o a minimizar el consumo de alcohol, por lo que puede ser necesario el empleo de cues-

### Lectura rápida



El diagnóstico de certeza de la EHNA debe efectuarse mediante biopsia hepática. Las lesiones características son esteatosis macrovesicular, inflamación portal y lobulillar, infiltración por polimorfonucleares, balonamiento de los hepatocitos y fibrosis más o menos intensa.

Las lesiones de esteatohepatitis van desde la esteatosis simple hasta la cirrosis. La biopsia hepática permite establecer el grado y la intensidad de la enfermedad, según la intensidad de los cambios necroinflamatorios y la fibrosis, respectivamente.

En la mayoría de los casos en fase de cirrosis, la esteatosis y los cambios necroinflamatorios han desaparecido y el diagnóstico se realiza por exclusión.

Aunque el diagnóstico de EHNA es histológico, la conveniencia de efectuar biopsia de manera sistemática es motivo de controversia. Sin embargo, aparte del diagnóstico, la biopsia es necesaria para establecer la intensidad de las lesiones y el pronóstico y para valorar nuevos tratamientos.

Antes de realizar el diagnóstico de EHNA debe descartarse el consumo excesivo de alcohol y una enfermedad hepática de otra etiología.



## Bibliografía recomendada

Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.

*Este trabajo describe con detalle las lesiones histológicas características de la esteatohepatitis no alcohólica. Asimismo, propone una clasificación en 3 grados, según la intensidad de los cambios necroinflamatorios, y en 4 estadios, según la intensidad de la fibrosis. Esta clasificación es aceptada por la mayoría de los autores.*

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

*Revisión auspiciada por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD), que incluye el espectro clínico e histológico de la esteatohepatitis no alcohólica, así como el diagnóstico y tratamiento de esta entidad.*

Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.

*Resumen de una conferencia monotemática realizada en septiembre de 2002. Se analizan los aspectos epidemiológicos, patogénicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la esteatohepatitis no alcohólica, con especial énfasis en los aspectos controvertidos.*

Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.

*Una de las revisiones más recientes y completas sobre la esteatohepatitis no alcohólica.*

tionarios, la determinación de marcadores biológicos, como el volumen corpuscular medio de los hematíes o la transferrina deficiente en carbohidratos y la determinación de alcohol en orina en muestras recogidas de forma aleatoria<sup>27-29</sup>. Aunque el límite de consumo de alcohol no está bien establecido, se podría considerar como no responsable de la enfermedad una ingesta de hasta 20 g/día en estos pacientes<sup>17</sup>.

Dado que las manifestaciones clínicas y analíticas de estos pacientes son inespecíficas, es necesario descartar otras causas de hipertransaminasemia, como las virales, autoinmunes, metabólicas y tóxicas, así como otras causas extrahepáticas de elevación de transaminasas. Por esto es necesario determinar los marcadores virales, autoanticuerpos, metabolismo del cobre, alfa-1 antitripsina, función tiroidea, anticuerpos antiendomisio y descartar la ingesta de fármacos hepatotóxicos. En los casos en que se practica una biopsia hepática, la naturaleza de las lesiones permite descartar muchas de estas causas y apoyar el diagnóstico. El diagnóstico puede ser difícil en los pacientes con cirrosis, ya que, como se ha indicado, en esta fase ha desaparecido la esteatosis y los cambios inflamatorios y el diagnóstico etiológico debe efectuarse por exclusión.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGuill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980;55:434-8.
2. ● Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
3. ● Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1659-7.
4. ●● Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-25.
5. Caballería J, Rodés J. Esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc)* 2003;120:670-5.
6. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.
7. Bacon B, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri B. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
8. Castellano G. Esteatohepatitis no alcohólica. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22(Supl 1):13-9.
9. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-8.
10. Bonkovsky H, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:421-9.
11. Younossi Z, Gramlich T, Bacon B, Matteoni C, Bopari N, O'Neill R, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999;30:847-50.
12. Saverymuttu SH, Joseph AEA, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Brit Med J* 1986;292:13-5.
13. Yahima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku J Exp Med* 1983;139:43-50.
14. Mitchell DG. Focal manifestations of diffuse liver disease at MR imaging. *Radiology* 1992;185:1-11.
15. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: tightening the morphological screws on a hepatic rambler. *Hepatology* 1995;21:1742-3.
16. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case control study. *Hepatology* 2000;32:664-9.
17. ●● Matteoni C, Younossi Z, Gramlich T, Bopari N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
18. 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.
19. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989;111:473-8.
20. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histological spectrum of non-alcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286-92.
21. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
22. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severe obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
23. García-Monzón C. Controversias en esteatohepatitis no alcohólica. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(Supl 2):7-10.
24. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987;82:650-4.
25. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase potential value in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1018-22.
26. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoça A, de Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996;41:172-9.
27. Caballería J, Caballería L. Marcadores biológicos en el diagnóstico de alcoholismo. *Jano* 1996;L:716-20.
28. Rubio M, Caballería J, Deulofeu R, Caballería L, Gassó M, Parés A, et al. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol consumption in male patients with liver disease. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1997;21:923-7.
29. Fletcher LM, Kwok Gain I, Powell EE, Powell LW, Halliday JW. Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an aid to diagnosis. *Hepatology* 1991;13:455-9.