

Astenia y esteatohepatitis no alcohólica

JAVIER CRESPO

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Valdecilla. Santander. España.



Ilustración: Roger Ballabrera

Puntos clave

● La astenia es un problema clínicamente relevante en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, que no se relaciona de forma directa ni exclusiva con el sobrepeso. Esta manifestación clínica debe tenerse en cuenta en el momento de establecer el tratamiento de estos pacientes. La astenia debe diferenciarse con claridad de la somnolencia, de la disnea y de la debilidad muscular.

● Al igual que en los pacientes con una cirrosis biliar primaria, la astenia no se relaciona de forma directa con la gravedad de la enfermedad hepática valorada mediante diferentes técnicas de laboratorio o mediante histología. Por este motivo, una cuidadosa valoración de la historia clínica es la herramienta más valiosa en la detección de astenia en estos pacientes, dada la ausencia de correlación con parámetros analíticos o histológicos.

● Una correcta relación médico-paciente es la mejor herramienta terapéutica para el tratamiento de este síntoma, que puede llegar a ser invalidante. En todos los casos se deben excluir otras potenciales causas de astenia, como la toma de fármacos vasoactivos, disfunción autonómica o problemas relacionados con el sueño. En el momento actual, no disponemos de ningún fármaco con eficacia demostrada para el tratamiento de la astenia.

Newton JL, Jones DEJ, Henderson E, Kane L, Wilton K, Burt AD, et al. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut*. 2008;57:807-13.

Resumen

Objetivo: Definir la presencia de astenia en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), evaluar sus consecuencias potenciales sobre diferentes funciones de la vida diaria y explorar sus potenciales etiologías.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 156 pacientes con diagnóstico histológico de EHNA en dos fases. En la primera fase se examinó la existencia de astenia mediante un cuestionario previamente validado (*Fatigue Impact Scale*, FIS) en pacientes con

EHNA y en un grupo control con y sin enfermedad hepática. El resultado se relacionó con la actividad física. En la segunda fase del estudio se analizaron las potenciales asociaciones biológicas de la astenia.

Resultados: La astenia fue claramente más acusada en los pacientes con EHNA que en los sujetos control ($p < 0,001$) y similar a la que se observa en pacientes con una cirrosis biliar primaria ($p = ns$). La actividad física de los pacientes con EHNA es inferior a la de los sujetos control ($p = 0,02$), existiendo una clara correlación inversa entre la escala de astenia y la actividad física ($r^2 = 0,1$; $p = 0,02$). Se demostró una clara asociación entre la intensidad de la astenia y la somnolencia diaria valorada mediante la *Epworth Sleepiness Scale* ($r^2 = 0,2$; $p < 0,001$). No se pudo establecer ninguna correlación entre la gravedad de la astenia y algún parámetro de actividad bioquímica, histológica o la resistencia a la insulina.

Conclusiones: La astenia es una manifestación clínica frecuente en los pacientes con una EHNA, que se asocia con un claro deterioro en su actividad diaria. Se asocia de forma clara con la somnolencia diurna. No se ha demostrado su relación con la gravedad de la enfermedad hepática.

Comentarios

El término de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) fue introducido por primera vez en 1980 por Ludwig et al para definir una enfermedad caracterizada por cambios histológicos similares a los observados en individuos con hepatitis alcohólica, pero en los que el consumo de alcohol era nulo o no significativo. Ésta es una condición compleja cuyo fenotipo refleja la interacción de factores ambientales, factores ligados al estilo de vida y factores genéticos. Puede aparecer en el contexto de múltiples enfermedades, pero sin duda su principal asociación etiológica es con el síndrome de resistencia a la insulina (RI). Dada la frecuencia de esta asociación, se ha sugerido que la EHNA se considere como la expresión hepática del síndrome metabólico. Se acepta que la mayoría de los pacientes están asintomáticos, aunque muchos presentan enfermedades asociadas, como el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), manifestaciones psiquiátricas, enfermedades respiratorias y otras. Además, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de arterioesclerosis.

La principal contribución de Newton et al es la demostración, inequívoca, de la existencia de astenia relevante en los pacientes con EHNA¹. De esta forma, se desmiente, al menos parcialmente, la idea tan extendida de la ausencia de manifestaciones clínicas en esta entidad. Además, los autores creen que esta astenia está relacionada con la somnolencia diurna, pero no con la obesidad ni con la gravedad de la enfermedad hepática. La astenia es un síntoma frecuente en una amplia variedad de enfermedades crónicas cuya definición no es sencilla, debiendo incluir al menos tres componentes: incapacidad para el inicio de una determinada actividad, disminución de la capacidad de mantener una actividad (fatigabilidad) y dificultad en la concentración, memoria y/o estabilidad emocional. En este trabajo se analiza la existencia de astenia mediante una escala validada internacionalmente y se observa cómo ésta interfiere en la calidad de vida percibida por los pacientes, tal y como se ha demostrado en una enfermedad hepática caracterizada por la astenia como la cirrosis biliar primaria (CBP), en la cual este síntoma tiene una influencia notable en el bienestar físico, emocional y psicológico

de los pacientes. La cuantificación de la astenia y la potencial mitigación de sus efectos debería ser uno de los aspectos clave en el tratamiento de estos pacientes. De hecho, en la CBP se ha demostrado que una adecuada atención a la calidad de vida percibida, la somnolencia diaria y otros parámetros relacionados con la astenia, disminuye la sintomatología sin necesidad de ninguna otra intervención².

Sin embargo, la descripción de este síntoma y sus asociaciones en los enfermos con EHNA plantea varios interrogantes y genera algunas dudas.

En primer lugar, y a pesar de que se ha buscado de forma específica y se ha descartado una asociación entre la astenia y la obesidad, no debemos olvidar que la existencia de astenia y somnolencia diurna en pacientes obesos sin SAOS es un fenómeno reiteradamente observado. Esta asociación puede deberse a interacciones entre el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y determinadas citoquinas proinflamatorias. En este sentido, la "hipercortisolemia relativa" asociada a la "hipercitocinemia" propia de la EHNA pudiera ser que favoreciera la aparición de astenia, fenómeno no investigado.

En segundo lugar, tal y como reconocen los autores, no se descartó de forma específica la presencia de SAOS, que podría determinar la presencia de astenia y, fundamentalmente, la somnolencia diurna de estos pacientes. La asociación entre SAOS y EHNA puede estar mediada, al menos parcialmente, por el incremento del índice de masa corporal (IMC) de estos pacientes y la resistencia a la insulina, pero puede ser independiente de los mismos. Además, el propio SAOS puede contribuir a incrementar el daño hepático por un mecanismo de hipoxia intrahepática. En este sentido, el SAOS puede constituir otro segundo impacto en la progresión de la lesión de los pacientes con esteatosis hepática hacia esteatohepatitis, que se debería descartar en estos pacientes antes de atribuir la astenia a la propia EHNA.

En tercer lugar, en pacientes con una elevada prevalencia de diabetes, la disfunción autonómica podría ser la causa de la astenia (además existe una clara relación entre síntomas digestivos y

somnolencia), que podría haberse evaluado mediante tests relativamente sencillos, como el *Orthostatic Grading Scale* (OGS).

Por último, en este estudio no se ha descartado la presencia de alteraciones tiroideas, aunque recientemente se ha demostrado que los pacientes con una EHNA presentan una prevalencia claramente superior a la esperable de alteraciones de la función tiroidea³. Además, al menos desde el punto de vista teórico, la astenia puede deberse a: a) la potencial modulación de los receptores GABAérgicos secundaria a la acumulación de esteroideos neuroinhibitorios, y b) la disfunción mitocondrial; en efecto, es conocido que la disfunción mitocondrial parece desempeñar un papel decisivo en la patogenia de la EHNA, en particular en el desarrollo de esteatohepatitis a partir de la esteatosis hepática simple. De forma análoga, en pacientes con una CBP se ha demostrado que un cierto grado de disfunción mitocondrial después del ejercicio se asocia a un incremento de la acidosis y ésta puede explicar, al menos parcialmente, la fatigabilidad de estos pacientes³.

En conclusión, la demostración de la presencia de astenia en un elevado porcentaje de pacientes con EHNA nos obliga a evaluar

de forma específica este síntoma y a descartar las principales enfermedades capaces de causarla, como el SAOS, la disfunción autonómica o el uso de fármacos vasoactivos. Respecto a la causa de la misma, quedan abiertos múltiples interrogantes, que deben ser sometidos a una detenida investigación en el futuro próximo.

Bibliografía



1. Newton JL, Jones DEJ, Henderson E, Kane L, Wilton K, Burt AD, et al. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut*. 2008;57:807-13.
2. Jones DE, Sutcliffe K, Pairman J, Wilton K, Newton JL. An integrated care pathway improves quality of life in Primary Biliary Cirrhosis. *QJM*. 2008;101: 535-43.
3. Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, Enders FT, Lindor KD. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2009;29:1094-100.