

Controversias en el diagnóstico de enfermedad por hígado graso no alcohólico

Rodrigo Wolff R.¹

Controversies in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease

There has been an increase in the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) throughout the western world and especially in Latin America. This condition is associated with metabolic syndrome, risk of diabetes, cardiovascular risk and extrahepatic cancer. However, in patients with NAFLD, risk of mortality from diseases affecting the liver does not exceed 5% in contrast to 60% when advanced fibrosis is present. Only 10 to 20% of patients with NAFLD have non-alcoholic steatohepatitis (NASH), a condition that can potentially progress to fibrosis and cirrhosis. The non-invasive diagnostic tools for discriminating current patients at risk of progression to advanced fibrosis are sub-optimal. Clinical variables and routine laboratory tests help in detecting NAFLD but do not allow discrimination of NASH patients. New diagnostic tools could allow prediction of NASH such as markers of oxidative stress, inflammatory markers and markers of apoptosis. Regarding liver fibrosis biomarkers, there are indirect markers that are related to the degree of liver function and direct markers that reflect the dynamics of extracellular matrix. Imaging methods such as ultrasound-based elastography, (ARFI) and magnetic resonance elastography have shown a good correlation with the degree of fibrosis. Finally various predictor models that combine clinical and laboratory variables have a very good correlation with the degree of fibrosis. Although there is still some controversy on its clinical utility, liver biopsy still plays a role in NAFLD severity assessment for initiation of drug therapy.

Key words: Non-alcoholic fatty liver, non-alcoholic steatohepatitis, fibrosis, non-invasive diagnosis.

Resumen

Se ha registrado un aumento en la prevalencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico HGNA (NAFLD, por su sigla en inglés) en todo el mundo occidental y especialmente en Latinoamérica. Esta condición se relaciona con síndrome metabólico, riesgo de diabetes, riesgo cardiovascular y cáncer extrahepático. Sin embargo, en pacientes con HGNA el riesgo de mortalidad por enfermedades que afectan al hígado no supera el 5% en contraste con 60% cuando hay fibrosis avanzada. Sólo 10 a 20% de los pacientes presenta esteatohepatitis no alcohólica EHNA (NASH, por su sigla en inglés), una condición que potencialmente puede progresar a fibrosis y cirrosis. Las herramientas de diagnóstico no invasivo actuales para discriminar pacientes con riesgo de progresión a fibrosis avanzada son subóptimas. Las variables clínicas y exámenes de laboratorio habituales ayudan en la detección de HGNA, pero no permiten discriminar pacientes con EHNA. Nuevas herramientas diagnósticas podrían permitir predecir EHNA como marcadores de estrés oxidativo, marcadores de inflamación y de apoptosis. De los marcadores de fibrosis existen los indirectos que se relacionan con el grado de función hepática, marcadores directos que reflejan la dinámica de la matriz extracelular. Los métodos de imagen como la elastografía por ultrasonido (ARFI), elastografía por resonancia magnética, han demostrado una buena correlación con el grado de fibrosis. Finalmente, diversos índices que combinan variables clínicas y de laboratorio tienen una muy buena correlación con el grado de fibrosis. La biopsia aun cumple un rol a pesar de la controversia en su real necesidad para iniciar tratamiento.

Palabras clave: Hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis, diagnóstico no invasivo.

¹Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 1 de julio de 2016
Aceptado: 25 de agosto de 2016

Correspondencia a:

Dr. Rodrigo Wolff Rojas.
Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 364, Santiago, Chile
Teléfono: [+56 2] 223543880
wolff182@gmail.com

Patología Hepática

La enfermedad por hígado graso no alcohólico HGNA (*NAFLD* por su sigla en inglés) se presenta en un amplio espectro desde aquellos con infiltración grasa en más de 5% de los hepatocitos (esteatosis), infiltración grasa e inflamación (esteatohepatitis no alcohólica EHNA o *NASH*, por su sigla en inglés), distintos grados de fibrosis y finalmente cirrosis. Se considera la manifestación hepática de un síndrome metabólico sistémico y se relaciona con resistencia a insulina, obesidad, dislipidemia y diabetes mellitus. En países occidentales se estima una prevalencia de hasta 30% de la población adulta^{1,2}. A 15 años después del diagnóstico la mortalidad general llega a 26%, 40% más que la población general, y está relacionada principalmente con enfermedad cardiovascular y cáncer extrahepático. Menos de 5% de esta mortalidad está relacionada directamente con enfermedad hepática; en contraste, cuando se considera sólo a pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis, la mortalidad relacionada a la enfermedad hepática se eleva a 60%. El principal objetivo en el diagnóstico está en poder discriminar qué pacientes están en riesgo de progresar en la enfermedad hepática y determinar su riesgo de enfermedad cardiovascular.

¿Qué paciente deben ser estudiados por esteatosis hepática?

La mayor parte de los pacientes son asintomáticos y algunos pueden tener síntomas inespecíficos como fatiga y malestar abdominal, por lo que la esteatosis hepática debe ser documentada cada vez que se sospecha, especialmente en pacientes obesos o con síndrome metabólico, en los que la ecografía abdominal y la determinación de enzimas hepáticas deben ser parte de la evaluación rutinaria. A su vez, los individuos con esteatosis hepática deben ser evaluados para síndrome metabólico, independientemente de las enzimas hepáticas³. La ecografía abdominal a pesar de su baja sensibilidad cuando la esteatosis es $\leq 20\%$, posee una alta sensibilidad y especificidad cuando la esteatosis es moderada a grave. La ecografía muestra en estos casos un hígado más brillante que el riñón, un halo de atenuación posterior, vasos difuminados, dificultad para ver la pared vesicular, dificultad para ver el diafragma y áreas de respeto focal. Un nuevo método para la evaluación de la esteatosis es el CAP (*control attenuation parameter*), una herramienta derivada de Fibroscan® el cual da un rango de 100 a 400 dB/m con un AUROC de 0,79 cuando la esteatosis es mayor de 10%⁴. También es posible hacer el diagnóstico mediante TC y RNM, sin embargo, dado que se expone a los pacientes a la radiación y a su alto costo, respectivamente, estos exámenes se hacen poco convenientes en la práctica clínica para la detección de esteatosis.

Los índices de diagnóstico mejor estudiados son el *fatty liver index* (que evalúa peso, talla, circunferencia abdominal, GGT y triglicéridos) con un AUROC 0,84⁵; SteatoTest® (fórmula no revelada: $\alpha 2$ -MG, haptoglobina, apolipoproteína A1, bilirrubina total, GGT, glucosa de ayuno, triglicéridos, colesterol, GOT, edad, género, IMC.) con AUROC 0,79⁶, y el *NAFLD liver fat score* (síndrome metabólico, diabetes mellitus 2, insulina basal, GOT y GPT) con AUROC 0,87. En la práctica clínica, la cuantificación del contenido de grasa no es de interés y, por lo tanto, no se recomienda en general.

¿Cómo es posible discriminar pacientes con esteatosis simple de EHNA?

Las actuales herramientas para evaluar el daño hepático en pacientes con HGNA son subóptimas. Si bien la anamnesis, examen físico, pruebas hepáticas, serología y ecografía son suficientes para diagnosticar HGNA, sólo la biopsia hepática permite diferenciar pacientes con EHNA. No obstante, dadas sus múltiples limitaciones como el costo, la variabilidad en la interpretación, el error de muestreo, la dificultad en repetirla para hacer seguimiento y el riesgo bajo pero no despreciable de complicaciones mayores como hemorragia (0,1%) y muerte (0,01%); no está recomendado hacerla de rutina⁷. Algunas herramientas no invasivas buscan identificar pacientes con EHNA a través de marcadores de estrés oxidativo, marcadores de inflamación y marcadores de apoptosis. Entre los primeros se han evaluado la concentración plasmática de peróxido, la respuesta plasmática antioxidante total (*TAR-total antioxidant response*) y el índice de estrés oxidativo (*OSI-oxidative stress index*; peróxido total/*TAR*) que son significativamente mayores en pacientes con *NASH* que en controles⁸. No obstante, la correlación con el grado de fibrosis y el grado de actividad necroinflamatoria no ha sido consistente en la literatura. Se ha probado una gran variedad de marcadores de inflamación, entre ellos el TNF- α y la IL-6 y otras adipoquinas, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con esteatosis simple y pacientes con *NASH*. La medición de niveles de fragmentos de citoqueratina 18 generados por caspasa podría predecir apoptosis (caracterizada por balonamiento en la biopsia). Niveles de fragmentos de citoqueratina 18 con un valor de corte > 395 U/L fueron 99% específico y 85% sensible para detectar EHNA⁹.

¿Qué marcador no invasivo permite lograr una mejor evaluación no invasiva de la fibrosis?

Podemos diferenciar estudios que miden la fibrosis en forma indirecta, reflejando las alteraciones funcionales de hígado y marcadores directos que revelan

el recambio dinámico de la matriz extra-celular. La mayoría de los estudios muestra que una combinación de ambos junto con algunas variables clínicas (edad, género, IMC) son los más útiles. Se ha desarrollado una serie de índices predictivos, entre los más estudiados están el Fib4 (evalúa edad, GOT y plaquetas) con AUROC 0,8 (10); el *NAFLD Fibrosis Score* (edad, IMC, hiperglicemia, plaquetas, albúmina y relación GOT/GPT) con AUROC 0,88-0,82¹¹; el FibroTest® (edad, género, bilirrubina, GGT, haptoglobina, apolipoproteína A1y alfa2 MG) AUROC 0,86 para F ≥ 2 y 0,92 para F4¹²; y, recientemente, el Fibrometer (glucosa, GOT/GPT, ferritina, plaquetas, peso, edad) con AUROC 0,94¹³.

La medición de elastografía por Fibroscan® es un método que mide la firmeza del hígado a través de un impulso ultrasónico, lo cual tiene una correlación directa con el grado de fibrosis. Es rápido, reproducible (coeficiente de variación de 3%), y permite evaluar un área 100 veces más grande que la biopsia. Se observó que con un punto de corte de 7,9 kPa para F3 tuvo un AUROC de 0,89 y de 10,3 kPa para F4 un AUROC de 0,94¹⁴.

Una alternativa a este método es el *ARFI (acoustic radiation force impulse)* que se basa en el principio de la excitación mecánica del tejido por pulsos acústicos de corta duración. Tiene la ventaja de ser integrado en un sistema de ecografía convencional; por lo tanto, se puede realizar durante un examen convencional y no requiere de una herramienta extra, sólo un *software* especial, y tendría una exactitud similar a la elastografía¹⁵.

Otro método en investigación es la elastografía por resonancia magnética que permitiría evaluar el órgano completo, independiente del grosor de la pared y se haría en concomitancia con una resonancia convencional, con un AUROC 0,92 para fibrosis F4¹⁶. Sin embargo, dado su alto costo no sería costo-efectivo y se reserva para investigación, no para su uso en la práctica clínica.

¿Cuál es la probabilidad de progresión en el daño en pacientes con HGNA?

Una serie de estudios recientes muestran que la presencia y gravedad de la fibrosis es el principal determinante histológico del pronóstico a largo plazo más allá de que tengan o no EHNA. En un estudio

con 411 pacientes que consideran 2.145 persona año de seguimiento, 33% progresó, 43% se mantuvo estable y 22% presentó regresión de la fibrosis. La tasa de progresión estimada de esteatosis a fibrosis fue de 0,07 estados por año cuando se parte sin fibrosis, lo cual aumenta al doble si hay inflamación o *NASH*¹⁷. Esto corresponde a progresar en 1 estado de fibrosis cada 14,3 años cuando hay esteatosis simple y cada 7,1 años cuando hay *NASH*.

¿Qué pacientes requieren biopsia hepática?

Debido a los riesgos del tratamiento farmacológico, las guías de manejo actuales sugieren que los fármacos disponibles deben limitarse a aquellos con *NASH* confirmada con biopsia. En una encuesta la mayoría de los médicos (57%), hepatólogos y gastroenterólogos por igual, se basan en las enzimas hepáticas elevadas para determinar la necesidad de realizar biopsia hepática. Sólo 24% de los encuestados usa rutinariamente la biopsia hepática en pacientes con presunto hígado graso no alcohólico. De hepatólogos y gastroenterólogos, sólo 47 y 42%, respectivamente, requieren biopsia antes de iniciar tratamiento con vitamina E. Por el contrario, son más propensos a confirmar *NASH* histológicamente antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona (74% de hepatólogos y 60% de los gastroenterólogos)¹⁸. La ausencia un tratamiento farmacológico efectivo para HGNA y EHNA, y como la mayoría de las recomendaciones de manejo como dieta y cambios en el estilo de vida son independientes de los hallazgos histológicos, podría explicar el impacto en el valor percibido de la biopsia hepática.

Conclusión

En el contexto del aumento de la prevalencia de obesidad y enfermedad metabólica es muy relevante el diagnóstico de HGNA. Una vez hecho este diagnóstico es de crucial importancia discriminar qué pacientes tienen riesgo de progresión de la enfermedad hepática. La biopsia hepática es el método estándar para el diagnóstico de EHNA, sin embargo, nuevas herramientas de diagnóstico no invasivo podrían permitir la obtención de valiosa información pronóstica. Se abre así la oportunidad de ofrecer terapias emergentes para aquellos con enfermedad más avanzada o en riesgo de desarrollarla.

Referencias

- 1.- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84.
- 2.- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 387-95.

Patología Hepática

- 3.- European Association for Study of Liver; Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237-64.
- 4.- Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1825-35.
- 5.- Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009; 137: 865-72.
- 6.- Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005; 4: 10.
- 7.- Myers B. Non-invasive diagnosis of NASH: Beyond statistics, how reliable are they. *Therapy in Liver Diseases*. Barcelona: Elsevier; 2015. pp 102-7.
- 8.- Bonfont-Rousselot D, Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Beucler I, Poynard T, et al. Blood oxidative stress markers are unreliable markers of hepatic steatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 91-8.
- 9.- Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, López 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: 27-33.
- 10.- McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59: 1265-9.
- 11.- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-54.
- 12.- Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, et al. 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.
- 13.- Dincses E, Yilmaz Y. Diagnostic usefulness of FibroMeter VCTE for hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1149-53.
- 14.- Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960-74.
- 15.- Ebinuma H, Saito H, Komuta M, Ojiro K, Wakabayashi K, Usui S, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with FibroScan®. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1238-48.
- 16.- Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1202-13.
- 17.- Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 3: 643-54.
- 18.- Rinella ME, Lominadze Z, Loomba R, Charlton M, Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH, et al. Practice patterns in NAFLD and NASH: real life differs from published guidelines. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 4-12.