

# HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

FEDERICO GARRETTO\*

Centro de Endocrinología, Rosario.

## Introducción

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es secundaria a la acumulación de grasa en los hepatocitos, en ausencia de ingesta de 20 g diarios de alcohol en las mujeres, o de 30 g diarios en los hombres. Está estrechamente relacionada a la resistencia periférica a la insulina, presente en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y en la obesidad.

La prevalencia global es del 20-30%, aumenta en pacientes obesos al 90% y en la DM2 al 50%.<sup>1</sup>

Puede presentarse como una esteatosis simple, o esteatosis con inflamación, cirrosis y hasta hepatocarcinoma. La variabilidad de manifestaciones y la progresión dependerán de la predisposición genética (genes *IRS 1*, *ENPP1*, *GCKR*) y otros factores en estudio como la proteína SPARC; ratones *knock out* para esta proteína presentan un aumento de grasa en el hígado. Además, la presencia de dicha proteína se asociaba en estos estudios al aumento de la inflamación y fibrosis. Otros autores interpretan su presencia como una protección contra la carcinogénesis.<sup>2</sup>

## Etiopatogenia

La disminución en la capacidad celular de responder a la acción de la insulina (insulinorresistencia) produce una hiperinsulinemia compensatoria. En el tejido adiposo esta hormona actúa sobre la lipasa sensible favoreciendo la lipólisis con la consecuente liberación de ácidos grasos libres (AGL) al hígado. En el hepatocito aumenta la gluconeogénesis, disminuye la glucogenosíntesis y aumenta la captación de AGL. El estrés oxidativo en hepatocitos y la sobrecarga hepática de ácidos grasos genera radicales libres de oxígeno, los cuales inducen citoquinas proinflamatorias, fenómenos necroinflamatorios, fibrosis y cirrosis hepática.<sup>3</sup>

## Diagnóstico

**Pruebas bioquímicas:** la elevación de las transaminasas es poco frecuente, una elevación de la gamma-glutamyl transpeptidasa y la fosfatasa alcalina se ve en el 50% de los casos. Puede aumentar la PCR como marcador directo de inflamación; la citoqueratina 18 es un marcador de apoptosis.<sup>4</sup>

FIB 4 es un puntaje que incluye edad, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, plaquetas y albúmina, para la evaluación del grado de fibrosis, lo cual es de suma importancia ya que después del estadio 2 de fibrosis se produce un aumento importante en la mortalidad por causas hepáticas y extrahepáticas.<sup>5</sup>

**Ecografía:** es la técnica de elección, con una sensibilidad del 60-90%. La sensibilidad es muy baja cuando el grado de esteatosis es inferior al 30%. La especificidad es cercana al 90%.

**Tomografía computada:** es útil para evaluar la cantidad de grasa del hígado. Detecta la esplenomegalia secundaria a hipertensión portal, sugiriendo fibrosis avanzada por EHGNA.

**Resonancia magnética:** ofrece una evaluación precisa. La fase de contraste de imagen permite la evaluación cuantitativa de la infiltración grasa, con buena correlación histológica.

**Fibroscan:** evalúa la fibrosis hepática. Es buena pero poco fiable en personas obesas, con un índice de masa corporal de 28 o más.

**Biopsia hepática:** es la prueba considerada el *gold standard*. Clasifica el grado de inflamación y el estadio de fibrosis.

## Tratamiento

Se indican modificaciones del estilo de vida mediante dieta y ejercicio; la pérdida de peso del 10% pro-

\* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, SF, Argentina.  
Correo electrónico: fedecarretto@hotmail.com

dujo 100% de mejoría en la esteatosis y la inflamación, y 45% de mejoría en la fibrosis.<sup>6</sup>

La cirugía bariátrica produjo una resolución completa de esteatosis en el 66% de los casos, de la inflamación en 50%, de la balonización en 76%, y de la fibrosis en el 40%. Por lo cual en la mayoría de los pacientes se observa un claro beneficio con la cirugía aunque el HGNO no es una indicación selectiva de la misma.<sup>7</sup>

Vitamina E: dosis entre 300 y 1.200 UI/día.<sup>8</sup>

Pioglitazona: 15-45 mg/día, reduce inflamación y fibrosis.<sup>9</sup>

Liraglutida: reduce la inflamación.<sup>10</sup>

Semaglutida: 0,4 mg/día, reduce la inflamación pero no la fibrosis.<sup>11</sup>

Lanifibranor: en estudios recientes este fármaco ha obtenido muy buena respuesta.<sup>12</sup>

Empaglifozina: algunos estudios hablan de una mejoría de la esteatosis hepática con este fármaco, y esto estaría vinculado a la reducción de peso que ocasiona (3 kg aproximadamente). Sin embargo otros estudios no la presentan como recomendable por no encontrar mejoría del depósito graso a nivel hepático, y esto estaría vin-

culado a que genera cetogénesis con aumento de AGL circulantes. Sin embargo ningún estudio fue analizado mediante biopsias hepáticas.

## Conclusiones

La EHGNA es un problema de Salud Pública de prevalencia en aumento, que requiere de una detección o cribaje. Suele ser parte del síndrome metabólico y se asocia a enfermedades como DM2 y obesidad. En su patogenia intervienen factores como el estrés oxidativo y las citocinas proinflamatorias.

La prueba de elección para el diagnóstico de la EHGNA es la biopsia hepática. Sin embargo existe un número creciente de pruebas diagnósticas no invasivas que pueden ayudar a limitar el uso de la biopsia. Entre ellas el FIB 4 o las pruebas de imágenes.

El tratamiento se basa fundamentalmente en la corrección de factores causales. Debe modificarse el estilo de vida, con dieta y ejercicio. Las diferentes opciones farmacológicas no han presentado una respuesta significativa, aunque actualmente están en estudio nuevas drogas con resultados alentadores.

## Bibliografía

- Bellentani S, Scaglioni M, Marino M, Bedogni G. *Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease*. Dig Dis 28: 155-61, 2010.
- Mazzolini G, Atorrasagasti C, Onorato A, et al. *SPARC expression is associated with hepatic injury in rodents and humans with non-alcoholic fatty liver disease*. Sci Rep 8: 725, 2018.
- Solis J, García I, Pérez M, Muñoz MT. *Non-alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction*. Rep Esp Enf Digest 98: 844-74, 2006.
- Fierbinteanu Braticsevici C, Dina I, Petrisor A, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C. *Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis*. World J Gastroenterol 16: 478-91, 2010.
- Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. *Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology 65: 1557-65, 2017.
- Vilar-Gómez E, Martínez-Pérez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. *Weight loss through lifestyle modification significantly reduce features of nonalcoholic steatohepatitis*. Gastroenterology 149:367-78, 2015.
- Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, et al. *Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline*. Gastroenterol Hepatol 41: 328-49, 2018.
- Sanyal A, Chalasani N, Kowdley K, et al. *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis*. N.Engl J Med 362: 1675-85, 2010.
- Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. *Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis*. Gastroenterology 135: 1176-84, 2008.
- Armstrong J, Hull D, Guo K, et al. *Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis*. J.Hepatol 64: 399-408, 2016.
- Stephan A, Newsome P, Buchholtz K, et al. *A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis*. N Engl J Med 384: 1113-24, 2021.
- Wettstein G, Luccarini JM, Poekes L, et al. *The new-generation pan-peroxisome proliferator-activated receptor agonist IVA337 protects the liver from metabolic disorders and fibrosis*. Hepatol Commun 1: 524-37, 2017.