

## Esteatohepatitis no alcohólica: De la fisiopatología al diagnóstico

### Non-alcoholic steatohepatitis: From pathophysiology to diagnosis

**Mauxi Ospino-Rodriguez<sup>1</sup>, Erick Licona-Vera<sup>2\*</sup>, Maria Raad-Sarabia<sup>2</sup>, Catalina Betancur-Vasquez<sup>3</sup>, Libardo Gomez-Alvarez<sup>4</sup>**

**Fecha de recibido:** 29-July-2022, Manuscript No. ipadm-22-13075; **Fecha del Editor asignado:** 01-Aug-2022, PreQC No. ipadm-22-13075(PQ); **Fecha de Revisados:** 15-Aug-2022, QC No. ipadm-21-13075; **Fecha de Revisado:** 19-Aug-2022, Manuscript No. ipadm-21-13075(R); **Fecha de Publicación:** 26-Aug2022, DOI:10.36648/1698-9465.22.18.1554

- <sup>1</sup> Medicina Interna, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla-Atlántico, Colombia
- <sup>2</sup> Medicina Interna, Universidad del Sinu, Cartagena-Bolívar, Colombia
- <sup>3</sup> Medicina General, Universidad CES, Medellín-Antioquia, Colombia
- <sup>4</sup> Medicina General, Universidad Metropolitana, Barranquilla-Atlántico, Colombia

#### Resumen

La enfermedad por hígado graso no alcohólico se caracteriza por el acumulo de grasa en >5% de los hepatocitos; el espectro de la enfermedad se divide en dos grandes grupos donde encontramos el hígado graso no alcohólico y, por otro lado, la esteatohepatitis no alcohólica siendo ambas un mismo espectro de la enfermedad. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se caracteriza por la presencia de daño hepatocelular, asociada a inflamación y algún grado de fibrosis a nivel hepático por lo que se constituye como un factor de riesgo para cirrosis y carcinoma hepatocelular. A continuación, se presenta una revisión de la EHNA desde su fisiopatogenia hasta las nuevas técnicas de diagnóstico.

**Palabras clave:** Hígado graso, Esteatohepatitis, Esteatosis hepática no alcohólica, FibroScan, Biopsia hepática.

#### \*Correspondencia:

Erick Licona-Vera

✉ erickliconamedicinainterna@gmail.com  
/eliconavera@gmail.com

#### Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease is characterized by the accumulation of fat in >5% of hepatocytes; The spectrum of the disease is divided into two large groups where we find non-alcoholic fatty liver and, on the other hand, non-alcoholic steatohepatitis, both being the same disease spectrum. Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) is characterized by the presence of hepatocellular damage, associated with inflammation and some degree of fibrosis at the liver level, which is why it is a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Next, a review of NASH is presented from its physiopathogenesis to new diagnostic techniques.

**Keywords:** Fatty liver, Steatohepatitis, Non-alcoholic hepatic steatosis, FibroScan, Liver biopsy.

## Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico se caracteriza por el acumulo de grasa en >5% de los hepatocitos; el espectro de la enfermedad se divide en dos grandes grupos donde encontramos el hígado graso no alcohólico y, por otro lado, la esteatohepatitis no alcohólica siendo ambas un mismo espectro de la enfermedad [1].

La Esteatohepatitis no Alcohólica (EHNA) se caracteriza por la presencia de daño hepatocelular, asociada a inflamación y algún grado de fibrosis a nivel hepático por lo que se constituye como un factor de riesgo para cirrosis y carcinoma hepatocelular [2,3]. La fisiopatogenia del EHNA no es muy clara, se han propuestos múltiples teorías que orientan la posibilidad que sea una consecuencia de la esteatosis hepática simple o que sea producto de una respuesta de novo a la lipotoxicidad por lo

que se continúa pensando en un origen multifactorial con pobre claridad y certeza hasta la fecha; se han descrito como factores de riesgo asociados la dieta, la adiposidad, la citotoxicidad por ácidos grasos, los factores genéticos, entre otros [3,4]. Debido a la creciente pandemia de obesidad y síndrome metabólico la prevalencia de EHNA ha aumentado en los últimos años, sin embargo, al ser una enfermedad relativamente asintomática la prevalencia en la población general varía dependiendo de los grupos poblacionales y los criterios diagnósticos utilizados para definirla; las primeras estimaciones de la prevalencia de EHNA provienen de estudios de autopsias, en los que se halló esteatohepatitis en el 18,5% de los individuos obesos y en el 2,7% de los individuos delgados [5].

Histopatológicamente se requieren de una serie de criterios para hacer diagnóstico; entre ellos la presencia de esteatosis, lesión del hepatocito, inflamación y fibrosis, y basado en el grado de fibrosis e inflamación se realiza una clasificación y estadificación histológica de la cirrosis como vía final [2]. Se cuenta con un gran abanico de métodos diagnósticos, como Gold Estándar dado su mejor sensibilidad y especificidad se encuentra la biopsia para determinar la estirpe histológica y en los últimos años se han descrito nuevas técnicas no invasivas para el diagnóstico de EHNA basándose en pruebas moleculares y de biomarcadores.

En el presente manuscrito se realiza una revisión del estado actual de la esteatohepatitis alcohólica con énfasis importante en su fisiopatología para comprender mejor el fundamento de las nuevas pruebas diagnósticas basadas en biología molecular.

## Fisiopatogenia

La EHNA es una patología multifactorial cuya fisiopatogenia no está del todo clara y en la que se ven involucradas múltiples hipótesis que actúan de forma paralela e interrelacionadas como la resistencia a la insulina, lipotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación y recientemente se han descrito factores genéticos y cambios en el microbiota intestinal.

## Resistencia a la Insulina

Los ácidos grasos que llegan al hígado provienen principalmente de dos fuentes; en primer lugar, de la lipólisis de los triglicéridos en el tejido adiposo, proceso que se encuentra regulado por la acción de la insulina y, en segundo lugar, a partir de la glucosa/fructosa que se obtiene por lipogénesis. Una vez en el hígado se metabolizan principalmente por B-oxidación o por re-esterificación para formar triglicéridos; esta eliminación de ácidos grasos a través de la formación de triglicéridos se considera una respuesta protectora a un suministro de ácidos grasos que supera la capacidad de metabolizarlos (Figura 1). Cuando ocurre resistencia a la insulina, el tejido adiposo contribuye a la EHNA a través de la lipólisis desregulada, lo que da lugar a un gran suministro elevado de ácidos grasos al hígado que supera su capacidad de metabolizarlos [6-8].

## Factor Dietario

A partir del metabolismo de la glucosa y la fructosa se obtienen ácidos grasos saturados, los cuales experimentan a nivel mitocondrial en el hígado el proceso de B-oxidación y re-esterificación. Con la B-oxidación se degradan los ácidos

grasos saturados que son tóxicos para el hepatocito, y con la re-esterificación se forman triglicéridos y grasas de reserva (Figura 1) [8]. Para que la lipogénesis de novo se presente se requiere de la activación de los factores de transcripción SREBP1 y ChREBP y la posterior inducción de enzimas ACC1, FAS, E-CoA de las que depende la reacción bioquímica. La creciente ingesta de bebidas endulzadas con fructosa son un importante factor de riesgo para EHNA; estudios en ratones han demostrado que la fructosa que se absorbe a nivel intestinal de forma desregulada es transportada hasta el hígado a través de la circulación portal sin ningún tipo de restricción, donde mediante la lipogénesis se forman gran cantidad de ácidos grasos saturados (Figura 2). Además, estas grandes cantidades de fructosa ingeridas tienen la capacidad de inhibir la B-oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria lo que disminuye el ATP conllevando a acumulo de ácidos grasos saturados y con ello a lesión del hepatocito, aumento de ADP e IMP, estrés en el retículo endoplásmico, disfunción mitocondrial, inflamación y fibrosis [9].

Por otro lado, el aumento del colesterol en la dieta es un factor de riesgo para EHNA debido a que la captación hepática de colesterol LDL se produce sin restricción, lo que da lugar su depósito en los hepatocitos y la generación de células de Kupffer espumosas desencadenando en procesos inflamatorios a nivel hepático y promoviendo la fibrosis (Figura 2) [10,11].

## Lipotoxicidad

Los ácidos grasos saturados (ceramidas, diacilgliceroles, lisofosfatidilcolina), pueden desencadenar lesión celular mediante 2 mecanismos:

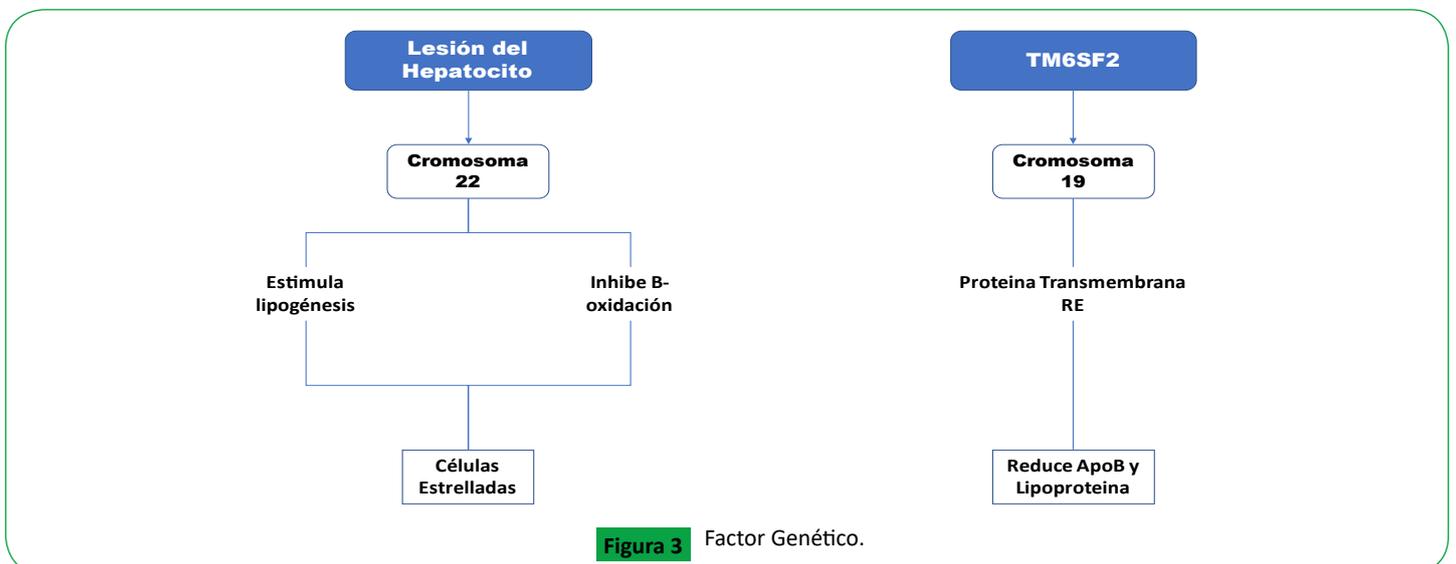
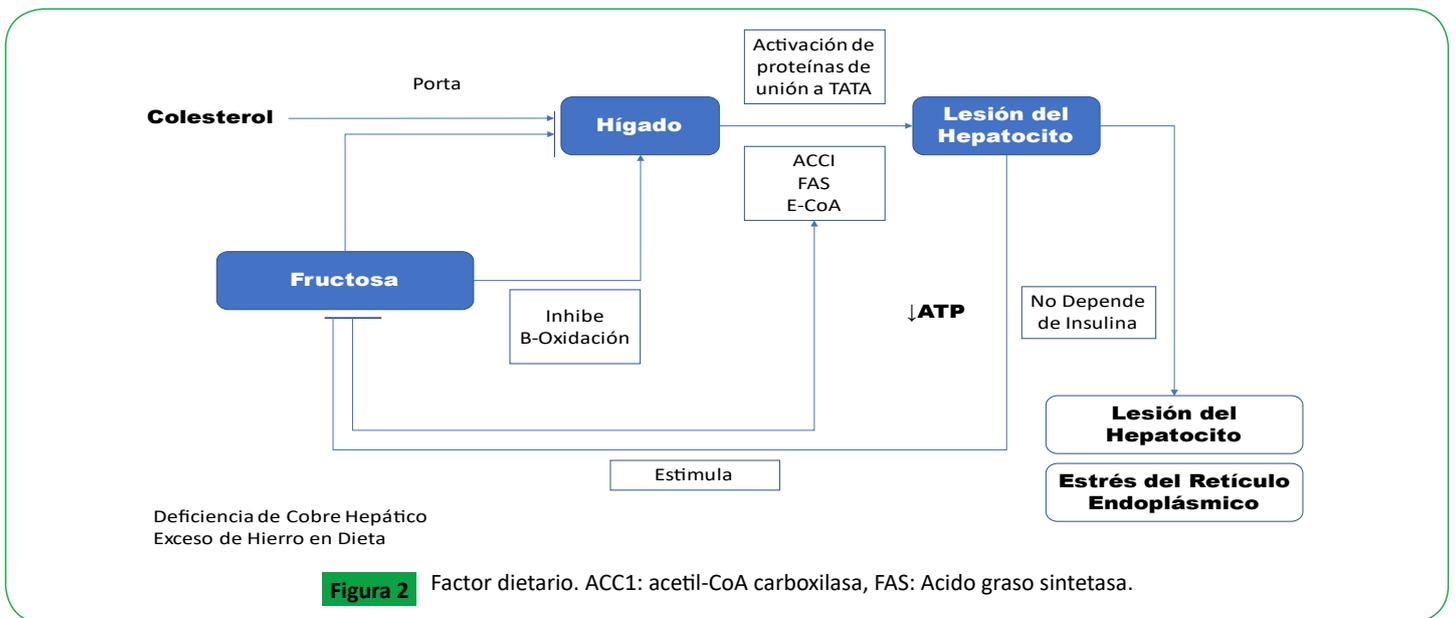
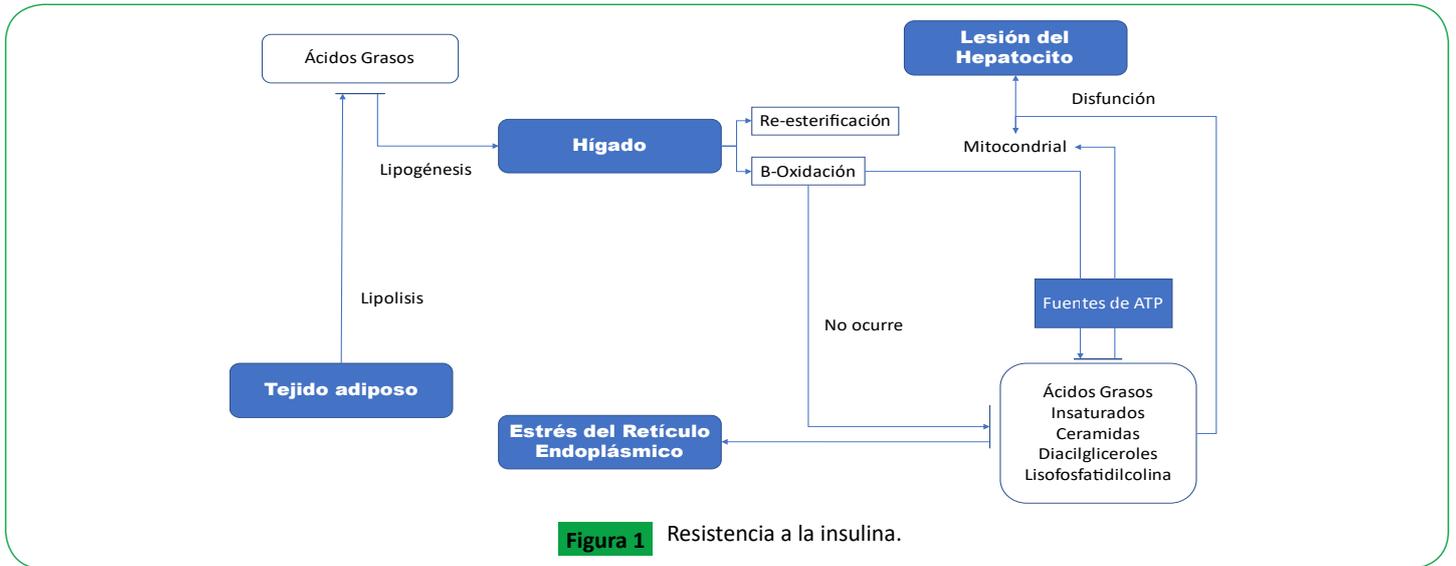
Al tener la capacidad de regular la expresión de los receptores de muerte celular (FAS, DR5, TRAIL-R y TNFR1) terminan activando estos receptores a nivel de hepatocito y con ello lesionando la célula (muerte extrínseca) [11].

El estrés oxidativo en el retículo endoplásmico, determinado por la sobrecarga de lípidos, induce activación de las vías de señalización (respuesta proteica desplegada) con la finalidad de establecer la homeostasis pero al prolongar esta actividad se activa las vías de la apoptosis lo que lleva a lesión del hepatocito mediada por Caspasa 2, activación del JNK y XBP1, producción de ROS, y disfunción de la mitocondria (muerte intrínseca) [11].

## Inflamación

La activación de las células de Kupffer es crucial en EHNA. Se han identificado 2 fenotipos de Células de Kupffer: M1 proinflamatorio y M2 inmunoregulador. Las M1 se expresan en respuesta a los PAMPs, que al interactuar con TLR estimulan secreción de citoquinas proinflamatorias como IL-1B, IL-12, TNF, CCL2, CCL5; a su vez responde a los DAMPs, los cuales se producen por mayor lesión del hepatocito, y se encargan de perpetuar la inflamación y activación de células de Kupffer. Todo esto conduce a la activación del inflamósoma como complejo multiproteico requerido para inicio de señales inflamatorias y que está asociado con la piroptosis de los hepatocitos [12].

Las células de Kupffer expresan TLR4, planteamiento sugerido porque el número de macrófagos TLR4 + se incrementa notablemente en pacientes con NASH, lo que lleva a agotamiento



de estas células favoreciendo la esteatosis y la necro inflamación, así como la expresión hepática de TNF y los marcadores de fibrosis, como TGFβ1 y colágeno α1.

## Fibrosis

Las células estrelladas son susceptibles a la estimulación por varios compuestos presentes en el hígado que finalmente conducen a la fibrosis:

1. Las citoquinas CCL2 y CCL5 activan las células estrelladas, iniciando una respuesta fibrogenica.
2. La Caspasa 2 se encontró tanto en NASH de humanos como en experimentales, como un factor profibrogenico [3].
3. Los hepatocitos en globo producen una proteína que se ha demostrado promueve la fibrosis tisular y se está estudiando si promueve la fibrosis a través de su efecto directo sobre las células estrelladas [4].

## Microbiota

La microbiota intestinal produce energía para el huésped al convertir polisacáridos en ácido grasos y estimular la lipogénesis a nivel hepático. La evolución del microbiota humano, no es más que el reflejo de la dieta rica en glucosa, fructosa y grasa saturadas, además de el sedentarismo y el uso indiscriminado de antibióticos. Se han demostrado en estudios clínicos y experimentales que una microbiota alterada (disbiosis) o el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado puede conducir a un aumento de la permeabilidad intestinal lo que conlleva a traslocación de endotoxinas al torrente sanguíneo que llegaran al hígado e inducirán respuesta inflamatoria a través de la activación de PAMPs por lo tanto esto representa un mecanismo adicional de patogénesis de NASH [13] **Figura 3.**

## Factor Genético

La importancia del factor genético en EHNA se ha descrito recientemente en los estudios con pacientes gemelares. Se han identificado 2 variantes genéticas, localizadas en cromosoma 22 y 19 respectivamente con la aparición y progresión de NASH.

La variante PNPLA3: se asocia con un mayor contenido de lípidos hepáticos y predispone a la enfermedad hepática asociada a hígado graso, desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis, la fibrosis y la hepatocarcinoma. Además se ha demostrado que esta variante se expresa en las células estrelladas, lo que indicaría que las activa y promueve la fibrosis [3,8].

La variante TM6SF2: se correlaciona con esteatosis y mayor riesgo de fibrosis avanzada, independientemente de otros factores asociados como diabetes u obesidad. A su vez al ser una proteína transmembrana que se encuentra en el retículo endoplásmico, funciona como un transportador de lípidos cuando está presente en su forma basal; pero cuando es la variante la que está presente disminuye los niveles de lipoproteínas y apolipoproteínas B y aumenta los depósitos de triglicéridos a nivel hepático [3,8].

## Histopatología

Los criterios histológicos mínimos que se requieren para hacer diagnóstico de EHNA son:

1. Esteatosis
2. Lesión de hepatocito
  - 2.1 Hepatocito en globo
  - 2.2 Apoptosis
3. Inflamación lobular, localizada típicamente en zona acinar 3.
4. Otras que no son necesarias para diagnóstico, pero pueden estar presentes
  - 4.1 Fibrosis
  - 4.2 Cirrosis
  - 4.3 Megamitocondrias
  - 4.4 Núcleos glucogenados
  - 4.5 Cuerpos de Mallory-Denk

## 1. Esteatosis

Se clasifica en macrovesicular y microvesicular. En la macrovesicular una sola gota de grasa o pequeñas gotas de grasa bien definidas ocupan el citoplasma de los hepatocitos empujando el núcleo hacia la periferia; en la microvesicular pequeñas gotas de lípido ocupan el citoplasma y su núcleo está ubicado en el centro del hepatocito. La macrovesicular es más frecuente, generalmente comienza en la zona 3 aunque su localización panacinar también puede presentarse con esteatosis severa [14-18].

## 2. Lesión de Hepatocito

El aspecto del hepatocito en "globo aerostático" es característico, ya que su presencia se ha asociado con enfermedad más agresiva y alta incidencia de cirrosis, además se ha relacionado con características del síndrome metabólico [14-17]. Los hepatocitos en globo están agrandados, con un citoplasma pálido, inflamado, con un gran núcleo prominente; esto puede ser secundario a la presencia de esteatosis microvesicular [19]. Se cree que la forma en globo es secundaria a la alteración del citoesqueleto de filamento intermedio, donde la citoqueratina 8 y 18 se rompen y se dispersan a la periferia. Los cuerpos apoptóticos (característica de muerte celular programada) son comunes en EHNA y se identifican en las tinciones de rutina, y por inmunohistoquímica para los fragmentos de queratina 18 [14-17].

## 3. Inflamación Lobular

Consiste en un infiltrado de células inflamatorias mixtas, compuesta por linfocitos, algunos eosinófilos y células de Kupffer, aunque ocasionalmente se encuentran polimorfos rodeando al hepatocito en globo en una lesión llamada "satelitosis". La satelitosis es más común en la esteatohepatitis alcohólica [16,20].

**Tabla 1** El índice de METAVIR incluye la suma de la puntuación asignada al grado de actividad inflamatoria observada en la muestra (0-4; siendo, 0 sin actividad y 3 o 4 la actividad considerada grave), además de la proporcionada por la estadificación, que representa la cantidad de fibrosis: 0 (sin cicatrices), 1 (cicatrices mínimas), 2 (la cicatrización ha ocurrido y se extiende fuera de las áreas que contienen vasos sanguíneos), 3 (puentes de fibrosis

**Tabla 1.** Clasificación y Estadificación METAVIR Histológica del EHNA.

Nivel	Esteatosis	Inflamación en globo	Inflamación Intraglobular	Inflamación portal
Leve(Grado 1)	Hasta 66%	Zona 3 ocasional	PM dispersos +/- linfocitos	Leve o ausente
Moderada(Grado 2)	Cualquier grado	Evidente, predomina la zona 3	PM dispersos e inflamación crónica	Leve a moderada
Severa(Grado 3)	Panacinar	Evidentes y desorden, en zona 3	PM dispersos +/- inflamación crónica leve	Leve a moderada
Etapa 1: Zona 3 Fibrosis perisinusoidal / pericelular, focal o extensa				
Etapa 2: Zona 3 Fibrosis perisinusoidal / pericelular + fibrosis periportal focal o extensa				
Etapa 3: Zona 3 Perisinusoidal / Fibrosis pericelular + fibrosis portal + fibrosis de puente				
Etapa 4: Cirrosis				

extendiéndose y conectándose con otras áreas que contienen fibrosis) y 4 (cirrosis).

## Diagnostico

En la literatura, se han descrito diferentes métodos diagnósticos de la EHNA y cirrosis. Desde métodos diagnósticos invasivos hasta métodos diagnósticos no invasivos que vienen cambiando el paradigma diagnóstico y reflejan el estado inflamatorio y fibrótico del hígado con gran rendimiento diagnóstico [21].

## Marcadores invasivos de EHNA y Cirrosis

### Biopsia

La biopsia de hígado ha sido considerada el principal estándar de referencia para diagnóstico de EHNA y cirrosis, además, determina pronóstico. Es imprescindible para diferenciar entre hepatitis alcohólica grave y cirrosis alcohólica descompensada y, de igual forma, cuando hay sospecha de cirrosis hepática de etiología desconocida para confirmar el diagnóstico y conocer su posible causa. Sin embargo, presenta múltiples limitaciones como el alto costo, error en la calidad de la muestra, la variabilidad inter e intra observados y los riesgos asociados a el procedimiento por lo que en la actualidad no es un auténtico estándar de oro [22].

Existen diferentes métodos de puntuación histológica para reporte de la biopsia, sin embargo, Metavir tiene mayor correlación clínica, imagenológica y pronóstica (ver Tabla 1).

### Marcadores no invasivos de EHNA y Cirrosis

Teniendo en cuenta las limitaciones que tiene la biopsia como Gold Estándar para el diagnóstico de EHNA en los últimos años se han desarrollado biomarcadores y estudios de imagen no invasivos para diagnóstico y estadificación de la fibrosis hepática, entre ellos:

1. Biomarcadores sanguíneos que reflejan la fisiopatogenia del NASH
2. Biomarcadores bioquímicos directos e indirectos
3. Métodos de imagen evaluando rigidez y elasticidad

### Biomarcadores Sanguíneos

La complejidad de la fisiopatogenia aun no del todo clara de EHNA ha llevado al estudio de múltiples marcadores que reflejan las vías de la enfermedad más allá de las transaminasas debido a que los niveles séricos de estas sirven como parámetro para evaluar

la enfermedad hepática crónica incluida EHNA sin embargo sus niveles aislados no son predictivos de esta patología (Tabla 2) [23].

La citoqueratina 18 es la principal proteína dentro del hepatocito y se escinde durante su muerte lo que conlleva a su liberación extracelular por lo que es útil como biomarcador de daño hepático sin embargo debido a su baja sensibilidad (66%) y especificidad (82%) no es lo suficientemente precisa para su clínico [24-26].

Teniendo en cuenta la modesta precisión de estos biomarcadores de forma individual se han creado paneles donde se combinan estas pruebas para aumentar utilidad diagnóstica (EHNA test), sin embargo, existe falta de validación en diferentes grupos étnicos y/o poblaciones de cirugía no bariátrica [27-29].

### Biomarcadores Bioquímicos Directos

Respecto a los biomarcadores de fibrosis tienen la ventaja de que al poder realizar las mediciones repetidamente sin afectar el estado del hígado (lo que no siempre ocurre con la biopsia) permite la supervisión de la progresión de la enfermedad o su regresión como parte del seguimiento ya sea de la historia natural del padecimiento hepático o como resultado de los regímenes de tratamiento. Las pruebas incluyen la medición de:

•**Transaminasas:** El valor predictivo de la relación AST/ALT se ha validado en algunas formas de hepatitis aguda y crónica, y/o esteatosis esta relación es  $\leq 1$ , mientras que en la hepatitis alcohólica una relación AST/ALT es a menudo  $>2$  [30].

•**Trombocitopenia:** Es un marcador valioso para cirrosis, puede estar relacionada con mecanismos tales como hiperesplenismo, mielo supresión por virus de la hepatitis C (VHC), disminución de la producción de trombopoyetina y el desarrollo de procesos autoinmunes, sin embargo, la evaluación conjunta de la relación AST/ALT y el recuento de plaquetas (PLT) tiene un valor diagnóstico alto para la cirrosis (70-90%) (30). El recuento de plaquetas puede ser un signo indirecto de hipertensión portal cuando se asocia a la medición en kPa de la elastografía, es decir, valores por elastografía menores de 20 kPa con plaquetas  $>150.000$  es muy baja la probabilidad de tener hipertensión portal, por tanto, se recomienda seguimiento endoscópico y no inicio de profilaxis primaria [31,32].

•**Péptido carboxilo-terminal de la pro-colágena tipo I y péptido amino-terminal de la pro-colágena tipo IIIb (PIIINP):** Durante la fibrogénesis, los niveles de colágena tipo I pueden aumentar hasta 8 veces; además, la relación I/III también cambia de 1:1 en el hígado sano, a 1:2 en cirrosis. Sin embargo, hasta el 50% de las

Tabla 2. Biomarcadores Sanguíneos.

Tipo de biomarcador	Marcador	Ventajas	Desventajas
Marcadores de Apoptosis	Fragmento de CK18	Mayor nivel de evidencia, disponible comercialmente, se correlaciona con mejoría histológica	Sensibilidad deficiente, precisión limitada en aislamiento
Marcadores de Inflamación	PCR FNT IL-8 CXCL-10	Correlaciona con actividad inflamatoria, están disponible comercialmente	No es válido como marcador diagnóstico, influenciado por la inflamación sistémica
Productos de Oxidación de Lípidos	11-HETE 9/13 HODE 13 OXO-ODE LA 13-HODE	Buena precisión en estudios pequeños	Poco validados
Enzimas Liposomales	Catepsina D	Disponible comercialmente, alto grado de precisión, fiable	Mayoría de validaciones son en población bariátrica, alto costo, se desconoce si es dinámico a los cambios histológicos

CK18, citoqueratina 18; PCR, proteína C reactiva; CXCL10, ligando de quimiocina CXC 10; diHETrE, ácido dihidroxi-eicosatrienoico; HETE, ácido hidroxiicosatetraenoico; HODE, ácido hidroxiocetadecadienoico; LA, ácido linoleico; oxo-ODE, ácido oxo-octadecadienoico.

personas sanas pueden tener alterado el índice, por sí solo no es un buen método predictor de fibrosis [30].

•**Colágeno tipo IV:** En la hepatitis C, el punto de corte para el diagnóstico en la etapa F2 se estableció en 110 ng/ml y para predecir la etapa F3 en 130 ng/ml. La combinación de este marcador y PIIINP da resultados de sensibilidad y especificidad del 88% [31].

•**Ácido Hialuronico (HA):** En un estudio realizado en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico, el HA fue seleccionado como el mejor marcador para fibrosis, con un AUROC de 0.97 y con una especificidad y sensibilidad del 88-95% y 86-100% respectivamente, para este grupo. Sin embargo, se ha reportado que su valor predictivo positivo es menor (61%) que el valor predictivo negativo (98-100%), concluyendo que la utilidad principal de este marcador reside en que es posible descartar fibrosis avanzada y cirrosis dependiendo de su nivel sérico [31].

•**Proteína 4 asociada a microfibrillas:** Ceguera et al, demostraron que la proteína 4 asociada a microfibrillas mostró niveles séricos de diagnóstico de alta precisión para la predicción de cirrosis en un grupo control (individuos sanos) comparado con un grupo de pacientes con Virus de la Hepatitis C (AUROC=0.97, p<0.0001) con una sensibilidad del 91.6% y una especificidad del 95.6%, así como en el estadio F0 comparado con el F4 (AUROC=0.84, p<0.0001), y en etapas F0-F3 vs F4 (AUROC=0.76, p<0.0001) [30].

### Biomarcadores indirectos (Puntuaciones compuestas)

Varias pruebas de suero que incluyen marcadores directos de remodelación de la matriz extracelular y marcadores directos de daño hepático (pruebas hepáticas, transaminasas, recuento de plaquetas) se han conjugado para elaborar puntuaciones combinadas que responden a diferentes preguntas clínicas como la estadificación de la fibrosis, el diagnóstico de cirrosis, la presencia de hipertensión portal y pronóstico de pacientes con cACLD. Los resultados de estas puntuaciones indirectas son predictores de fibrosis F4 [32].

El FibroTest (FT, patentado por Biopredictive, París, Francia) fue el primer multicomponente que combinó los datos resultantes de diversas pruebas y tiene un rendimiento similar en la predicción de la supervivencia a 5 años de la rigidez hepática mediante elastografía transitoria en una gran cohorte de pacientes con Virus de hepatitis C [33,34].

**Tabla 3** El objetivo de estos puntajes indirectos de fibrosis hepática es estimar el posible estadio de correspondiente con el índice histológico Metavir y la cantidad de fibrosis relacionada con las determinaciones, sin embargo, deben siempre correlacionarse y complementarse con otras medidas no invasivas o invasivas para dar el diagnóstico de cirrosis hepática [35].

### Métodos imagenológicos: Determinan rigidez hepática no invasivo

La elastografía (ET) es la medición de la rigidez o elasticidad de un tejido y utiliza un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonidos. La velocidad de propagación de la onda elástica es proporcional a la rigidez del tejido (cuanto más duro sea el tejido más rápido se propaga la onda). El resultado se expresa en unidades de kilopascal (kPa) [36].

El método comercializado que utiliza la ET para medir la rigidez del hígado se denomina FibroScan (FS). La rigidez o elasticidad hepática, medida con el FS, en sujetos sanos es de aproximadamente 5,5±1,6 kPa [37].

Los valores superiores a 10 kPa sugieren Enfermedad hepática crónica avanzada y los valores superiores a 12.5 kPa tiene una precisión de más del 90% en la detección de cirrosis. Los valores ≥21 kPa son altamente específicos de hipertensión portal clínicamente significativa y se asocian con un mayor riesgo de descompensación clínica de la cirrosis y con un mayor riesgo de hepatocarcinoma. La ET permite evitar la biopsia hepática en el 90% de los pacientes con cirrosis y hasta en el 70% de los pacientes con fibrosis significativa cuando se combina con otros métodos no invasivos [36].

La ET puede estimar el GpVH como medida indirecta de hipertensión portal, es decir, cuando la ET es <20 kPa y un recuento de plaquetas

Tabla 3. Puntajes indirectos de fibrosis.

Índices serológicos de multicomponentes			
Estudio	Prueba serológica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
APRI	AST/Plaquetas	89	75
PGA	Tiempo de protombina, GGT, apolipoproteína A1	91	81
PGAA	Tiempos de protrombina, GGT, apolipoproteína A1, $\alpha$ 2-macroglobulina	66	72
Forns	Edad, plaquetas, GGT, colesterol	94	51
FibroTest	Edad, genero, GGT, bilirrubinas, $\alpha$ 2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina	75	85
HepaScore	Edad, género, bilirrubina, GGT, ácido hialurónico, $\gamma$ 2-macroglobulina	71	84
FIB-4	Plaquetas, ALT, AST, edad	70	74
FibroIndex	Plaquetas, AST, GGT	78	74
FibroMeter	Plaquetas, AST, edad, $\gamma$ 2- macroglobulina, tiempos de protrombina, ácido hialurónico, urea	81	84

>150×10<sup>9</sup>/L puede descartar grandes várices esofágicas en pacientes compensados lo que conduce a una reducción en el número de endoscopias innecesarias para detectar las várices, disminución del uso de betabloqueadores y generar medidas de tamizaje y seguimiento a estos pacientes sin intervenirlos [37].

Por otra parte, la ET también puede predecir la correlación con el riesgo de descompensación, es decir, el riesgo descompensación es nulo (VPN=100%) en pacientes con ET <21 kPa [38].

### FibroScan: CAP (Parámetro de atenuación controlada)

El parámetro de atenuación controlada (CAP), una medida no invasiva obtenida con FibroScan, se ha desarrollado para la evaluación de la esteatosis hepática como medida diagnóstica y pronóstica (58-64). El CAP corresponde a la pérdida de energía en forma de ultrasonidos y que viaja a través del medio, es decir, la intensidad de los ultrasonidos emitidos disminuye exponencialmente con la profundidad a través del hígado. El CAP se mide con la sonda M a 3.5 MHz a una profundidad de entre 25 y 65 mm, es expresado en decibeles por metro (dB/m) y en el mismo volumen de hígado que la ET. La puntuación CAP fluctúa entre los 100 y los 400 dB/m [38].

El CAP puntúa según el grado de esteatosis hepática desde S0 hasta S3, correlacionando los dB/m con el posible porcentaje de grasa a nivel de los hepatocitos en la histología, es decir [39].

1. S0: <5% infiltración grasa en hígado.
2. S1: 5-33% infiltración grasa en hígado.
3. S2: 33-66% infiltración grasa en hígado.
4. S3: <67% infiltración grasa en hígado.

Ahora cuando se correlaciona los resultados del CAP medido por FibroScan con el grado de infiltración grasa en hígado, se realiza en base a los siguientes parámetros:

1. S0: <206.5 dB/m
2. S1: 206.5-232.5 dB/m
3. S2: 232.5-282.5 dB/m
4. S3 >282.5 dB/m [13].

## Conclusión

La esteatohepatitis no alcohólica es una enfermedad de alta prevalencia actualmente debido a la cada vez mas frecuente presencia de síndrome metabólico en nuestra población. La fisiopatogenia aún no está establecida completamente, sin embargo, se ha asociado de forma recurrente con la presencia de obesidad, lipotoxicidad y resistencia a la insulina como fenómenos que finalmente conducen al daño hepático y la fibrosis. El diagnóstico de esta patología tiene como Gold Estándar el uso de la biopsia hepática que permite determinar, a su vez, una probable causa y pronóstico; sin embargo, debido a las limitaciones de este procedimiento se han descrito en la actualidad métodos no invasivos que permiten un diagnóstico certero de esta enfermedad basándonos en parámetros bioquímicos, moleculares y de imagen que permiten una aproximación temprana de la enfermedad y por lo tanto favorecen su abordaje terapéutico.

## Referencias

1. Dufour JF, Scherer R, Balp MM, McKenna SJ, Janssens N, Lopez P, et al. The global epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and associated risk factors-A targeted literature review. *Endocr Metab Sci* 2021;3.
2. Caligiuri A, Gentilini A, Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci* 2016; 17:1575.
3. Melzer OA, Rothkopf MM, Ganjhu L. Nonalcoholic fatty liver disease. *Metab Med Surg* 2014:115-132.
4. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: A prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140:124-131.
5. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:S17-S29.
6. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: New insights and potential new treatments. *Nutrients* 2017; 9:387.
7. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018; 24:908-922.

8. Haas JT, Miao J, Chanda D, Wang Y, Zhao E, Haas ME, et al. Hepatic insulin signaling is required for obesity-dependent expression of SREBP-1c mRNA but not for feeding-dependent expression. *Cell Metab* 2012.
9. Min HK, Kapoor A, Fuchs M, Mirshahi F, Zhou H, Maher J, et al. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab* 2012; 15:665-674.
10. Ioannou GN. The Role of Cholesterol in the Pathogenesis of NASH. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27:84-95.
11. Fuchs M, Sanyal AJ. Lipotoxicity in NASH. *J Hepatology* 2012; 56:291-293.
12. Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: Beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci* 2014; 15:8591-8638.
13. Straub BK, Schirmacher P. Pathology and biopsy assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28:197-202.
14. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16:5286-5296.
15. Kleiner DE. Histopathology, grading and staging of nonalcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2018.
16. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20:15539-15548.
17. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017; 37:85-89.
18. Lackner C, Gogg-kamerer M, Zatloukal K, Stumptner C, Brunt EM, Denk H. Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: the value of keratin immunohistochemistry for diagnosis. *J Hepatol* 2008; 48:821-828.
19. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE, et al. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-clinicopathologic correlations from the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. *Hepatology* 2009; 49:809-820.
20. Velázquez Abente S, Giralá Salomón M. Etiology, stage and complications of liver cirrhosis in a reference hospital in Paraguay. *Rev Virtual la Soc Paraguaya Med Interna* 2018.
21. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20:475-485.
22. Wong VWS, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GLH, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH-current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15:461-478.
23. Eguchi A, Wree A, Feldstein AE. Review Biomarkers of liver cell death. *J Hepatol* 2014; 60:1063-1074.
24. Vuppalanchi R, Jain AK, Deppe R, Yates K, Masuoka HC, Neuschwander-tetri BA, et al. Relationship between changes in serum levels of keratin 18 and changes in liver histology in children and adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:2121-2130.
25. Kwok R, Tse Y, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease-the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:254-269.
26. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Messous D, Munteanu M, Imbert-bismut F, et al. Diagnostic value of biochemical markers ( NashTest ) for the prediction of non alcoholo steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 34.
27. Younossi ZM, Jarrar M, Nugent C, Randhawa M, Afendy M. A Novel Diagnostic Biomarker Panel for Obesity-related Nonalcoholic Steatohepatitis ( NASH ). *Obes Surg* 2008; 18:1430-1437.
28. Walenbergh SMA, Houben T, Rensen SS, Bieghs V, Hendriks T, Gorp PJ Van, et al. Plasma cathepsin D correlates with histological classifications of fatty liver disease in adults and responds to intervention. *Sci Rep* 2016; 6:38278.
29. Cequera A, García de León Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Rev Gastroenterol México* 2014; 79:187-199.
30. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis & portal hypertension: Imaging, non-invasive markers of fibrosis & liver biopsy. *Gastroenterology Rep* 2017; 5(2):79-89.
31. Berzigotti A. Advances and challenges in cirrhosis and portal hypertension. *BMC Med* 2017; 15:200.
32. Kamath PS, Mookerjee RP. Individualized care for portal hypertension: Not quite yet. *J Hepatol* 2015; 63:543-545.
33. Adams LA, George J, Bugianesi E, Rossi E, De Boer WB, van der Poorten D, et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26:1536-1543.
34. Poynard T, Munteanu M, Deckmyn O, Ngo Y, Drane F, Castille JM, et al. Validation of liver fibrosis biomarker (FibroTest) for assessing liver fibrosis progression: Proof of concept and first application in a large population. *J Hepatol* 2012; 57:541-548.
35. Carrión JA. Utilidad del Fibroscan® para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2009.
36. Aller R, Fernández-Rodríguez C, lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41:328-349.
37. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2016; 22:7236-7251.
38. Andrade P, Rodrigues S, Rodrigues-Pinto E, Gaspar R, Lopes J, Lopes S, et al. Diagnostic Accuracy of Controlled Attenuation Parameter for Detecting Hepatic Steatosis in Patients with Chronic Liver Disease. *GE Port J Gastroenterol* 2017; 24:161-168.