

## Hígado graso no alcohólico

Yaremy Hernández Castillo\*

### Resumen

El Hígado graso no alcohólico (HGNA) se define como la infiltración grasa del hígado mayor al 5% de su peso incluyendo un amplio espectro de trastornos hepáticos que van desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis pudiendo progresar a fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular y muerte. Para establecer el diagnóstico deben encontrarse hallazgos histológicos o imagenológicos, excluirse una causa secundaria de esteatosis y existir asociación con el Síndrome metabólico, en donde la Resistencia a la insulina es la piedra angular en su fisiopatología. Su prevalencia va en aumento de la mano con la epidemia de la obesidad a nivel mundial. La biopsia hepática sigue siendo el patrón de oro, sin embargo han surgido marcadores serológicos como índices predictivos de fibrosis así como métodos imagenológicos para lograr de manera no invasiva seleccionar a aquellos pacientes candidatos a biopsia hepática. El tratamiento de elección siguen siendo los cambios en el estilo de vida. La Vitamina E y las Tiazolidinedionas son los únicos que han demostrado evidencia en Ensayos Clínicos Controlados. Otros medicamentos serán discutidos así como drogas promisorias.

**Palabras Clave:** Hígado graso no alcohólico, cirrosis, fibrosis, carcinoma hepatocelular, síndrome metabólico, obesidad.

### Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as fatty infiltration of the liver that is more than 5% of its weight including a wide spectrum of liver disorders ranging from simple steatosis to steatohepatitis, which can progress to fibrosis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma and death. To establish the diagnosis histological or imaging findings to exclude a secondary cause of steatosis and have an association with metabolic syndrome, where insulin resistance is a cornerstone in its pathophysiology. Its prevalence is increasing with the obesity epidemic worldwide. Liver biopsy remains the gold standard; however serological markers have emerged as predictive indices of fibrosis and imaging methods to achieve noninvasively select candidates for liver biopsy. The treatment of choice remains the changes in lifestyle. Vitamin E and thiazolidinediones have shown evidence in Randomized Clinical Trials. Other medicines will be discussed as well as promising drugs. The present review aims to update the current information of this entity in terms of epidemiology, etiology, diagnosis and treatment.

**Key words:** Nonalcoholic fatty liver, cirrhosis, fibrosis, hepatocellular carcinoma, obesity, metabolic syndrome.

---

\* Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas

### **Introducción**

El término enfermedad del hígado graso no alcohólica se refiere a un espectro de trastornos hepáticos, que van desde la esteatosis simple, en la que se encuentra esteatosis macro o microvesicular, a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que se caracteriza por una reacción inflamatoria con lesión de hepatocitos con o sin fibrosis. Esta última puede progresar a cirrosis, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático y muerte. Su prevalencia va en aumento junto con la epidemia de la obesidad a nivel mundial. A pesar que su etiopatogenia no está claramente dilucidada se sabe que la resistencia a la insulina es la piedra angular en su desarrollo. La biopsia hepática sigue siendo el patrón de oro, sin embargo, existen otros métodos serológicos e imagenológicos que permiten evaluar de forma no invasiva a estos pacientes. No existe un tratamiento específico, sin embargo, los cambios en el estilo de vida, las tiazolidinedionas y la vitamina E son los únicos que han demostrado evidencia en Estudios Controlados Aleatorizados. Muchos otros métodos terapéuticos se han utilizado y algunos son prometedores.

Se define como una infiltración grasa del hepatocito, mayor al 5% de su peso, lo cual debe cumplir con las siguientes características:

- Evidencia imagenológica o histológica
- Excluir causa de esteatosis secundaria, ej. consumo significativo de OH (consumo semanal superior a 210 g (21 tragos/sem.) en hombres y a 140 g (14 tragos/sem.) en mujeres en los últimos 2 años<sup>(1,2,3)</sup>, medicamentos esteatogénicos o desórdenes hereditarios y de enfermedades hepáticas crónicas coexistentes
- Existe asociación frecuente con DM, obesidad y dislipidemia<sup>(3)</sup>. Se clasifica en hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), en ésta última, además de la esteatosis, existe inflamación con daño del hepatocito (degeneración fibrótica). No está claro aún si pudiera tratarse de un marcador de enfermedad metabólica, como el Síndrome metabólico (SM)<sup>(4)</sup>.

### **Epidemiología**

El HGNA fue descrito inicialmente en 1980 por Ludwig y col. en la clínica Mayo. Está íntimamente relacionado con la obesidad, la DM y el SM, siendo entonces la patología hepática más frecuente y ascendente con una prevalencia de 27 a 38% en países occidentales, impulsada por la epidemia de la obesidad, la diabetes y el estilo de vida sedentario observándose una correlación con el IMC, raza, etnia y sexo, habiendo mayor riesgo en hispanos, hombres y edad avanzada<sup>(4)</sup>. En pacientes con DM se encuentran valores de prevalencia entre 44 y 70%<sup>(3)</sup>. En obesos mórbidos, candidatos a cirugía bariátrica hay datos de prevalencia de hasta 90%, en hipertrigliceridemia hasta 50% y en niños de 13 a 14%. La EHNA tiene una prevalencia en la población general de 3 a 5% y en obesos mórbidos de 37%<sup>(1)</sup>. Existe un pequeño número de pacientes con HGNA “delgados” con Resistencia a la Insulina (RI) que no presentan los otros componentes del SM (hasta 7% con IMC normal)<sup>(5)</sup>.

### **Historia natural**

La esteatosis simple permanece estable por muchos años y solo en pocos casos puede progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC)<sup>(6,7)</sup>. La incidencia de cirrosis es mayor en los pacientes con EHNA, basado en biopsia de hígado, en comparación con los pacientes con HGNA. En un estudio tipo cohorte de 420 pacientes con HGNA seguidos durante 7,6 años la incidencia de cirrosis fue de 3%<sup>(8,9)</sup>. En un estudio cohorte de 71 pacientes con EHNA seguidos durante 13,7 años, el 10% de los pacientes progresó a enfermedad hepática terminal. El riesgo de DM 2 fue mayor en los pacientes con HGNA y esta condición progresó mas en pacientes con EHNA<sup>(10,11,12)</sup>. La tasa general de mortalidad por enfermedad cardiovascular es más alta en los grupos de pacientes con HGNA que en grupos normales de control; la tasa de mortalidad relacionada con el hígado aumenta en pacientes con EHNA<sup>(1,4,5,6,13)</sup>. Sin embargo, en un estudio tipo cohorte en 11.371 adultos estadounidenses con HGNA no se encontró aumento de la mortalidad por cualquier causa<sup>(14)</sup>. La incidencia acumulada anual de CHC se estimó en 2,6% en pacientes con cirrosis por EHNA, 2 a 3 veces menor que en pacientes con cirrosis inducida por el HCV (4,0 %/año)<sup>(3,6)</sup>. Aunque el mecanismo

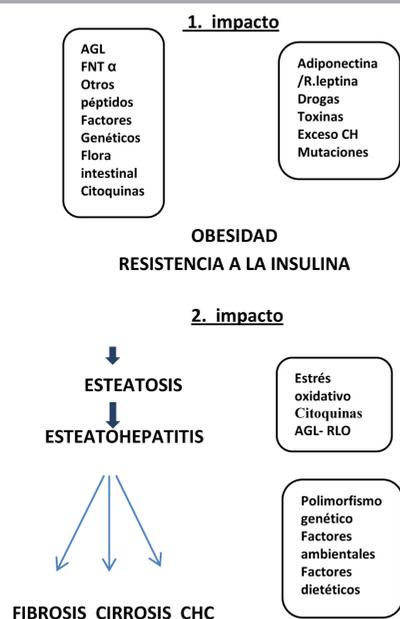
## HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

no está claro, se asume que los factores de riesgo de carcinogénesis incluyen edad avanzada, la DM 2 y obesidad<sup>(15)</sup>. Entre los predictores independientes para la progresión de la fibrosis se encuentran: la edad mayor a 45–50 años, IMC mayor de 28–30 kg/m<sup>2</sup>, el grado de RI, DM, HTA La DM, cifras séricas elevadas de aminotransferasas, mayor edad y presencia de necrosis en la biopsia hepática inicial, alteración de la glicemia en ayunas, y presencia de cirrosis se consideran factores con impacto negativo sobre la supervivencia de la EHNA<sup>(11)</sup>.

### Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico exacto de la enfermedad de HGNA es desconocido. La RI está vinculada a la obesidad y es un elemento central en la patogenia de HGNA. Se explica como la teoría del doble impacto. En el 1er. impacto la RI produce hiperinsulinemia, lo cual a su vez estimula la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres (AGL) al hígado promoviendo la aparición de la esteatosis hepática. El 2do. impacto es consecuencia del estrés oxidativo, la sobrecarga hepática de AGL que genera radicales libres de oxígeno (RLO) induciendo la síntesis de citoquinas proinflamatorias. Esta segunda fase explicaría la evolución a fenómenos necroinflamatorios, fibrosis y cirrosis en individuos genéticamente susceptibles<sup>(4,11,15,16)</sup>. (Figura 1).

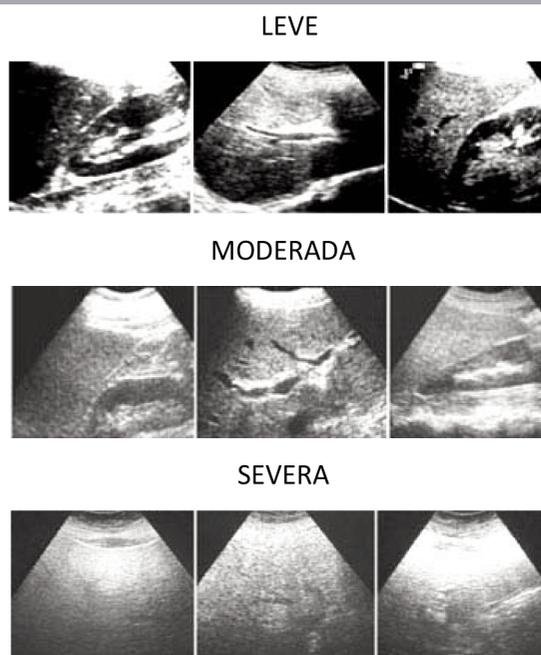
Figura 1. Patogenia<sup>(2)</sup>



### Diagnóstico

Los pacientes con HGNA a menudo son asintomáticos, en ocasiones presentan dolor en hipocondrio derecho, ictericia y prurito. Se debe realizar una historia médica cuidadosa, serología de hepatitis viral y autoinmune, alfa 1-antitripsina, medición de hierro y cobre sérico<sup>(11)</sup>. La elevación de las aminotransferasas es inespecífica<sup>(17,18,19)</sup>. La imagenología no es confiable en determinar la presencia de esteatohepatitis en pacientes con HGNA. El Ultrasonido demuestra un aumento difuso de la ecogenicidad debido a la infiltración grasa del hígado (Fig.3), tiene una sensibilidad (S) del 89% y una especificidad (E) del 93% para detectar esteatosis y una S y E del 77% y 89% respectivamente en detectar fibrosis<sup>(13,15,20,21)</sup>. Su utilidad disminuye si la esteatosis es inferior al 33% del parénquima hepático<sup>(15,22)</sup>. Riley y col. definieron cinco hallazgos ecográficos característicos para HGNA que pueden ser identificados por el clínico: 1. La atenuación rápida de la imagen dentro de 4-5 cm de profundidad porque las estructuras más profundas son difíciles de descifrar; 2. Ecogenicidad difusa con brillo dentro de los primeros 2 a 3 cm de profundidad; 3. Hígado heterogéneo; 4. Espesor de profundidad subcutánea (> 2 cm); y 5. El hígado llena todo el campo sin bordes visibles, obteniendo una S de 80% y E de 99%<sup>(23)</sup>.

Figura 3. Grados de Esteatosis hepática<sup>(22)</sup>



En la Tomografía, la infiltración grasa del hígado produce baja densidad del parénquima, medido por Unidades Hounsfield (UH). En la esteatosis hepática la atenuación grasa es menor que la de los tejidos blandos. También tiene baja sensibilidad y especificidad en el caso de esteatosis hepática leve<sup>(2)</sup>. La resonancia magnética de eco de doble gradiente (DGE-MRI) es más precisa con S y E mayor del 90% cuando la esteatosis es mayor al 5%, sin embargo, la diferencia con el ultrasonido es estadísticamente insignificante cuando la esteatosis fue mayor del 30%<sup>(24)</sup>.

La elastografía por US y la elastografía por RM, son métodos prometedores para el diagnóstico de EHNA y/o FA<sup>(24)</sup>. La elastografía es el principio físico que cuantifica la rigidez-elasticidad de los tejidos. Existen 3 métodos elastográficos, la elastografía hepática transitoria (Fibroscan®), el *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI), (fuerza de impulso de radiación acústica) y la resonancia magnética elastográfica (RME). La elastografía hepática transitoria es el más utilizado y permite estimar de forma no invasiva el grado de tejido fibroso presente en el hígado<sup>(25)</sup>. Con éste se mide la elasticidad hepática de un cilindro de aproximadamente 1 cm de diámetro por 4 cm de longitud, 100 veces mayor que la muestra obtenida por biopsia siendo más representativo de la totalidad del parénquima hepático. Éste método ha sido de gran precisión en la diferenciación de FA de la fibrosis hepática leve, con S que van de 88,9% a 100% y E de 75% a 100% (59%). Su uso está limitado en pacientes con HGNA y obesidad importante. La RM elastográfica aplica una onda mecánica sobre toda la superficie hepática y el volumen evaluado es prácticamente la totalidad del hígado excluyendo el hilio hepático<sup>(24)</sup>. La RM por espectroscopia (RME) mide la fracción de protones de grasa y niveles de triglicéridos (TGc) hepáticos y se puede evaluar cuantitativamente la intensidad de la esteatosis. Es actualmente el método más preciso para diagnosticar la esteatosis hepática<sup>(26)</sup>. La RM, si es realizada y analizado correctamente, tiene una precisión comparable a RME, es más práctico, y puede cubrir la totalidad del hígado<sup>(13,24,27)</sup>.

Los Índices predictivos de fibrosis, se usan para identificar la FA en pacientes con HGNA<sup>(3)</sup>. Entre

ellos se encuentran: NAFLD-Fibrosis score (NFS, Escala de Fibrosis en Hígado graso): mide 6 variables: edad, IMC, trigliceridemia, plaquetas, albúmina y relación AST/ALT. Puede calcularse online en ([//naflscore.com](http://naflscore.com)). El área bajo la curva es de 0,85 para predecir FA. Si es  $<-1.455$  tiene una S de 90% y E de 60% para excluir FA. Si es  $> 0,676$  la S es de 67% y la E de 97% para identificar FA<sup>(28)</sup>. Panel de fibrosis hepática avanzada: (puntuación ELF) se calcula basado en un panel de exámenes que incluyen la determinación de niveles plasmáticos de matriz de recambio proteica<sup>(3)</sup>. Determinación de niveles de citoqueratina 18 (CK-18): es un marcador de apoptosis de hepatocitos, es un nuevo marcador de EHNA en HGNA. En un metanálisis se encontró una S de 78%, E de 87% para EHNA en HGNA<sup>(3)</sup>. AAR: relación entre ALT/AST, si es mayor a 1 tiene un valor predictivo negativo de 89% para excluir FA<sup>(3,25)</sup>.

Biopsia hepática: sigue siendo el patrón de oro. Está indicada para confirmar el diagnóstico de EHNA, para clasificar y estadiar la enfermedad y para descartar otros diagnósticos. Es un método invasivo con complicaciones y variabilidad intra e interobservador. Los componentes histológicos claves de EHNA son esteatosis, “balonización” hepatocelular, e inflamación lobular. La fibrosis no es parte de la definición histológica de EHNA. Sin embargo, el grado de fibrosis sirve para predecir el pronóstico<sup>(11)</sup>. (NASH-CR Network) (1) Esteatosis aislada, (2) Esteatosis más inflamación lobular, (3) anterior más “balonización” de hepatocitos., (4) anterior más cuerpos de Mallory y/o fibrosis. Los Estadios (1) y (2) permanecen estables, mientras que los (3) y (4) presentan potencial de progresión y peor pronóstico<sup>(16)</sup>. La fibrosis se valora en 5 estadios: (0) ausencia, (1) perisinusoidad ó portal, (2) perisinusoidal y portal/periportal, (3) septal o en puentes (4) cirrosis<sup>(11)</sup>.

### Evaluación del paciente con HGNA

Pacientes sin sospecha de HGNA, que tengan imagenología probable, síntomas o signos y bioquímica hepática alterada, deben ser evaluados como sospechosos de HGNA. Pacientes sin sospecha de HGNA, con imagenología probable, sin alteraciones clínicas ni bioquímicas, debe evaluarse la presencia

---

## HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

de factores de riesgo metabólicos y buscar otras causas de esteatosis secundaria<sup>(3)</sup>.

### ¿Cuándo realizar biopsia?

Está indicada en pacientes con HGNA con riesgo elevado de EHNA y FA. La presencia de SM y el índice de fibrosis en HGNA (NFS) pueden utilizarse para identificar pacientes de alto riesgo para progresar a EHNA y/o FA y en pacientes donde no pueden excluirse otras causas de hepatopatía similar o coexistente sin una biopsia hepática. No se recomienda el cribado sistemático de HGNA ni en la población general, ni en pacientes de alto riesgo, en miembros de la familia ni en los niños obesos, por falta de evidencia<sup>(3)</sup>.

### Tratamiento

Los principios básicos del tratamiento de HGNA y EHNA son la terapia de comorbilidades (Dislipidemia, HTA, DM), disminuir la RI, adiposidad visceral y masa grasa, reducir el estrés oxidativo y revertir cambios histológicos. Como los pacientes con HGNA sin EHNA tienen excelente pronóstico desde un punto de hepático, los tratamientos destinados a la mejora de la enfermedad hepática deben ser limitados a aquellos con EHNA<sup>(3,29)</sup>.

### Cambios en el estilo de vida

Ejercicio y pérdida de peso. Una dieta saludable, la pérdida de peso y el ejercicio son medidas terapéuticas de primera línea para reducir la RI en los pacientes con HGNA<sup>(2)</sup>. El grado de la reducción de grasa hepática es proporcional a la intensidad de la intervención del estilo de vida y en general se requirió una pérdida de peso corporal entre aprox. 5 a 10%<sup>(30)</sup>. Una pérdida de peso de 3 a 5% mejora la esteatosis, pero la pérdida de peso hasta de un 10% mejora la necroinflamación y el ejercicio solo mejora la esteatosis<sup>(3)</sup>.

### Tratamiento farmacológico

La pioglitazona puede ser utilizada para tratar de primera línea sólo a los pacientes con EHNA demostrada por biopsia; sin embargo, existe la preocupación sobre su seguridad a largo plazo y la eficacia en pacientes con EHNA<sup>(3)</sup>. Un metanálisis de 49 ECA encontró que las Tiazolidinedionas (TZD) (especialmente la pioglitazona) mejoran la esteato-

sis y la inflamación, la glucosa, los lípidos, y la progresión de la fibrosis, pero se asocia con un aumento de peso de 2 a 5 kg en 66 a 75% de los pacientes y con edema en 4% a 10% de pacientes<sup>(31)</sup>. En un ECA (PIVENS) de 247 adultos con EHNA se encontró que los niveles de AST y ALT mejoran con el uso de vitamina E y pioglitazona sin mejoría en la fibrosis<sup>(32)</sup>. La vitamina E mejora la actividad de la enfermedad histológica cuando se administra durante 2 años, pero aumentó la RI y los valores plasmáticos de triglicéridos<sup>(33)</sup>.

En cuanto a los inhibidores del DPP-4, en un reciente metanálisis que incluyó 4.442 pacientes se encontró que liraglutida disminuyó los niveles de aminotransferasas y que este efecto es dosis dependiente<sup>(34)</sup>.

La metformina mejora la sensibilidad a la insulina y la ALT y AST en la mayoría de los sujetos; sin embargo, no tiene ningún efecto significativo sobre la histología hepática<sup>(35,36)</sup>. No se recomienda como tratamiento específico de la EHNA<sup>(3,34)</sup>, pero puede administrarse tanto en pacientes con HGNA/EHNA y DM tipo 2<sup>(3,34)</sup>.

La vitamina E (alfa-tocoferol) a dosis de 800 UI/día, se recomienda como farmacoterapia de elección en pacientes no diabéticos con EHNA demostrada por biopsia, porque mejora la histología hepática en adultos. No se recomienda para tratar EHNA en pacientes con DM, HGNA sin biopsia hepática, cirrosis por EHNA o cirrosis criptogénica<sup>(3)</sup>. Su papel en la fibrosis hepática es incierto<sup>(37)</sup>. Existe preocupación con el uso a largo plazo de la vitamina E por la probabilidad de un aumento en la mortalidad por cualquier causa<sup>(38)</sup> y el probable aumento de riesgo de Ca. de próstata en hombres sanos (SELECT)<sup>(39)</sup>. Las estatinas, fibratos y ácidos grasos poliinsaturados mejoraron la esteatosis, producen una modesta mejoría en los niveles de AST, pero no ofrecen ventajas sobre los cambios en el estilo de vida<sup>(1)</sup>.

Por otra parte, se evaluó la eficacia y seguridad de los agentes hipolipemiantes para HGNA/EHNA mediante la revisión de estudios en humanos incluyendo estudios piloto y de análisis prospectivos,

preliminares post hoc sobre la base de datos en línea durante el período de 1980 a diciembre de 2012. Los resultados de estos estudios proporcionan evidencia de que estos agentes son seguros y eficaces en los pacientes con estas patologías y que alguno de estos agentes puede inducir una reducción en la extensión de la esteatosis hepática<sup>(40)</sup>. Tres revisiones Cochrane no encontraron pruebas suficientes para apoyar el uso de ácidos biliares (p.ej., ácido ursodesoxicólico en pacientes con HGNA<sup>(31,41,42)</sup>).

Orlistat, inhibidor de la lipasa entérica, es eficaz para lograr la pérdida de peso a corto plazo y se asocia con mejoría en los niveles de AST, ALT e histología hepática en algunos estudios<sup>(43)</sup>.

Una revisión sistemática de dos ECA y cuatro estudios de cohorte prospectivos encontraron que la pentoxifilina redujo los niveles de AST y ALT, aunque el estudio no examinó la morbimortalidad de los pacientes<sup>(44)</sup>. Du y colaboradores realizaron un metanálisis desde 1997 a julio 2013, encontrando cinco ensayos aleatorizados de 147 pacientes con HGNA/EHNA. Los resultados mostraron que, en comparación con placebo, la terapia pentoxifilina resultó en una disminución significativa en el peso corporal, de ALT, AST, glucosa y del FNT- $\alpha$ , redujo el índice de actividad de HGNA, mejoró la inflamación lobular sin mejoras en la fibrosis<sup>(37,45)</sup>.

### **Cirugía Bariátrica**

Chávez-Tapia y col. hicieron una amplia revisión en el Grupo Cochrane de Registros Controlados Hepato-biliar, en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), en la Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE y Science Citation Index ampliado hasta octubre de 2009. La falta de ECA y estudios clínicos cuasialeatorios les impidió evaluar los beneficios y daños de la cirugía bariátrica como un enfoque terapéutico para los pacientes con EHNA<sup>(46)</sup>. En varios estudios se encontró mejoría de las pruebas hepáticas, del grado de esteatosis e incluso del grado de inflamación, pero sólo 6 mostraron alguna mejoría en la fibrosis. Sin embargo, en 4 estudios se demostró un cierto deterioro del grado de fibrosis<sup>(47)</sup>. Las guías norteamericanas no contrain-

dican la cirugía bariátrica en pacientes obesos con HGNA o EHNA sin cirrosis; Sin embargo, el tipo, seguridad y la eficacia de la misma no están garantizados<sup>(3)</sup>.

Los Probióticos, se utilizan como importantes mediadores de las alteraciones metabólicas inducidas por la dieta en pacientes con HGNA al ocasionar cambios en la microbiota intestinal<sup>(37,49,50)</sup>.

La reducción de hierro ha sido sugerida como una terapia potencial debido a que se han encontrado niveles elevados de hierro sérico y aumento de los depósitos de hierro hepático en pacientes con HGNA / EHNA. Incluso la elevación del hierro sérico se asoció con inflamación hepática, la progresión de la fibrosis, y resistencia a la insulina en pacientes con HGNA / EHNA<sup>(37,29)</sup>. Los anticuerpos anti-TNF- $\alpha$  son eficaces contra la necrosis, inflamación y fibrosis en el modelo experimental de EHNA<sup>(23)</sup>. Los Bloqueadores del SRA, especialmente el Valsartan pueden actuar como anti-fibrogénicos encontrándose un efecto potencialmente beneficioso en enfermedad hepática<sup>(37)</sup>. El Receptor Farnesoid X (FXR), es uno de los mediadores de los efectos de los ácidos biliares y es activado por el ácido quenodeoxicólico. El ácido obeticólico (AOC) es un derivado semisintético de AB que se caracteriza por una alta afinidad por FXR, que es 100 veces superior al ligando natural ácido quenodeoxicólico. En estudios preclínicos el uso de AOC ha demostrado estar asociado a un aumento en la sensibilidad a la insulina y una reducción de la inflamación y fibrosis hepática, a su vez modulando el metabolismo lipídico<sup>(37,51,52)</sup>. Los Inhibidores de las caspasas pueden controlar la apoptosis y ser útiles como una terapia anti-fibrótica en EHNA<sup>(37)</sup>. El Aramchol (un ácido biliar) puede reducir significativamente, de forma dosis dependiente, el contenido de grasa en el hígado en pacientes con HGNA, según Safadi y col.<sup>(53)</sup>. El fármaco más estudiado bloqueando el transportador SGLT-2 es etabonato sergliflozin<sup>(37)</sup>. Se esperan los futuros estudios sobre el papel de los inhibidores de SGLT-2 en la enfermedad de hígado graso en animales y seres humanos<sup>(37)</sup>. Un nuevo análogo tiroideo ha sido probado en modelos animales con trastornos de sobrepeso y relacionados, incluyendo

---

## HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

principalmente HGNA, encontrándose una reducción de la esteatosis hepática<sup>(37)</sup>.

### Seguimiento

Debe realizarse seguimiento hematológico y cardiovascular en pacientes con HGNA. Se sugiere monitoreo hepático semestral a anual no invasivo de la fibrosis por medio de ecografía de hígado, aminotransferasas y marcadores de RI<sup>(3)</sup>. La Biopsia hepática no debe repetirse antes de 5 años después de la de base en aquellos pacientes en los que se sospecha progresión de la fibrosis. La vigilancia de las vrices esofagogástricas y de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con EHNA-cirrosis es defendida por la mayoría de las sociedades<sup>(54)</sup>. El HGNA no exacerba la hepatotoxicidad, y no hay una mayor propensión a que aparezcan efectos colaterales de los agentes farmacológicos, incluyendo los inhibidores de la HMG-CoA reductasa<sup>(11)</sup>. La coexistencia de HGNA, obesidad y SM puede exacerbar otras hepatopatías como alcohólica<sup>(11)</sup>. La coexistencia de HGNA con hepatitis C o VIH empeora el pronóstico y disminuye la respuesta al tratamiento. Los pacientes con cirrosis deben ser monitorizados para detectar signos de Hipertensión portal, la progresión de la enfermedad, insuficiencia hepática y CHC<sup>(4)</sup>. En 2012 Baffy y col. en una revisión entre 2004-2011 informaron que por lo menos 116 casos de HCC ocurrieron en HGNA sin cirrosis confirmado histológicamente<sup>(55,56)</sup>. La prevención de la obesidad, la diabetes y la EHNA siguen siendo la mejor estrategia a largo plazo<sup>(11)</sup>. El aumento de riesgo de carcinoma colorrectal y otros tipos de cáncer se ha descrito en pacientes con HGNA<sup>(11,12)</sup>.

### Conclusiones

La RI debe considerarse un indicador importante para detectar HGNA. La ecografía hepática debería ser el procedimiento de elección para la HGNA y las aminotransferasas no son una herramienta útil en la práctica clínica. El cribado de HGNA no se recomienda en la población general. Directrices europeas sugieren el uso combinado de los parámetros clínicos y de laboratorio, los marcadores séricos, (en particular el índice de fibrosis de HGNA: NFS) y métodos de imagen (elastografía transitoria) con el fin de seleccionar y reducir el número de pacientes con HGNA que requieren

Biopsia. La directriz estadounidense destaca además la importancia del SM como fuerte predictor de EHNA<sup>(11)</sup>.

Las modificaciones del estilo de vida son el enfoque de primera línea para tratar a los pacientes con HGNA. Se debe estimular la actividad física y el ejercicio, debido a que estos han demostrado reducir la esteatosis y mejorar los niveles de enzimas hepáticas independientes de la pérdida de peso<sup>(31)</sup>.

Existe una creciente evidencia de un efecto beneficioso de la pioglitazona y la vitamina E en pacientes no diabéticos con EHNA demostrada por biopsia. Sin embargo, la pioglitazona, la vitamina E no están libres de efectos secundarios. La Pioglitazona se asocia con aumento de peso y un mayor riesgo de fracturas, ICC y el cáncer de vejiga. Altas dosis de vitamina E ha sido relacionadas con una mayor mortalidad por cualquier causa y cáncer de próstata<sup>(11)</sup>.

Los tratamientos farmacológicos específicos de factores de riesgo metabólicos (particularmente estatinas en dislipidemia, metformina en diabéticos) no están contraindicados en pacientes con HGNA.

La cirugía bariátrica podría ser una opción válida en obesos mórbidos con HGNA que no responden a los cambios de estilo de vida.

La Detección Oncológica/ vigilancia se debe considerar en el riesgo individual<sup>(11)</sup>.

Los pacientes con enfermedad de HGNA deben ser inmunizados contra la hepatitis A y B y ser animados a limitar el consumo de alcohol para prevenir el desarrollo de enfermedad hepática inducida por el alcohol<sup>(31)</sup>.

Los pacientes con cirrosis deben ser seguidos para detectar signos de Hipertensión portal, la progresión de la enfermedad, insuficiencia hepática y CHC<sup>(57)</sup>.

Estudios adicionales son esenciales para investigar más a fondo si la presencia de HGNA podría ser un factor pronóstico para predecir la incidencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, como la DM tipo 2.

## Referencias

- The Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19:325–348.
- Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* 2010; 42:272–282.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl A.M, Brunt E.M, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012; 55:2005–2023.
- Wilkins T, Tadmor A, Hepburn I, Schade RR. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnosis and management. *American Family Physician.* 2013 Jul 1;88(1):35–42.
- Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: Only a matter of weight gain and weight loss? *Journal of Hepatology,* 2015; 62: 15–17
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, Mc-Cullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-1419.
- Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 129:375–8.
- Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:113- 121.
- Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53:750-755.
- 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
- World Gastroenterology Organisation. Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. Milwaukee, WI: WGO; 2012. Disponible en: [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2013\\_NASH\\_NAFLD\\_SP\\_Final\\_long.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2013_NASH_NAFLD_SP_Final_long.pdf)
- Pusl t, Göke B Alkoholische und Nicht-alkoholische Fettleberhepatitis. [Citado 05 May 2015] Disponible en: <http://www.bayer-internisten.de/abstracts-hepa/AbstractGoek.pdf>
- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44:865-873.
- Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ.* 2011; 343:6891.
- Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2263- 2271.
- Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez-Ridrujo J, García Buey L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013 [citado 5 May 2015]; 105(7). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082013000700006&script=sci\\_arttext&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082013000700006&script=sci_arttext&tlng=es)
- Musso G, Gambino R, Cassader M, v c Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011; 43(8):617–649.
- Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(8):883–889
- Weiß J, Rau M, Geier A: Non-alcoholic fatty liver disease—epidemiology, clinical course, investigation and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 447–52. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0447
- Santos LF, Hernández G, Varón Puerta A, Beltrán Ó, Botero RC, Mejía G. Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica. La nueva pandemia del milenio. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2010;25380-398. [Citado 15 Nov 2015] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337731599010>
- Barisio D' Angelo MG, Mariel Actis A, Outomuro D. Hígado graso no alcohólico: una entidad cada vez más frecuente y de pronóstico incierto. *Rev Gastroenterol Perú,* 2009;29(1):44-50. [Citado 15 nov. 2015] Disponible en [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292009000100007&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292009000100007&lng=es&nrm=iso)
- Csendes G P, Paolinelli G P, Busel M D, Venturelli A V, Rodríguez J. Hígado graso: ultrasonido y correlación anatomopatológica. *Rev. chil. radiol.* 2004; 10(2): 50-52. [citado 01 Nov 2015] Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-93082004000200003&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082004000200003&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082004000200003>.
- Riley TR, Mendoza A, Bruno MA. Bedside ultrasound can predict nonalcoholic fatty liver disease in the hands of clinicians using a prototype image. *Dig Dis Sci.* 2006;51:982–985
- Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2014;20(23):7392-7402.
- Roldan-Valadez E, Favila R, Martínez-López M, Uribe M, Ríos C, Méndez-Sánchez N. In vivo 3T spectroscopic quantification of liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: Correlation with biochemical method and morphometry. *J Hepatol* 2010; 53: 732-737.
- Raptis DA, Fischer MA, Graf R, Nanz D, Weber A, Moritz W et al. MRI: the new reference standard in quantifying hepatic steatosis? *Gut* 2012; 61: 117-127.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45:846-54
- Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol.* 2015 Apr;50(4):364-77.
- Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized Controlled Trial Testing the Effects of Weight Loss on Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Hepatology.* 2010;51(1): 121-129. doi:10.1002/hep.23276.
- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53(2):372–384
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1675-1685
- Musso, G, Cassader, M, Rosina, F, and Gambino, R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia.* 2012; 55: 885–904
- Ozturk ZA, Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology.* 2014;6(4):199-206.

---

## HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

34. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19:537–544.
35. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjørø K et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44:853–860.
36. Federico A, Zulli C, de Sio I, et al. Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2014;20(45):16841-16857. doi:10.3748/wjg.v20.i45.16841.
37. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011; 306(14):1549-56.
38. Miller E R, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma R A, Appel L J, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142(1): 37-46.
39. Nseir W, Mograbi J, Ghali M. Lipid-lowering agents in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: human studies. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1773–1781.
40. Lirussi F, Azzalini L, Orlando S, Orlando R, Angelico F. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (1):CD004996.
41. Orlando R, Azzalini L, Orlando S, Lirussi F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 ; (1):CD005160.
42. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:639-44.
43. Li W, Zheng L, Sheng C, Cheng X, Qing L, Qu S. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2011; 10:49.
44. Du J, Ma Y-Y, Yu C-H, Li Y-M. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2014;20 (2):569-577.
45. Chávez-Tapia NC, Tellez-Ávila FI, Barrientos-Gutiérrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1): CD007340.
46. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current and Potential Future Treatments. *Frontiers in Endocrinology.* 2014;5:164. doi: 10.3389/fendo.2014.00164.
47. Polimeni L, Del Ben M, Baratta F, et al. Oxidative stress: New insights on the association of non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *World Journal of Hepatology.* 2015;7(10):1325-1336.
48. Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, Chan HL. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol.* 2013;12:256-262.
49. Ma Y-Y, Li L, Yu C-H, Shen Z, Chen L-H, Li Y-M. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2013; 19(40):6911-6918.
50. Kattan E, Candia R, Barrera F. Eficacia y seguridad del ácido obeticoólico, agonista del receptor X farnesoide en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática no alcohólica. *Gastroenterol. latinoam* 2014; 25(1): 50-54.
51. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/ or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1): CD005166.
52. Safadi, R, Konikoff, F, Zelber-Sagi, s, Halpern, M, Gilat, T, Oren, R. The Fatty Acid-Bile Acid Conjugate Aramchol Reduces Liver Fat Content in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Clinical Gastroenterology and Hepatology,* 12(12): 2085-2091.
53. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol.* 2013 Oct; 59(4):859-71.
54. Baffy, G, Brunt, E.M., Caldwell, S.H. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol.* 2012;56:1384–1391.
55. Scalera A, Tarantino G. Could metabolic syndrome lead to hepatocarcinoma via non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol.* 2014;20 (28):9217-28.
56. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010; 53:372–384.