

Enfermedad hepática grasa no alcohólica: ¿EN QUÉ VAMOS?

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: CURRENT INSIGHTS

Esteban Pérez Giraldo¹, Mateo Valencia Carrasquilla², Juan Carlos Restrepo³

Correspondencia:

Juan Carlos Restrepo:
jcrestrepo@hptu.org.co

Cómo citar: Pérez Giraldo, Esteban; Valencia Carrasquilla, Mateo; Restrepo, Juan Carlos (2023). Enfermedad hepática grasa no alcohólica: ¿en qué vamos? [*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Insights*]. Anales de la Academia de Medicina de Medellín (An Acad Med Medellín) 19(1):45-54. DOI: <https://doi.org/10.56684/ammd/2023.1.06>.

Resumen

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la principal hepatopatía crónica a nivel mundial, aproximadamente 3 de cada 10 pacientes la padecen y de no tratarse oportunamente podría generar cirrosis y de allí progresar a carcinoma hepatocelular (CHC). La EHGNA se define como una infiltración grasa >5% en el parénquima hepático documentado por biopsia; si además se evidencia inflamación y degeneración lobar, se habla de esteatohepatitis no

alcohólica (EHNA). Los principales factores de riesgo asociados a esta condición son el sobrepeso u obesidad, dietas ricas en carbohidratos refinados y alimentos ultra procesados, diabetes mellitus tipo 2, sedentarismo y el síndrome metabólico.

Lo anterior favorece el aumento del compartimento adiposo visceral, resistencia a la insulina y el aumento desproporcionado de depósitos de ácidos grasos en el hígado. Generalmente se presenta como una entidad asintomática, su diagnóstico se hace teniendo en cuenta los factores

1 Estudiante de Medicina. Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. ORCID 0000-0002-7080-7956.

2 Estudiante de Medicina. Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. ORCID 0000-0002-6569-9620.

3 Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica, MSc, PhD. Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Jefe Sección Gastrohepatología, Coordinador Especialización en Hepatología Clínica, Grupo Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Coordinador Unidad de Hepatología y Programa de Trasplante de Hígado, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

de riesgo, documentación de esteatosis hepática por imagen o biopsia, la exclusión de otras causas de esteatosis hepática y ausencia de hepatopatía crónica preexistente.

Una vez establecido el diagnóstico, se debe estratificar el riesgo de fibrosis/cirrosis, para lo cual actualmente se cuenta con estrategias no invasivas como escalas pronósticas validadas. El tratamiento se basa en un enfoque multidisciplinario que busca la reducción de peso, la actividad física regular y una dieta saludable; no obstante, en ciertos casos seleccionados se deberá iniciar terapia farmacológica con vitamina E. Algunos pacientes requerirán trasplante hepático, especialmente si hay hepatopatía en estado terminal, en caso de no haber recibido el manejo adecuado.

Palabras clave: enfermedad hepática grasa no alcohólica; esteatohepatitis no alcohólica; enfermedad hepática crónica; fibrosis; cirrosis.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease worldwide. It affects approximately 3 out of 10 patients and, if not treated promptly, it could lead to cirrhosis and progress to hepatocellular carcinoma (HCC). NAFLD is defined as >5% fatty infiltration of liver parenchyma documented by biopsy; if there is also evidence of inflammation and lobar degeneration, it is called non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The main risk factors associated with this condition are being overweight or obese, diets rich in refined carbohydrates and ultra-processed foods, type 2 diabetes mellitus, sedentary lifestyle, and metabolic syndrome.

This promotes an increase in the visceral adipose compartment, insulin resistance

and a disproportionate increase in fatty acid deposits in the liver. Patients are generally asymptomatic and are diagnosed taking into account risk factors, documentation of hepatic steatosis by imaging or biopsy, exclusion of other causes of hepatic steatosis and absence of pre-existing chronic liver disease.

Treatment is based on a multidisciplinary approach seeking weight loss, regular physical activity and a healthy diet; however, in certain selected cases, vitamin E should be started. Some patients who have not received adequate treatment will require liver transplantation, especially if there is end-stage liver disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; non-alcoholic steatohepatitis; chronic liver disease; fibrosis; cirrhosis.

Introducción

En los últimos años, la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA, por su sigla en español) se ha establecido como la enfermedad hepática crónica más común a nivel mundial, con una prevalencia cercana al 25 % en la población adulta¹. Esta condición está íntimamente ligada con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidad, dislipidemia y el síndrome metabólico (SMet)².

Debido a su alta prevalencia, la EHGNA es considerada actualmente como una fuente importante de morbimortalidad asociada a hepatopatía, enfermedad hepática en estadio terminal, carcinoma hepatocelular (CHC) y trasplante hepático, con implicaciones económicas importantes para los sistemas de salud³. Es considerada un problema de salud pública a nivel internacional y aún así, es una condición infravalorada como causa relevante de hepatopatía crónica, con inapropiadas o nulas políticas de salud

que busquen impactar su incidencia y prevalencia⁴.

Tema central

Definiciones

La EHGNA se caracteriza por la infiltración de tejido adiposo en los hepatocitos de más del 5% del parénquima hepático, evidenciado en una biopsia o, con menos frecuencia, por medio de espectroscopia de resonancia magnética protónica que informe una fracción grasa por encima de 5.6%⁵. Si en la biopsia hepática se presentan hallazgos sugestivos de inflamación y degeneración lobular, se habla de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), una condición con diferentes estadios que incluye fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC)⁶.

Epidemiología

Estimar la prevalencia mundial de EHGNA es un desafío, debido a la gran variabilidad que existe entre las diferentes regiones geográficas del mundo; sin embargo, la prevalencia mundial estimada es de aproximadamente 30% de la población general, con diferencias según el sexo, la edad y el método diagnóstico utilizado. Las prevalencias más altas se encuentran en Oriente Medio y Suramérica, seguido por Estados Unidos, Asia, Europa y África¹.

Se calcula que hasta el 59% de los pacientes con EHGNA cursan con EHNA¹. En Latinoamérica, hasta el 30.5% de la población general tiene EHGNA y de éstos, hasta el 61% presenta EHNA; por ende, en nuestro medio, se estima una prevalencia de EHNA que oscila entre 6 y 18% de la población general⁷. Se ha observado que a medida que aumenta la edad del individuo, hay mayor incremento en la incidencia⁸, y existe una discusión

constante entre sí es mayor en el género masculino o femenino, con estudios que se contradicen entre sí⁹.

La EHGNA tiene una relación cercana y bidireccional con la obesidad, DM2, SMet y dislipidemia. Se presenta en hasta el 43-64 % de los pacientes con DM2¹⁰ y hasta en el 80% de los pacientes obesos, asociado a estilos de vida poco saludables¹¹.

Recientemente se ha documentado un incremento importante de la incidencia de EHGNA en personas delgadas; es decir, aquellas con un Índice de Masa Corporal (IMC) por debajo de 25 kg/m², quienes suelen presentar obesidad central conjuntamente con otros factores de riesgo. Los pacientes con este fenotipo pueden presentar una historia natural de la enfermedad similar al de sus pares con sobrepeso y obesidad de no ser impactados sus factores de riesgo¹². Se ha calculado que los pacientes delgados son entre el 7-20% de los pacientes con EHGNA, con mayor incidencia en mujeres y, alrededor del 55% cursan con EHNA, cifra no despreciable y, por lo tanto, los configura como una población que no debe ser infravalorada⁸.

Fisiopatología

El desarrollo de la EHGNA ocurre por múltiples factores metabólicos, genéticos y asociados al microbioma que aún no son del todo claros. El mayor desencadenante y perpetuante es la ingesta desproporcionada de calorías, fructosa, carbohidratos refinados y sedentarismo, lo cual se vincula con una expansión en los depósitos adiposos y acumulación de grasa ectópica².

En este ambiente, la infiltración del compartimento adiposo visceral crea un estado proinflamatorio que promueve la resistencia a la insulina, lo cual genera un incremento en el ingreso de ácidos

grasos a los hepatocitos y esto sobrecarga su capacidad metabólica, que se traduce finalmente en una lipólisis inapropiada¹³.

Es importante enfatizar que, más que la masa grasa total, es su distribución en el cuerpo lo que juega un papel importante como predictor de EHNA. Se ha descrito, en varios estudios transversales, una fuerte correlación entre la adiposidad visceral y la prevalencia de EHGNA, así como la extensión de la esteatosis. Los cocientes de posibilidades para el aumento de la inflamación y la fibrosis hepática fueron 2.4 (IC 95%: 1.3-4.2) y 3.5 (IC 95%: 1.7-7.1) respectivamente, por cada 1% de aumento en la grasa visceral¹⁴.

El desequilibrio en el metabolismo lipídico lleva a la formación de lípidos lipotóxicos que contribuyen al estrés celular a través del estrés oxidativo, activación del inflammasoma y apoptosis celular de los hepatocitos, lo cual genera una injuria persistente en el parénquima hepático y la consecuente inflamación, regeneración y fibrogénesis. Esto explica la progresión de la enfermedad por sus diferentes estadios, progresando de EHGNA a EHNA. En este último proceso se ha descrito el papel fundamental que tienen los macrófagos profibrogénicos y proinflamatorios que se asocian a la progresión de la fibrosis hepática a la cirrosis¹³.

Dentro de la fisiopatología de la enfermedad, además de las alteraciones metabólicas descritas, el uso de ciertos fármacos como el tamoxifeno, amiodarona y metotrexato, problemas en el almacenamiento del glucógeno, otras condiciones como la enfermedad de Wilson y la enfermedad celíaca, facilitan su desarrollo¹⁴.

La EHGNA tiene un componente genético importante, aunque aún faltan por caracterizar varios genes; un polimorfismo en el gen PNPLA3 es la variante genética

más asociada con la susceptibilidad a EHGNA¹⁵. Además, también existe asociación con el gen TM6SF2, que juega un papel importante en el curso y la progresión de la enfermedad¹⁶.

Abordaje inicial

Los pacientes con EHGNA frecuentemente son asintomáticos y su identificación es con bastante frecuencia un hallazgo incidental, usualmente en una ecografía abdominal en la que se observa esteatosis hepática indicada por una alteración leve de las transaminasas o con otros fines diagnósticos.

Cuando los pacientes son sintomáticos, usualmente cursan con hallazgos poco específicos, como malestar general o abdominal en el hipocondrio derecho. A la palpación abdominal en algunos pacientes se podría palpar hepatomegalia, pero no es lo común¹⁷.

El diagnóstico de la EHGNA requiere lo siguiente:

- Sospecha por factores de riesgo y anamnesis completa.
- Hallazgo de esteatosis hepática por biopsia o imagen.
- Exclusión de otras causas de esteatosis hepática.
- Ausencia de hepatopatía crónica coexistente.

• Paraclínicos e imagenología

Los pacientes pueden presentar alteraciones leves o moderadas en las transaminasas; no obstante, si se encuentran dentro del rango de normalidad, no descartan el diagnóstico¹⁸; además, hasta el 50% de los pacientes pueden no presentar alteración alguna¹⁹.

Cuando las transaminasas se encuentran elevadas, comúnmente lo están 2-5

veces por encima del límite superior de normalidad con una relación AST a ALT menor a uno, ya que una relación superior a 2 sugiere una hepatopatía alcohólica²⁰.

Cabe aclarar que el grado de elevación de las transaminasas no predice el grado de inflamación o fibrosis hepática ni descarta lesiones histológicas clínicamente significativas.

La fosfatasa alcalina se puede elevar 2-3 veces el límite superior normal. Las bilirrubinas y la albúmina sérica están comúnmente dentro de la normalidad, sin embargo, podrían estar alteradas en aquellos pacientes que hayan desarrollado cirrosis. Otras alteraciones que se documentan en estos pacientes con cirrosis son neutropenia, tiempo de protrombina (TP) prolongado y trombocitopenia¹⁷.

Los estudios imagenológicos juegan un papel indispensable en el diagnóstico de la EHGNA; la ecografía abdominal es la herramienta más usada al ser no invasiva, ser de fácil acceso y por su bajo costo y con una sensibilidad del 60-90% y una especificidad alrededor del 90%; sin embargo, la sensibilidad disminuye notablemente en los pacientes con índice de masa corporal mayor o igual a 30²¹; y en las etapas iniciales de la enfermedad en las que hay un bajo grado de esteatosis hepática. Por lo anterior, se solicita en todo paciente que tenga sospecha de EHGNA por factores de riesgo y/o alteraciones en los paraclínicos y a quien no se le haya hecho una ecografía abdominal recientemente.

La tomografía de abdomen sin contraste y la resonancia magnética son buenas alternativas; sin embargo, por ser costosas, menos accesibles y no ser significativamente superiores a la ecografía, no son la primera opción²².

• **Estratificación no invasiva de la fibrosis**

Dado el costo de la biopsia y el riesgo inherente al procedimiento, su uso se limita al menor número de pacientes posible. En consecuencia, es muy importante la implementación de herramientas no invasivas para identificar el riesgo de EHGNA en pacientes con alto riesgo metabólico, caracterizar a los individuos con peor pronóstico, establecer un seguimiento a la progresión de la enfermedad y pronosticar la respuesta a las intervenciones, lo que podría reducir la necesidad de someterlos a biopsia hepática⁶.

Actualmente, para la estratificación no invasiva de la fibrosis, existen las siguientes herramientas:

- **Medición de biomarcadores:** existen biomarcadores relacionados con el parénquima hepático inflamado o fibrótico; sin embargo, su medición es costosa y poco asequible lo que genera una inadecuada relación costo/beneficio²³. Además, no hay en la actualidad modelos apoyados en biomarcadores que tengan buena sensibilidad y especificidad para diferenciar entre EHGNA y EHNA.

- **Puntaje NFS (Non alcoholic fatty liver disease score):** evalúa seis variables: edad, IMC, hiperglucemia, relación AST/ALT, albúmina y recuento de plaquetas. Permite estimar la probabilidad de fibrosis: menor a <1.5, baja; entre >1.5 y <0.67, intermedia y mayor a >0.67, alta probabilidad. Es un instrumento ampliamente utilizado en la práctica clínica ya que permite descartar la fibrosis avanzada, incluso en pacientes con obesidad mórbida.²⁴

- **Puntaje Fibrosis 4 (Fib-4 score):** emplea los valores de AST, ALT, edad del paciente y recuento de plaquetas. Los pacientes tienen bajo riesgo de fibrosis cuando su índice es menor a 1.3, en menores de 65 años y menor a 2.0, en mayores de 65. Un índice mayor a 3.25 es sugestivo de fibrosis avanzada.

Tanto el NFS y el Fib-4 presentan limitaciones. Cuando son positivos, requieren confirmación con biopsia hepática o con imagenología, y un número considerable de pacientes pueden mostrar resultados indeterminados, de ahí que en estos casos se requiera otro método diagnóstico distinto para determinar el paso a seguir²⁵.

• **Elastografía transitoria o FibroScan**

Estima la rigidez del parénquima hepático utilizando ondas que son medidas por ultrasonido. Determina los diferentes grados de fibrosis, desde mínimo o ausencia de fibrosis hasta fibrosis avanzada y cirrosis. En general, es económica y con resultados confiables, pero en obesos su rendimiento es menor, por lo que los resultados en ellos no son confiables²⁶.

• **Histopatología**

Aunque la biopsia hepática es el método de referencia para el diagnóstico de la EHGNA, en la mayoría de los casos se puede realizar un diagnóstico de trabajo a través de la anamnesis, los paraclínicos, los hallazgos en la ecografía abdominal y la exclusión de causas secundarias; aún así, algunos pacientes pueden presentar un

diagnóstico incierto luego de una evaluación no invasiva.

Además, los exámenes de laboratorio y los estudios por imágenes no discriminan de manera fidedigna los casos de EHGNA de los de EHNA, ni pronostican la gravedad de la enfermedad; la mayor certeza se logra a través de la biopsia hepática²⁷.

Se debe tener en cuenta que la biopsia hepática es un procedimiento invasivo costoso, con alto riesgo de eventos adversos como sangrado, dolor, heterogeneidad en el muestreo y muerte²⁸, de ahí que no a todos los pacientes se les deba realizar. Actualmente no hay consenso sobre quiénes se deben someter a una biopsia; no obstante, se sugiere realizarla en los siguientes casos:

- Pacientes cuyo diagnóstico de EHGNA no es claro después de obtener los resultados de laboratorio e imagenológicos.
- Pacientes que tengan evidencia de cirrosis (basados en hallazgos clínicos o paraclínicos: signos periféricos de hepatopatía crónica, citopenias, esplenomegalia).
- Pacientes en los que se quiera saber si presentan inflamación o fibrosis o que tienen un riesgo aumentado para presentarlas.
- Pacientes cuya ferritina esté 1.5 veces por encima del límite superior de normalidad.
- Pacientes mayores de 45 años con diabetes u obesidad asociada.

Histopatológicamente se habla de EHNA cuando coexisten esteatosis, inflamación lobulillar y degeneración balonzante. Otros hallazgos que podrían estar en la EHNA pero que no son criterios para el diagnóstico son: cuerpos de Mallory-Denk, inflamación

portal, cuerpos apoptóticos, infiltrados de polimorfocelulares, núcleos vacuolados claros, entre otros²⁹.

• **Anamnesis orientada a la exclusión de otras causas de esteatosis hepática**

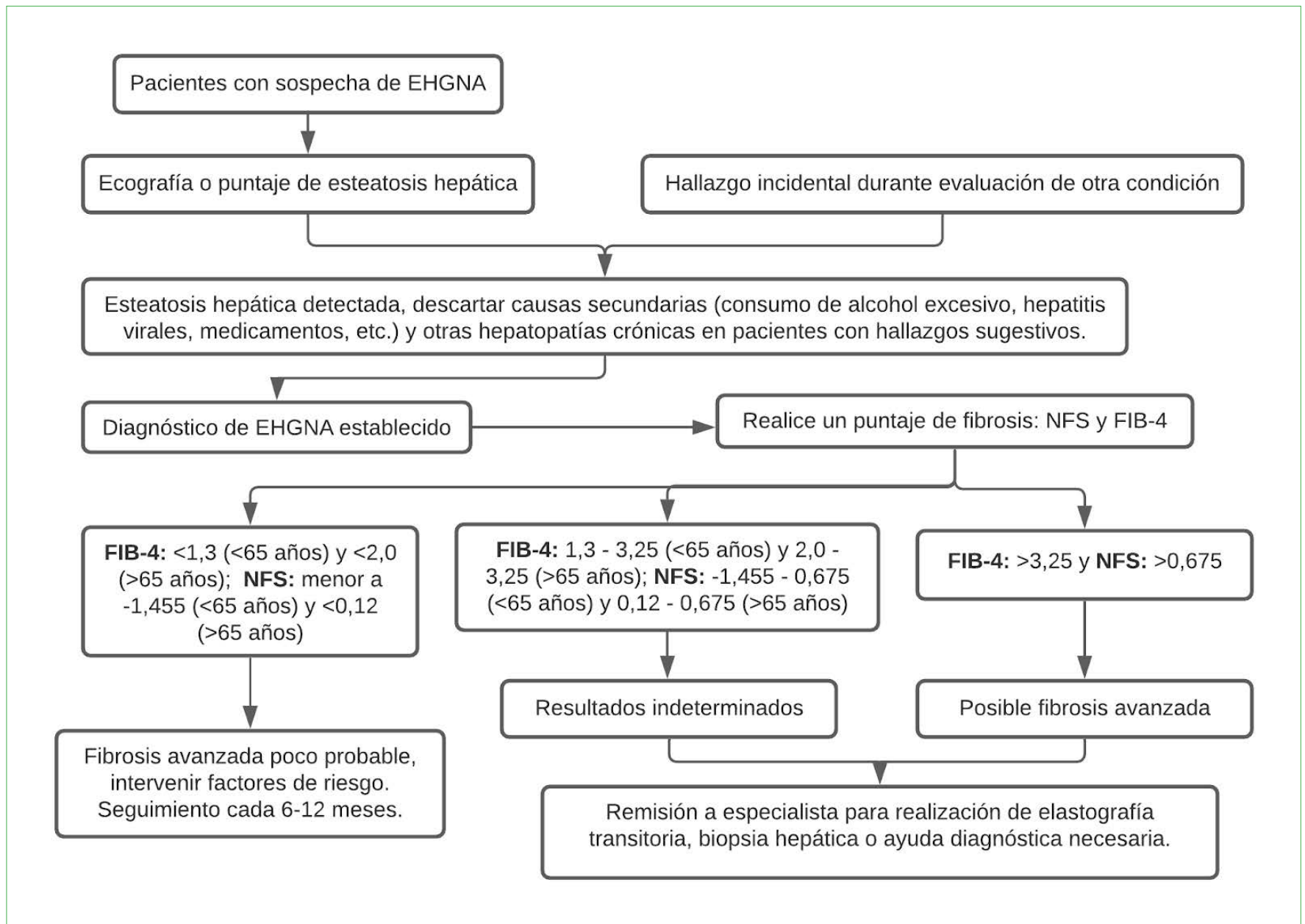
Es primordial indagar exhaustivamente sobre el consumo de alcohol, sospechar la EHGNA requiere descartar posibles causas secundarias y un consumo de riesgo de alcohol, definido como ≥ 30 g diarios en hombres y ≥ 20 g en mujeres, lo cual indicaría una hepatopatía alcohólica que varía según la duración de la exposición, el patrón de consumo, tipo de bebida alcohólica, susceptibilidad individual, entre otros³⁰.

También, se debe preguntar por los antecedentes personales y familiares, enfermedad de Wilson, infecciones previas por virus hepatotropos, medicamentos que consume actualmente y que haya consumido en el pasado, uso de medicamentos naturistas y/o suplementos nutricionales, entre otros. El interrogatorio debe indagar por la actividad física, la dieta, las variaciones en el peso y la evaluación de las condiciones asociadas como obesidad, DM2, dislipidemia y SMet³¹. (Ver Tabla 1)

- **Descartar otras posibles causas de hepatopatía crónica:** se deben valorar y descartar solamente en aquellos pacientes en los que se crea que pueden estar presentes, de acuerdo con lo encontrado al examen físico o en las ayudas diagnósticas. Las más comunes son: hemocromatosis hereditaria, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, trastornos tiroideos, deficiencia de alfa 1 antitripsina, síndrome de Budd-Chiari, entre otros.
- En el algoritmo 1 puede observarse el enfoque del paciente con Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA).

<p>Infecciones: Infección por el virus hepatotropos A, B y primordialmente C, especialmente el genotipo 3.</p>	<p>Otras condiciones asociadas a la EHGNA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Wilson. - Abetalipoproteinemia. - Enfermedad celiaca. - Esteatosis hepática del embarazo. - Errores innatos del metabolismo. - Lipodistrofia.
<p>Medicamentos: Tamoxifeno, ácido valproico, metotrexato, glucocorticoides, antirretrovirales para la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), entre otros.</p>	<p>Consumo excesivo de alcohol.</p>

Tabla 1.
Causas secundarias asociadas de esteatosis hepática a descartar.³¹



Algoritmo 1.
Enfoque del paciente con Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). NFS: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) Fibrosis score. FIB-4: Fibrosis-4 Score. Adaptado de².

Tratamiento

Está orientado a disminuir el desarrollo de cirrosis o carcinoma hepatocelular y la mortalidad asociada. El control metabólico de las comorbilidades asociadas, la pérdida de peso y los cambios en los estilos de vida, son la base del tratamiento de la EHGNA^{22,32}. También se le debe sugerir a todos los pacientes disminuir o suspender completamente la ingesta de alcohol, debido a su relación con el progreso de la enfermedad.

La pérdida de peso es la primera recomendación para la mayoría de los pacientes con sobrepeso y obesidad; una reducción del 7-10 % del peso corporal tiene efectos positivos en la progresión de la enfermedad, en las enzimas hepáticas (ALT/AST) y en la calidad de vida³³.

La disminución de peso se logra a través de un

enfoque multidisciplinario junto con nutrición y dietética, para establecer una dieta hipocalórica centrada en evitar los alimentos procesados y las bebidas con alto contenido de carbohidratos. Además, con una medicina dirigida a la actividad física y el deporte, con miras a establecer un plan de actividad personalizado. El propósito es el de que se mantenga en el tiempo y ayudar a la pérdida de peso, disminuir la resistencia a la insulina, reducir la esteatosis hepática, reducir la mortalidad, favorecer el control glucémico y mejorar la oxidación de los lípidos³⁴.

En los pacientes con EHNA o fibrosis avanzada que no logren perder peso después de 6 meses, a pesar de los cambios en los estilos de vida, se recomienda considerar otras opciones, como la cirugía bariátrica³⁵.

De acuerdo con la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL)⁵, el manejo farmacológico

debería reservarse para el siguiente grupo de pacientes:

- EHNA progresiva que presenta fibrosis significativa (estadio F2 o superior).
- EHNA en etapas iniciales con alto riesgo de progresión de la enfermedad (>50 años, DM2, SMet o con elevación de la ALT).
- EHNA activa con alta actividad necroinflamatoria.

Para estos casos los medicamentos que han sido considerados son:

- **Vitamina E:** es un antioxidante y ha sido estudiado en el manejo de la EHNA. El ensayo PIVENS, cuyo objetivo fue comparar el uso de Vitamina E vs Pioglitazona para el manejo de la EHNA en pacientes no diabéticos, mostró que su uso a una dosis de 800 UI/día, redujo las transaminasas séricas, produjo menor esteatosis, inflamación y balonización a nivel histológico, y resolución de la esteatohepatitis en pacientes con EHNA³⁶. No obstante, su uso a largo plazo está aún en debate, ya que hay resultados contradictorios con respecto a la mortalidad por todas las causas y cáncer de próstata en quienes reciben dosis > 800 IU/día^{37,38}.

Es recomendada por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) y las guías del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Cuidado (NICE), aunque esta última la restringe a los pacientes con NASH con diagnóstico histológico³¹. Por otro lado, las guías de la EASL esperan tener mayor evidencia antes de hacer cualquier recomendación⁵.

- **Pioglitazona:** es un medicamento que aumenta la sensibilidad a la insulina. El manejo con pioglitazona mejora la sensibilidad a la insulina, los niveles de transaminasas, la esteatosis, la balonización e inflamación en pacientes con EHNA y prediabetes o DM2.

En el ensayo PIVENS, mencionado anteriormente, se usó pioglitazona 30 mg/día y se encontró que mejoró la mayoría de las características histológicas, excepto la fibrosis; disminuyó los niveles de ALT y alcanzó una mayor resolución

de la EHNA en comparación con placebo. Los principales efectos adversos fueron el aumento de peso y las fracturas óseas en mujeres³⁶.

Según las recomendaciones de las diferentes asociaciones, la NICE establece que debe ser prescrita únicamente en segundos y terceros niveles de atención luego de una evaluación minuciosa de las características de cada paciente y con un seguimiento estrecho³⁹. La AASLD lo recomienda en pacientes con EHNA confirmada por biopsia³¹. Respecto a la EASL, sugiere que se puede considerar la pioglitazona para el tratamiento de la diabetes en los pacientes con EHNA concomitante⁵.

- **Estatinas:** generalmente se ha contemplado que el uso de estatinas en pacientes con hepatopatía crónica puede ser potencialmente problemático, dado el riesgo de injuria hepática. Sin embargo, su uso en pacientes con EHNA es cada vez mayor, debido a los factores de riesgo cardiovasculares que conlleva. Por lo anterior, una evidencia reciente recalzó su seguridad y eficacia en la reducción de la morbilidad cardiovascular asociada en aquellos pacientes con EHNA, incluidos aquellos con elevación de hasta tres veces el límite superior normal de las transaminasas. Tanto la AASLD, NICE y EASL recomiendan prescribir o continuar el manejo con estatinas en pacientes con EHNA, incluso en aquellos con cirrosis compensadas. La recomendación no aplica en pacientes con cirrosis descompensada o falla hepática aguda⁴⁰.
- **Análogos del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1):** en un estudio clínico aleatorizado de 52 pacientes con EHNA confirmada por biopsia, la administración de liraglutide subcutánea una vez al día durante 48 semanas se asoció con una menor progresión de la fibrosis y una mejor resolución de la EHNA; sin embargo, la NICE y AASLD afirman que no hay suficiente evidencia para apoyar el uso de análogos de GLP-1 para el manejo específico de la enfermedad hepática en pacientes con EHNA^{31,39}.
- **Trasplante hepático:** se recomienda en aquellos pacientes con EHNA que presentan insuficiencia hepática, hepatopatía en estado terminal y/o carcinoma hepatocelular. Estos

pacientes presentan una supervivencia global similar a la de otras indicaciones, aunque presentan una mortalidad cardiovascular mayor⁴¹.

Conclusiones

- La EHGNA tiene importantes repercusiones en el sistema de salud, ya que es un problema de salud pública a nivel mundial. Es una entidad frecuentemente subestimada pero altamente prevalente.
- En la mayoría de los casos es secundaria a comorbilidades metabólicas no controladas y a estilos de vida poco saludables. Por lo anterior, se relaciona estrechamente con otras condiciones médicas de importancia como la DM2, dislipidemia, SMet y obesidad.
- Su diagnóstico es usualmente incidental en la ecografía abdominal indicada por otra condición o por el estudio de alteraciones en las transaminasas en un paciente generalmente asintomático.
- Dentro de su abordaje inicial se debe hacer una anamnesis completa buscando detectar factores de riesgo, hallazgos sugestivos de otras hepatopatías crónicas y descartar causas secundarias de esteatosis hepática, recordando siempre que el consumo excesivo de alcohol es uno de los más importantes.
- Una vez se ha establecido el diagnóstico, se deben

utilizar herramientas no invasivas para estadificar el grado de fibrosis y diferenciar la EHGNA de la EHNA para enfocar el manejo de acuerdo con los hallazgos encontrados.

- La biopsia está indicada solamente en un grupo de pacientes que realmente la necesiten, dado sus efectos adversos.
- Los cambios en el estilo de vida, la reducción de peso y el control de las comorbilidades metabólicas asociadas son la parte más importante del tratamiento. Se debe reservar el manejo farmacológico exclusivamente en los pacientes que se pudieran beneficiar de él. La vitamina E cuenta con una evidencia de mejor calidad; sin embargo, se le deben explicar al paciente los posibles efectos adversos y decidir conjuntamente con él, si se inicia o no.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Agradecimientos al grupo de Gastrohepatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y al Dr. Juan Carlos Restrepo por su acompañamiento en nuestra formación médica. ■

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. DOI: 10.1002/hep.28431
- 2) Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet (London, England)*. 2021 Jun;397(10290):2212-2224. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32511-3.
- 3) Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: the growing impact of NAFLD. *Hepatology* 2020; 72: 1605–16. DOI: 10.1002/hep.31173
- 4) Lazarus JV, Ekstedt M, Marchesini G, et al. A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe. *J Hepatol* 2020; 72: 14–24. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.027
- 5) European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO) (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 64(6), 1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
- 6) Blond E, Disse E, Cuerq C, Drai J, Valette PJ, Laville M, Thivolet C, Simon C, Caussy C. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese people: do they lead to over-referral? *Diabetologia*. 2017 Jul;60(7):1218-1222. Doi: 10.1007/s00125-017-4264-9.

- 7) Mendez-Sanchez, N., Arrese, M., Gadano, A. J., Restrepo, J. C. (2020). The Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) position statement on the redefinition of fatty liver disease. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, S2468-1253(20)30340-X. Advance online publication. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30340-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30340-X)
- 8) Mitra, S., De, A., & Chowdhury, A. (2020). Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Translational gastroenterology and hepatology*, 5, 16. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.09.08>
- 9) Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6:274-283. DOI: 10.4254/wjh.v6.i5.274
- 10) Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019; 71: 793–801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021
- 11) Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to therapeutics. *Metabolism* 2019; 92: 82–97. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.014
- 12) Wei JL, Leung JC, Loong TC, et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. DOI: 10.1038/ajg.2015.235
- 13) Lefere S, Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: crosstalk with metabolism. *JHEP Rep* 2019; 1: 30–43. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.02.004
- 14) Ramai D, Facciorusso A, Vigandt E, Schaf B, Saadedeen W, Chauhan A et al. Progressive Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cells*. 2021;10(12):3401. doi: 10.3390/cells10123401
- 15) Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461–65. DOI: 10.1038/ng.257
- 16) Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, et al. TM-6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014;5:4309. DOI: 10.1038/ncomms5309
- 17) Sheth SG and, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Up To Date*.2019;1–19.
- 18) Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003 Jun;37(6):1286-92. Doi: 10.1053/jhep.2003.50229.
- 19) Wong VW, Wong GL, Tsang SW, et al. Metabolic and histological features of non-alcoholic fatty liver disease patients with different serum alanine aminotransferase levels. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 387–96. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03896.x
- 20) Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999 Apr;94(4):1018-22. Doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01006.x.
- 21) Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, Repetto G. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004 May;14(5):635-7. Doi: 10.1381/096089204323093408.
- 22) Leoni, S., Tovoli, F., Napoli, L., Serio, I., Ferri, S., & Bolondi, L. (2018). Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World journal of gastroenterology*, 24(30), 3361–3373. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3361>
- 23) Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhoury N, et al. Noninvasive tests accurately identify advanced fibrosis due to NASH: baseline data from the STELLAR trials. *Hepatology* 2019; 70: 1521–30. DOI: 10.1002/hep.30842
- 24) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a non-invasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007 Apr;45(4):846-54. Doi: 10.1002/hep.21496.
- 25) Davyduke T, Tandon P, Al-Karaghoul M, Abraldes JG, Ma MM. Impact of implementing a “FIB-4 First” strategy on a pathway for patients with NAFLD referred from primary care. *Hepatol Commun* 2019; 3: 1322–33. DOI: 10.1002/hep4.1411
- 26) Yamaguchi N, Togo S, Nakajima A. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis*. 2008 May;40(5):371-8. Doi: 10.1016/j.dld.2007.10.019. Epub 2007 Dec 20.
- 27) Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta

- ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, Zein CO, Brunt EM, Kleiner DE, McCullough AJ, Sanyal AJ, Diehl AM, Lavine JE, Chalasani N, Kowdley KV; NASH Clinical Research Network. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):913-24. Doi: 10.1002/hep.23784.
- 28) Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T., LIDO Study Group. Sampling variability of liver biopsy in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1898-906. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.084
- 29) Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012;32:3–13. DOI: 10.1055/s-0032-1306421
- 30) 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.008
- 31) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):328-357. Doi: 10.1002/hep.29367.
- 32) Alkhoury N, Poordad F, Lawitz E. Management of nonalcoholic fatty liver disease: Lessons learned from type 2 diabetes. *Hepatol Commun*. 2018 Jul;2(7):778-785. Doi: 10.1002/hep4.1195
- 33) Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):121-9. Doi: 10.1002/hep.23276.
- 34) Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol*. 2012 Jan;56(1):255-66. Doi: 10.1016/j.jhep.2011.06.010.
- 35) Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, Raverdy V, Leteurtre E, Dharancy S, Louvet A, Romon M, Duhamel A, Pattou F, Mathurin P. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):379-88; quiz e15-6. Doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.014.
- 36) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1675-85. Doi: 10.1056/NEJMoa0907929.
- 37) Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005 Jan 4;142(1):37-46. Doi: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110.
- 38) Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci*. 2011 Jul;4(2):158-70. Doi: 10.2174/1874609811104020158.
- 39) National Institute for Health and Care Excellence (UK) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng49>. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.04.005>
- 40) Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun;129(25 Suppl 2):S1-45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- 41) Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249–1253. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.061