



La enfermedad por hígado graso no alcohólico y el trabajo del internista

Héctor Miguel Delgado-Cortés,* Francisco Isaí García-Juárez,* Ignacio García-Juárez**

RESUMEN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico es el reflejo de una enfermedad sistémica y actualmente es reconocida como el componente hepático del síndrome metabólico. La prevalencia en nuestro medio no está bien definida, pero se ha reportado una prevalencia mundial de 25.24% y en aumento paralelo a la epidemia de obesidad. Esta entidad incluye la esteatohepatitis no alcohólica, una forma progresiva de la enfermedad, la cual está asociada a cirrosis y complicaciones cardiovasculares. El cuadro clínico es inespecífico, normalmente los pacientes son diagnosticados en un estudio de imagen indicado por otro motivo o referidos por presencia de alteraciones en transaminasas. La resistencia a la insulina desempeña un papel central en la fisiopatología y se han descrito mecanismos añadidos como componentes genéticos, la raza (hispanoamericanos), la dieta, el estrés oxidativo y la disbiosis intestinal. Existen métodos no invasivos como escalas y métodos de imagen para estimar la esteatosis y el grado de fibrosis hepática, aunque el diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica sigue siendo mediante biopsia hepática. Las opciones terapéuticas en la actualidad son limitadas, las modificaciones al estilo de vida con dieta y ejercicio continúan siendo el pilar del tratamiento. Fármacos como la pioglitazona y la vitamina E tienen poca efectividad, pero nuevos fármacos continúan en desarrollo. El médico internista debe estar familiarizado con la enfermedad, establecer el riesgo de complicaciones locales (fibrosis, cirrosis, hepatocarcinoma) o sistémicas (cardiovasculares), establecer un plan de tratamiento integral y en caso necesario referir en forma temprana al gastroenterólogo.

Palabras clave: Hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico, medicina interna, estilo de vida, fibrosis, enfermedades cardiovasculares, pronóstico.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease is the reflection of a systemic disease and is currently recognized as the hepatic component of the metabolic syndrome. The prevalence in our environment is not well defined, but a worldwide prevalence of 25.24% has been reported and it has increased in parallel to the obesity epidemic. This entity includes non-alcoholic steatohepatitis, a progressive form of the disease which is associated with cirrhosis and cardiovascular complications. The clinical picture is nonspecific, usually patients are diagnosed in an imaging study indicated for another reason, or referred for the presence of alterations in transaminases. Insulin resistance plays a central role in the pathophysiology and additional mechanisms have been described such as genetic components, race, diet, oxidative stress and intestinal dysbiosis. There are non-invasive methods such as scales and imaging methods to estimate steatosis and liver fibrosis, although the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis continues to be through liver biopsy. Therapeutic options are currently limited, lifestyle modifications with diet and exercise continue to be the mainstay of treatment. Drugs such as pioglitazone and vitamin E have little effectiveness, although new drugs continue to develop. The internist must be familiar with the disease, establish the risk of local complications (fibrosis, cirrhosis, hepatocarcinoma) or systemic (cardiovascular) complications, establish a comprehensive treatment plan and, if necessary, make an early referral to the gastroenterologist.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, internal medicine, life style, fibrosis, cardiovascular diseases, prognosis.

INTRODUCCIÓN

* Departamento de Medicina Interna, Hospital Juárez de México.

** Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Ciudad de México, México.

Recibido: 01/02/2018. Aceptado para publicación: 15/03/2018.

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) incluye un espectro patológico amplio, desde el depósito indolente de grasa hepática asociado a un curso clínico benigno hasta una forma inflamatoria progresiva con com-



plicaciones cardiovasculares, metabólicas y hepáticas con el riesgo de desarrollar cirrosis y con el tiempo carcinoma hepatocelular.^{1,2} La EHGNA es considerada como el reflejo de una enfermedad sistémica.³ La EHGNA es una enfermedad que incluye dos condiciones patológicas relacionadas con diferente pronóstico: el hígado graso no alcohólico (HGNA) y su subgrupo; la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), esta última es definida histológicamente y engloba un amplio espectro de severidad de la enfermedad.⁴

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es actualmente reconocido como el componente hepático del síndrome metabólico.¹ El HGNA se define como la presencia de esteatosis hepática en al menos 5% de los hepatocitos en ausencia de otras enfermedades hepáticas como hepatitis viral, uso de medicamentos que inducen esteatosis como tamoxifeno o amiodarona y otras enfermedades hepáticas tales como la hepatitis autoinmune, hemocromatosis, enfermedad de Wilson o consumo significativo de alcohol.^{5,6} Para realizar este diagnóstico, según las guías de la European Association for the Study of the Liver, la European Association for the Study of Diabetes y la European Association for the Study of Obesity, la ingesta diaria de alcohol no debe exceder de 20 g en mujeres y 30 g en hombres.⁴

La EHNA puede evolucionar a cirrosis³ y es actualmente la segunda indicación de trasplante hepático en Estados Unidos y en menores de 50 años es la primera.⁶ Además es reconocida como una de las principales causas de la llamada «cirrosis criptogénica».³ Por este motivo, el médico internista debe estar familiarizado con la evolución de la enfermedad, conocer las opciones diagnósticas y terapéuticas disponibles en la actualidad y los avances en los tratamientos.

EPIDEMIOLOGÍA

En nuestro medio es difícil saber la verdadera prevalencia de la enfermedad debido a la heterogeneidad de

los estudios disponibles. En México se ha reportado una prevalencia de 17.1% en población general asintomática;⁷ sin embargo, en un metaanálisis realizado en 2016⁶ se observó una prevalencia mundial de 25.24% con los índices más altos en Oriente Medio y Sudamérica, además de evidenciar un incremento en la prevalencia conforme a la edad. La prevalencia global de EHNA en pacientes con HGNA se ha reportado hasta en 59.1%. En el cuadro 1 se describen algunas de las principales comorbilidades asociadas y su prevalencia en pacientes con HGNA y EHNA.⁶

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los individuos se encuentran asintomáticos o tienen síntomas inespecíficos como fatiga. Casi siempre son diagnosticados en forma incidental en un estudio de imagen indicado por otro motivo. A la exploración física no existen datos específicos, pero la obesidad y la hepatomegalia son comunes.⁸ La Acantosis nigricans se asocia a la resistencia a la insulina y la presencia de la «joroba dorsocervical» está asociada a la presencia de EHGNA.⁹ En caso de que se desarrolle cirrosis hepática, los hallazgos a la exploración física serán los correspondientes a esta entidad.⁸

Clínicamente, los pacientes con HGNA tienden a ser obesos, con resistencia a la insulina o diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertrigliceridemia e hipertensión, que son todos factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y que pueden estar presentes al momento del diagnóstico.¹ Más de 90% de los pacientes con obesidad mórbida que son llevados a cirugía bariátrica padecen HGNA.¹⁰

FISIOPATOLOGÍA

La resistencia a la insulina desempeña un papel clave en el desarrollo del hígado graso, ésta es un sello distintivo del síndrome metabólico y resulta de una compleja

Cuadro 1. Prevalencia de las principales comorbilidades asociadas a hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica.

Comorbilidad	Pacientes con HGNA	Pacientes con EHNA
Obesidad	51.34% (IC 95% 41.38-61.20)	81.83% (IC 95% 55.16-94.28)
Diabetes mellitus	22.51% (IC 95% 17.92-27.89)	43.63% (IC 95% 30.28-57.97)
Hiperlipidemia/dislipidemia	69.16% (IC 95% 49.91-83.46)	72.13% (IC 95% 54.59-84.78)
Hipertrigliceridemia	40.74% (IC 95% 30.80-51.50)	83.33% (IC 95% 36.87-97.72)
Hipertensión	39.34% (IC 95% 33.15-45.88)	67.97% (IC 95% 56.31-77.74)
Síndrome metabólico	42.54% (IC 95% 30.06-56.05)	70.65% (IC 95% 54.64-82.79)

HGNA = Hígado graso no alcohólico.

EHNA = Esteatohepatitis no alcohólica.

interacción entre mediadores inflamatorios circulantes, órganos y tejidos, antecedentes genéticos y algunos factores condicionantes como el estilo de vida (dieta y actividad física).^{3,11} Una dieta con alto contenido calórico, con exceso de grasas saturadas, carbohidratos refinados o alta en fructosa se ha asociado a obesidad y más recientemente a HGNA; incluso se han descrito numerosos modificadores genéticos de la enfermedad, siendo el mejor caracterizado el PNPLA3 y la raza, principalmente hispanoamericanos.⁴

Los ácidos grasos libres representan la principal fuente de grasa hepática en los pacientes con HGNA, provienen sobre todo de la lipólisis del tejido adiposo. Durante el ayuno representan la principal fuente de energía para los tejidos con excepción del cerebro y sus niveles disminuyen después de la ingesta de alimentos debido a la acción «anti-lipólisis» de la insulina; por lo tanto, en presencia de resistencia a la insulina los niveles de ácidos grasos libres permanecen altos.^{11,12} Los ácidos grasos libres son absorbidos en varios órganos y si no se oxidan, se acumulan en depósitos intracitoplasmáticos donde algunos lípidos como el diacilglicerol promueven la lipotoxicidad celular y la disfunción mitocondrial. Las altas concentraciones de ácidos grasos libres también promueven más resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado.¹¹ Los ácidos grasos saturados inducen estrés del retículo endoplásmico y causan disfunción celular y apoptosis.³

La adiponectina es una citocina producida principalmente por los adipocitos. Ésta tiene un mecanismo

protector al regular el metabolismo de los lípidos y la glucosa, asimismo inhibe el efecto inflamatorio del NF-κβ y TNF-α producido por los macrófagos. Se dice que su producción es inversamente proporcional a la resistencia a la insulina, siendo baja en pacientes obesos y con resistencia a la insulina establecida.¹² La leptina es una citocina secretada por el tejido adiposo con un importante papel en la regulación del peso corporal. En humanos se ha asociado a la cantidad de tejido adiposo subcutáneo y visceral. Altos niveles de leptina se asocian a una secreción reducida de insulina, al incremento en la gluconeogénesis y al consumo reducido de glucosa que finalmente causa hiperglucemia y resistencia a la insulina. También niveles altos de leptina se han asociado a EHNA.¹¹

Se ha descrito que la disbiosis intestinal puede contribuir a la liberación de endotoxinas y a la circulación portal, las cuales a su encuentro con el sistema inmuno-lógico del hígado promueven y perpetúan inflamación con el posterior desarrollo de EHNA.¹³ La suma de los mecanismos con disfunción mitocondrial y estrés oxidativo causan la muerte de los hepatocitos, la posterior activación de las células estrelladas y el depósito de colágeno con el desarrollo de fibrosis y con el tiempo cirrosis hepática. El estímulo inflamatorio mantenido puede eventualmente causar cáncer hepatocelular, incluso sin la presencia de cirrosis.² La figura 1 resume la fisiopatología básica de la EHNA.

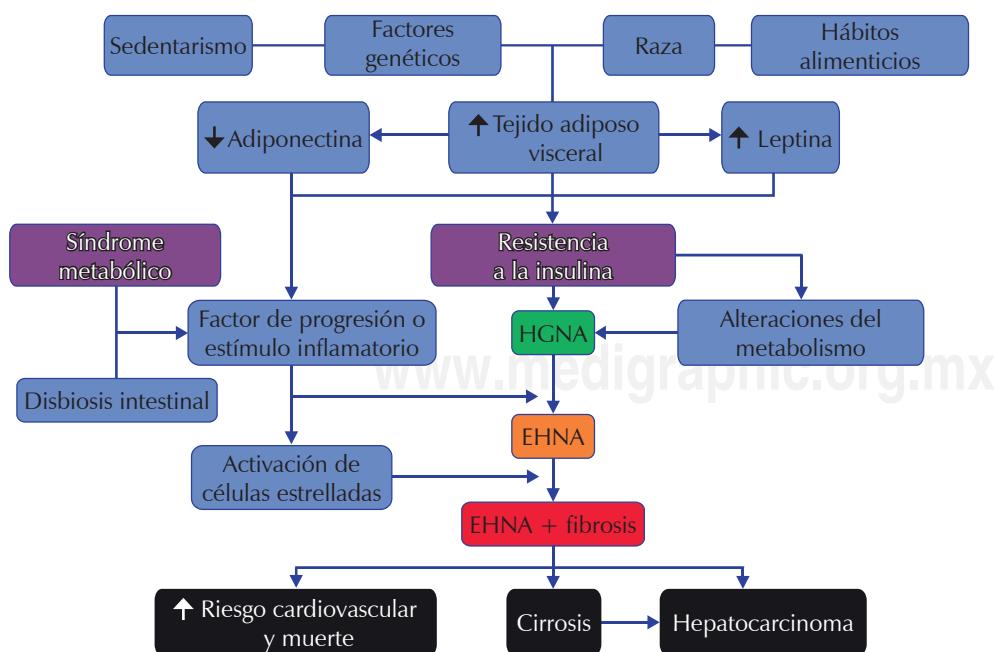


Figura 1.

Fisiopatología básica de la enfermedad por hígado graso no alcohólico.



DIAGNÓSTICO

Aunque la elevación en enzimas hepáticas como la alanino-aminotransferasa (ALT) se ha asociado a la resistencia a la insulina en tejido adiposo y el contenido de triglicéridos a nivel hepático, no hay una buena relación con la inflamación y fibrosis, de hecho, de 30 a 60% de los pacientes con EHNA confirmada mediante biopsia presentan niveles normales de ALT. De este modo la ALT aislada es un mal indicador para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes.¹⁴

Para el diagnóstico de la esteatosis en general se recomienda el ultrasonido, ya que es más barato y de fácil acceso; sin embargo, su rendimiento diagnóstico disminuye cuando hay menos de 20% de esteatosis o en individuos con un índice de masa corporal (IMC) superior a 40 kg/m²SC.⁴ La resonancia magnética tiene una exactitud de casi 100% para identificar esteatosis de más de 5.56%,¹⁵ aunque su uso está limitado debido a su alto costo y a que no se encuentra disponible en muchos centros de atención médica.

Cuando las pruebas de imagen no se encuentran disponibles, pueden utilizarse escalas y biomarcadores, dentro de los cuales el *fatty liver index* (FLI), el *SteatoTest*[®] y el *NAFLD liver fat score* (*NAFLD-LFS*) tienen validez en la población general. Éstos nos ayudan a predecir la presencia de esteatosis; sin embargo, no nos permiten determinar su severidad.¹⁶

El diagnóstico de la EHNA es necesariamente por biopsia hepática, la cual debe mostrar esteatosis, degeneración balonoide de los hepatocitos e inflamación.⁴ La biopsia además provee información adicional como la presencia de fibrosis y puede ser de utilidad en el seguimiento de los pacientes para valorar la respuesta al tratamiento; no obstante, ésta es invasiva y puede tener complicaciones serias, por lo que está reservada cuando existe duda diagnóstica o hay una elevación de las transaminasas mayor de 1.5 veces el nivel normal por más de seis meses.⁸ Se han propuesto nuevos marcadores bioquímicos como la citoqueratina 18, pero su uso aún no está validado en la población general.^{4,17}

Para el diagnóstico de EHNA, los marcadores bioquímicos, las escalas como el *NAFLD fibrosis score* (*NFS*) y el *fibrosis 4 calculator* (*FIB-4*) han sido validados con resultados consistentes en diferentes poblaciones, estas escalas son más útiles para distinguir fibrosis avanzada, por lo tanto, se recomienda su uso de primera línea para descartar una enfermedad más severa.^{4,18} Dentro de las técnicas de imagen, la elastografía tiene más utilidad en el diagnóstico de fibrosis. Una de las limitaciones técnicas en estos métodos es la presencia de un índice de masa corporal alto con una pared torácica más gruesa, lo cual

se observa con frecuencia en este tipo de pacientes. Se ha demostrado que la combinación de estos métodos de valoración incrementa el rendimiento diagnóstico que posee cada uno por separado y puede disminuir hasta en 50-60% la cantidad de biopsias hepáticas necesarias.¹⁹

TRATAMIENTO

La dieta, el ejercicio y la pérdida de peso constituyen la base terapéutica del hígado graso, por lo que se debe dejar claro que con estas medidas el paciente puede enlentecer o detener el avance, incluso presentar regresión de la hepatopatía.

Cambios en el estilo de vida

En múltiples estudios²⁰⁻²² se ha logrado demostrar que modificar los estilos de vida con dieta y ejercicio puede reducir la inflamación y mejorar la esteatosis hepática determinada mediante biopsia hepática o seguimiento con ultrasonido y resonancia magnética.

En un estudio realizado por Tendler et al.²³ en el que se buscaba el efecto de una dieta muy baja en carbohidratos en pacientes con HGNA, obesos, con un IMC mayor de 30 kg/m²SC, pero no mayor de 40 kg/m²SC y seguimiento a seis meses se observó una mejoría histológica de la esteatosis, inflamación y fibrosis al momento de la biopsia con diferencia significativa. Igualmente se apreció una mejoría en la resistencia a la insulina.

En el ensayo clínico realizado por Ryan MC et al.²⁴ se comparó el efecto de la dieta mediterránea contra una dieta baja en grasa, pero alta en carbohidratos. La población estudiada fueron pacientes no diabéticos con evidencia de hígado graso por métodos estándar de diagnóstico (ultrasonido y biopsia). No se observó una diferencia en la pérdida de peso respecto a los dos tipos de dieta, pero sí se detectó disminución de la resistencia a la insulina y reducción de la esteatosis hepática a favor de la dieta mediterránea.

Actualmente es aceptable establecer una dieta compuesta entre 45 y 65% de carbohidratos, la fuente de éstos debe ser principalmente de granos integrales y alimentos con bajo índice glucémico, evitando carbohidratos simples y bebidas con fructosa. El contenido de lípidos en la dieta debe ser de 30 a 35% con preferencia de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, asimismo deben evitarse los ácidos grasos trans y saturados. En cuanto a las proteínas, éstas deben representar de 15 a 20% del total de calorías diarias, disminuyendo la ingesta de carne roja, en particular la carne procesada y aumentando el consumo de aves, pescado, productos y proteínas de origen



vegetal (frijoles y leguminosas). Esto último reduce los factores de riesgo cardiovascular y mejora la sensibilidad a la insulina.²⁵

Otro punto importante es el ejercicio en el estilo de vida. Actualmente la pérdida de peso se recomienda dentro del manejo no farmacológico.^{4,5} Promrat K et al.²⁶ analizaron los efectos de los cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio) en pacientes con esteatosis hepática. El objetivo era la reducción de 7 a 10% del peso corporal, dividiendo los pacientes en dos grupos, asimismo se analizaron los cambios histológicos a las 48 semanas de la intervención. El grupo que recibió intervención intensiva en el estilo de vida tuvo pérdida de peso de 9.3% comparado con 0.2% en el grupo control, con mejoría en la escala NAS (*NASH Histological Activity Score*) de al menos tres puntos a favor del primer grupo. Se observa mejoría a partir de la pérdida de peso de 7% no sólo en la esteatosis, sino en la inflamación y en la escala NAS.²⁶ Además del efecto relacionado con la pérdida de peso, otros estudios han demostrado un efecto benéfico al realizar ejercicio durante al menos 150 minutos por semana, independientemente de la intensidad del mismo y la pérdida de peso.^{27,28}

Tratamiento farmacológico

En el estudio PIVENS²⁹ publicado en 2010 se aleatorizaron 247 pacientes con EHNA sin presencia de diabetes a tres grupos. El primero recibió pioglitazona 30 mg diarios (80 pacientes), el segundo vitamina E 800 UI diarias (84 pacientes) y el tercero placebo (83 pacientes) por 96 semanas. Se observó que la terapia con vitamina E comparada con placebo mostró mejoría de la esteatohepatitis 43% versus 19% con diferencia estadísticamente significativa. La pioglitazona también mostró mejoría histológica, aun cuando no cumplió con el objetivo primario del estudio. Se detectó además una disminución de los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) en ambos grupos de estudio; sin embargo, no hubo mejoría del grado de fibrosis con vitamina E o pioglitazona. Es importante mencionar que el uso de pioglitazona se asoció a aumento de peso. Actualmente las principales guías de manejo consideran el uso de estos fármacos sólo en pacientes con EHNA o HGNA con alto riesgo de progresión y no en pacientes con esteatosis simple. Se desconoce la duración óptima del tratamiento, aunque en pacientes que presentaban elevación de ALT al inicio de tratamiento sin disminución de la misma después de seis meses de tratamiento deben suspender el fármaco.^{4,5}

El ácido obeticólico es un derivado de los ácidos biliares y se trata de un activador potente del receptor

Farnesoid X que reduce la grasa hepática y fibrosis en animales con hígado graso. El estudio FLINT publicado en 2015³⁰ es un estudio multicéntrico controlado con placebo, cuya eficacia se evalúa en pacientes con hígado graso a dosis de 25 mg/día vía oral por 72 semanas, observando que los pacientes que recibían ácido obeticólico mostraban mejoría en la biopsia hepática a la semana 72 (45%) en comparación con placebo (21%) con diferencia significativa entre los dos grupos. Si bien se observó mejoría con el uso de ácido obeticólico, es necesario realizar más estudios y corroborar este efecto.

Los análogos de GLP1 (*Glucagon-like peptide-1*) han evidenciado reducción de la esteatosis hepática y de la concentración de enzimas hepáticas con disminución de la resistencia a la insulina en modelos murinos con hígado graso. El estudio LEAN³¹ fue multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en el cual se aplicó liraglutida 1.8 mg/día vía subcutánea en pacientes con sobrepeso y que además presentaran hígado graso. Se observó mejoría a las 48 semanas de seguimiento de la esteatosis, sin mostrar empeoramiento del grado de fibrosis basal en pacientes del grupo que recibieron liraglutida. El inconveniente fue que el uso de este fármaco se asoció a mayores efectos adversos gastrointestinales como diarrea, constipación y pérdida del apetito.

La manipulación de la microbiota a través de los probióticos, prebióticos y antibióticos ha generado buenos resultados para el tratamiento de la obesidad, diabetes y EHNA, aunque no hay muchos estudios en seres humanos.³² La modulación de la microbiota con el uso de probióticos en roedores con hígado graso ha mostrado mejoría en la inflamación intestinal y en la barrera epitelial.³³

El uso de VSL#3 como manipulación de la flora intestinal puede servir como terapia adyuvante en el tratamiento de algunas enfermedades crónicas del hígado, pero requiere estudios más amplios para valorar el efecto real en el hígado graso.³⁴

En un estudio publicado en 2013³⁵ se aleatorizaron 64 pacientes con diagnóstico de HGNA. El primer grupo recibió probióticos (proteína dos tabletas al día), más metformina 500 mg cada 12 horas y el segundo grupo sólo metformina misma dosis más placebo, se le dio seguimiento a seis meses, se observó que el primer grupo evidenciaba una reducción de ALT y AST y de la esteatosis hepática significativa, en comparación con el grupo que recibió metformina más placebo.

La metformina mejora la resistencia a la insulina por disminución de la producción de glucosa hepática con incremento de la captación de la glucosa por el musculoesquelético, además reduce la expresión hepática de



TNF- α como mediador de la resistencia de la insulina y necroinflamación.³² Previamente se consideró que, por su mecanismo de acción, este fármaco podía tener un papel importante en el tratamiento de los pacientes con HGNA; sin embargo, el uso de metformina no tiene un efecto significativo en la mejoría histológica en pacientes con esteatosis hepática y no se recomienda como tratamiento específico.^{4,5,36}

Se debe valorar el riesgo cardiovascular individual en estos pacientes, ya que probablemente se beneficien del uso de estatinas de alta potencia. En el estudio GRACE, el uso de estatinas en pacientes con alteración de las enzimas hepáticas (pero menos de tres veces sobre el límite normal) se asocia a una reducción del riesgo cardiovascular, además de mejoría de pruebas de funcionamiento hepático.³⁷ Estos fármacos son seguros y no evidencian hepatotoxicidad; sin embargo, existen pocos ensayos diseñados para valorar su utilidad en este contexto y en la actualidad se recomienda su uso para disminuir el colesterol LDL y el riesgo cardiovascular según las condiciones individuales de los pacientes, aunque el beneficio no es claro en cuanto a la enfermedad hepática.⁴

En la actualidad, las opciones farmacológicas son muy limitadas. En el cuadro 2 se describen algunos de los nuevos fármacos en desarrollo y a los cuales deberá prestarse atención en los próximos años por su potencial efecto terapéutico en esta entidad.^{32,38-41}

Dentro de las opciones quirúrgicas para el manejo de la obesidad y sus enfermedades relacionadas, existen cuatro procedimientos reconocidos como operaciones primarias: derivación gastroyeyunal en Y de Roux, gas-

trectomía vertical en manga, banda gástrica ajustable y derivación biliopancreática con switch duodenal. Actualmente no hay estudios con el adecuado diseño para evaluar los resultados, por lo tanto es aún controversial decidir el mejor procedimiento para cada paciente, a pesar de que han demostrado ser eficaces en la mejoría clínica e histológica de la EHNA.⁴²

Pronóstico

El HGNA ha surgido como un problema público a nivel mundial, se ha establecido una buena relación con el aumento en la mortalidad secundario a enfermedades cardiovasculares, las cuales representan la causa más importante de muerte en este grupo de pacientes.¹

En un estudio longitudinal de pacientes con HGNA,⁴³ el estadio de fibrosis, pero sin otras características histológicas de EHNA, se asoció de forma independiente a la mortalidad general a largo plazo, mayor riesgo cardiovascular, trasplante de hígado y a otras complicaciones relacionadas con el hígado. En términos generales, la presencia de esta complicación dicta el pronóstico en los pacientes con HGNA, siendo éste el motivo por el que es importante su diagnóstico. La EHNA tiene 20% de posibilidad de evolucionar a algún grado de fibrosis y cirrosis.³

Estudios epidemiológicos recientes han revelado una relación de hígado graso con el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, puede aparecer en pacientes con HGNA o EHNA sin evidencia de cirrosis o fibrosis avanzada. De hecho, en pacientes que únicamente presentaban obesidad, a los cuales se les dio seguimiento por 16 años,

Cuadro 2. Nuevos fármacos en desarrollo.

Fármaco	Mecanismo de acción	Beneficio histológico	Efectos adversos
Aramchol	Inhibición de SCD1 Administración vía oral	Mejora la esteatosis	
Cenicriviroc	Inhibición de CCR2/CCR5 Administración oral	Mejora la fibrosis, pero se necesitan más estudios que lo avalen	Fatiga y efectos gastrointestinales como diarrea
Ácido obeticólico	Agonista del receptor Farnesoid X Administración oral	Mejora la esteatosis, inflamación lobular, fibrosis	Prurito, pérdida de peso, incremento de fosfatasa alcalina de manera temporal
Elafibranor	Agonistas PPAR α/δ Administración oral	Mejora la inflamación, escala NAS dos puntos y esteatosis	Aumenta la creatinina en 7.1% a dosis de 120 mg
Liraglutida	Agonista de GLP-1 Administración subcutánea	Mejora esteatosis y lesión del hepatocito no empeora la fibrosis	Síntomas gastrointestinales, pérdida de peso
Selonsertib	Inhibición de apoptosis con regulación de ASK1 Administración oral	Mejora la fibrosis, inflamación, esteatosis y sensibilidad a la insulina Se necesitan más estudios que lo avalen	En estudio (Estellar 3 y Estellar 4)



se observó que la mortalidad por hepatocarcinoma fue cinco veces mayor que en aquéllos con un índice de masa corporal normal.⁴⁴

CONCLUSIONES

La visión del internista debe enfocarse en el control estricto de todas las comorbilidades del síndrome metabólico, incluyendo las hepáticas. En la EHNA existe mayor riesgo cardiovascular y de carcinoma hepatocelular. Actualmente no hay una terapia farmacológica y eficaz, por lo que los cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio) continúan siendo el pilar de tratamiento en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363(14): 1341-50.
2. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(11): 656-65.
3. Reccia I, Kumar J, Akladios C, Virdis F, Pai M, Habib N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a sign of systemic disease. *Metabolism* 2017; 72: 94-108.
4. 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). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64(6): 1388-402.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142(7): 1592-609.
6. Lonardo A, Byrne CD, Caldwell SH, Cortez-Pinto H, Targher G. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(4): 1388-9.
7. López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol* 2014; 13(2): 166-78.
8. Riella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015; 313(22): 2263-73.
9. Cheung O, Kapoor A, Puri P, Sistrun S, Luketic VA, Sergeant CC, et al. The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hepatology* 2007; 46(4): 1091-100.
10. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: current and potential future treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 164.
11. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, et al. Pathophysiology of non alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17(12): E2082.
12. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(5): 365-83.
13. Bajaj JS, Hylemon PB, Younossi Z. The intestinal microbiota and liver disease. *Am J Gastroenterol Suppl* 2012; 1: 9.
14. Maximos M, Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Biernacki D, et al. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015; 61(1): 153-60.
15. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2011; 34(4): spcone.
16. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratzui V, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(10): 1209-22.
17. Arab JP, Hernández-Rocha C, Morales C, Vargas JI, Solís N, Pizarro M, et al. Serum cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive marker of nonalcoholic steatohepatitis in the chilean population. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40(6): 388-94.
18. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hogado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63(1): 237-64.
19. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2015; 35(5): 1566-73.
20. Papamiltiadous ES, Roberts SK, Nicoll AJ, Ryan MC, Itsipoulos C, Salim A, et al. A randomised controlled trial of a mediterranean dietary intervention for adults with non alcoholic fatty liver disease (MEDINA): study protocol. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 14.
21. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149(2): 367-78.e5.
22. Eckard C, Cole R, Lockwood J, Torres DM, Williams CD, Shaw JC, et al. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6(4): 249-59.
23. Tendler D, Lin S, Yancy WS Jr, Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey DC, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; 52(2): 589-93.
24. Ryan MC, Itsipoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 59(1): 138-43.
25. Eslamparast T, Tandon P, Raman M. Dietary composition independent of weight loss in the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2017; 9(8). pii: E800.
26. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51(1): 121-9.
27. Bae JC, Suh S, Park SE, Rhee EJ, Park CY, Oh KW, et al. Regular exercise is associated with a reduction in the risk of NAFLD and



- decreased liver enzymes in individuals with NAFLD independent of obesity in korean adults. PLoS One. 2012; 7(10): e46819.
28. Zhang HJ, He J, Pan LL, Ma ZM, Han CK, Chen CS, et al. Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2016; 176(8): 1074-82.
 29. 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(18): 1675-85.
 30. Neuschwander-Tetri BA, Lomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385(9972): 956-65.
 31. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet Lond Engl 2016; 387(10019): 679-90.
 32. Federico A, Zulli C, de Sio I, Del Prete A, Dallio M, Masarone M, et al. Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2014; 20(45): 16841-57.
 33. Imajo K, Yoneda M, Ogawa Y, Wada K, Nakajima A. Microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. Semin Immunopathol 2014; 36(1): 115-32.
 34. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. J Clin Gastroenterol 2005; 39(6): 540-3.
 35. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, Ferns G. Effect of a probiotic and metformin on liver aminotransferases in non-alcoholic steatohepatitis: a double blind randomized. Int J Prev Med 2013; 4(5): 531-7.
 36. Li Y, Liu L, Wang B, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Biomed Rep 2013; 1(1): 57-64.
 37. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (CREACE) Study: a post-hoc analysis. Lancet Lond Engl 2010; 376(9756): 1916-22.
 38. Eshraghian A. Current and emerging pharmacological therapy for non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2017; 23(42): 7495-504.
 39. Gawrieh S, Chalasani N. Emerging treatments for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 2018; 22(1): 189-99.
 40. Xiang M, Wang PX, Wang AB, Zhang XJ, Zhang Y, Zhang P, et al. Targeting hepatic TRAF1-ASK1 signaling to improve inflammation, insulin resistance, and hepatic steatosis. J Hepatol 2016; 64(6): 1365-77.
 41. Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, Zelber-Sagi S, Halpern M, Gilat T, et al. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12(12): 2085-91.
 42. Díaz Coppe-Gutiérrez A, Velázquez-Fernández D, Herrera-Hernández MF, Pantoja-Millán JP, Sierra-Salazar M. El papel de la cirugía bariátrica en el manejo de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. Rev Hosp Jua Mex 2017; 84(2): 83-92.
 43. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Björnsson ES, Charatcharoenwityaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2015; 149(2): 389-97.
 44. 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(1): 113-21.

Solicitud de sobretiros:

Héctor Miguel Delgado-Cortés
 Departamento de Medicina Interna,
 Hospital Juárez de México.
 Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 5160,
 Col. Magdalena de las Salinas, C.P. 07760,
 Ciudad de México.
 Tel: 5747 5760
 Correo electrónico: hectorm.delgado@gmail.com