

Hígado graso no alcohólico - Actualización

Martín Tagle Arróspide¹

Introducción

En las últimas dos décadas se ha reafirmado que el Hígado Graso No Alcohólico (HGNA), antes considerado una entidad benigna y hallazgo incidental banal en ecografías abdominales, es no solo un problema potencialmente fatal para un porcentaje importante de pacientes, sino que también es causa de morbi-mortalidad para un sector creciente de la población occidental. Esta entidad es definida como la presencia de esteatosis en más del 5% del parénquima hepático en ausencia de otras enfermedades hepáticas crónicas tales como hepatitis B, C, enfermedad hepática por alcohol, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, Enfermedad de Wilson, hepatitis medicamentosa, deficiencia de Alfa 1 Antitripsina o hemocromatosis hereditaria, para citar las más comunes. Sin embargo un porcentaje de pacientes puede presentar consumo significativo de alcohol (definido como 21 tragos semanales en hombres y 14 en mujeres, de acuerdo a la guía publicada por la AASLD (Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas)⁽¹⁾, lo cual a veces dificulta el diagnóstico preciso de HGNA. El objetivo de esta revisión es el de actualizar al lector acerca de los avances en el enfoque diagnóstico, con principal énfasis en la detección y referencia de los casos de mayor riesgo (estratificación), así como transmitir algunos alcances en el área de diagnóstico no invasivo y tratamiento de esta importante enfermedad.

Definiciones, prevalencia e historia natural

El HGNA es un espectro de patología, que abarca desde el hígado graso simple, caracterizado histológicamente solo por la presencia de grasa parenquimal, pasando en algunos casos por una forma más agresiva llamada Esteatohepatitis no Alcohólica, (conocida universalmente por sus siglas en inglés NASH) la cual tiene mayor riesgo de progresión a cirrosis hepática. El problema con algunos estudios radica en la poca uniformización que existe para distinguir dichas entidades una de otra. Hoy por hoy la biopsia hepática sigue siendo la única forma de distinguir hígado graso simple de NASH, ya que los cambios de balonización, distorsión arquitectural parenquimal, fibrosis fina e infiltrado inflamatorio solo pueden ser detectados histológicamente. Nosotros condujimos un estudio prospectivo⁽²⁾ en el cual se realizó biopsias hepáticas laparoscópicas a 50 pacientes con sobrepeso y obesos que fueron sometidos a procedimientos laparoscópicos electivos (colecistomías, funduplicaturas, cirugía bariátrica, etc)

encontrando 22 (44%) de prevalencia de NASH según los criterios de Brunt⁽³⁾, siendo ésta más prevalente en obesos que en pacientes con sobrepeso. Encontramos también que 5 de los 50 pacientes tenían cirrosis insospechada por hallazgos bioquímicos y ecográficos, dos de ellos con transaminasas normales. Sorprendentemente en nuestra serie la prevalencia de NASH fue mayor que la de hígado graso simple (44 vs. 36%).

El estudio más reciente y más importante publicado acerca de la prevalencia de hígado graso y NASH es un exhaustivo meta-análisis donde se estima la prevalencia global a nivel mundial⁽⁴⁾, así como las comorbilidades e historia natural de la enfermedad. Las prevalencias de HGNA y NASH en las distintas regiones del mundo se muestran en la tabla 1:

Región	No. de Estudios	HGNA (%)	NASH (%)
Africa	2	13.48	
Asia	14	27.37	63.4
Europa	11	23.71	69.2
Medio Este	3	31.79	
Norte América	13	24.13	60.64
Sudamérica	2	30.45	
Total	45	25.24	59.1%

Adaptado de referencia 4.

Cabe recalcar que en este importante estudio el diagnóstico de NASH fue necesariamente histológico, y el de HGNA en algunos casos por ecografía u otro tipo de imagen. La mortalidad en pacientes occidentales con hígado graso en cualquiera de sus formas es 34 a 69% mayor que en la población general, y principalmente se debe a enfermedad cardiovascular⁽⁵⁾. En un estudio de más de 11 mil personas con EHGNA del estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) realizado en los Estados Unidos que fueron seguidos por un promedio de 14.5 años, las principales causas de mortalidad fueron cardiovascular (9%) y cáncer (5%), mientras que la mortalidad relacionada a enfermedad hepática fue de solo 0.4%⁽⁶⁾. En otro estudio prospectivo a gran

¹ Profesor Asociado de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).

escala realizado en Japón, los pacientes diagnosticados con HGNA por ecografía tuvieron una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento, independiente de otros factores como consumo de tabaco, hipertensión, colesterol LDL, síndrome metabólico y género⁽⁷⁾. Angulo y col.⁽⁸⁾ condujeron un estudio retrospectivo multicéntrico en más de 600 pacientes entre Estados Unidos, Tailandia y varios países de Europa, en pacientes con hígado graso demostrado por biopsia entre los años 1975 y 2005. En un período de seguimiento promedio de 12.6 años un 33% de los pacientes fallecieron o recibieron un trasplante hepático. Los autores concluyeron que había una relación directa entre el estadio de fibrosis basal y la probabilidad de muerte o trasplante, y que la fibrosis era el único elemento determinante del pronóstico más que los otros elementos histológicos de NASH. Una vez más, y como en todos los trabajos que reportan mortalidad en hígado graso y sobre todo NASH, la principal causa de mortalidad es por eventos cardiovasculares, principalmente enfermedad coronaria. Wong y col.⁽⁹⁾ revisaron la base de datos de trasplante hepático de la United Network for Organ Sharing (UNOS) de los Estados Unidos entre los años 2004 y 2013. Reportan los autores que en ese período los casos de NASH / Cirrosis se incrementaron en un 170%, convirtiéndose en la segunda etiología de trasplante después de la hepatitis C (que se incrementó en un 45%), superando al alcohol (incremento del 9%). Se proyecta que en unos pocos años la cirrosis por NASH será la primera causa de cirrosis y complicaciones en el mundo.

Diagnóstico y estadiaje de enfermedad

Si bien es cierto el diagnóstico de esteatosis hepática puede ser inferido en base a hallazgos ecográficos, frecuentemente interpretado a la luz de datos clínicos en pacientes con Síndrome Metabólico, se debe cuidadosamente descartar etiologías concomitantes tales como: consumo de alcohol > 20 gramos diarios, medicamentos potencialmente hepatotóxicos, hepatitis viral B y C, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, hemocromatosis hereditaria, deficiencia de Alfa 1 Antitripsina, enfermedad celíaca, especialmente cuando el paciente evaluado presenta elevación persistente de aminotransferasas (*Ver capítulo de la Dra. Carla Bustíos en este Simposio*). Muchos laboratorios reportan como normales los niveles de AST y ALT como valores menores a 40 UI/L, sin embargo los valores universalmente considerados hoy en día como normales son 19U/L en mujeres y 30 U/L en varones⁽¹⁾. Por lo tanto el clínico que evalúa a un paciente con síndrome metabólico debe tener un alto índice de sospecha. Sin embargo, en ocasiones selectas se necesita de una biopsia hepática para descartar la presencia de NASH, ya que esta entidad no puede diagnosticarse en base al grado de elevación de estas enzimas. Al inicio de la enfermedad, histológicamente se aprecia infiltración grasa de preferencia en la zona 3 (perivenular), de tipo macrovesicular, siendo anormal cuando más de 5% del parénquima hepático se encuentra infiltrado por grasa⁽¹⁰⁾. El segundo componente a evaluar por el patólogo es la presencia de células inflamatorias, que pueden ser de tipo mononuclear, polimorfonuclear o incluso ocasionalmente células plasmáticas. Es importante destacar que ocasional-

mente la sepsis o incluso la biopsia obtenida bajo anestesia general puede presentar polimorfonucleares agrupados alrededor de los hepatocitos (término conocido como satelitosis) que no debe ser confundida con NASH, y se le denomina "hepatitis quirúrgica", considerándose un artefacto⁽¹⁰⁾. Puede verse lipogranulomas, agregados linfoides, y una condición sin equa non para categorizar a una biopsia como NASH es la presencia de balonización de hepatocitos (conocida como "ballooning" en inglés). Si bien es cierto la fibrosis peri sinusoidal puede existir, no es requisito para el diagnóstico de NASH^(10,11). La figura 1 muestra uno de los casos de nuestra serie con infiltración grasa de aprox 30%, alteración de la arquitectura parenquimal con infiltración de polimorfonucleares y balonización:

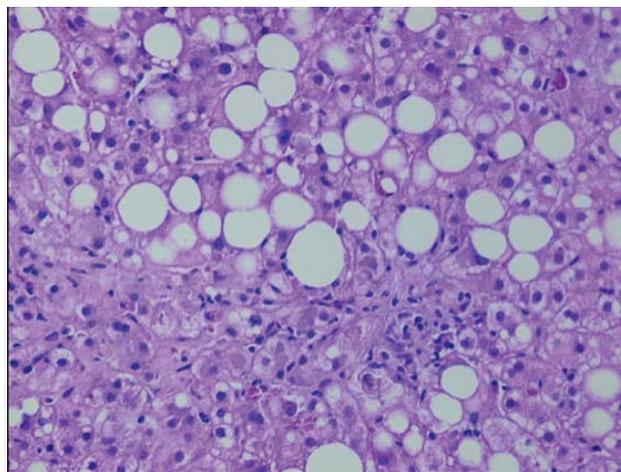


Figura 1. Biopsia hepática de paciente con NASH. Observe la presencia anormal de grasa, infiltrado polimorfonuclear y distorsión arquitectural con balonización de hepatocitos.

Pese a que la biopsia hepática proporciona importante información que permite diferenciar a los pacientes con hígado graso simple de aquellos con NASH, no siempre es necesario hacer esta distinción, teniendo en cuenta que la biopsia hepática no está exenta de riesgos (sangrado, error de muestreo, variabilidad intra e interobservador y costo)⁽¹²⁾. Por lo tanto usualmente en la práctica clínica recurrimos a métodos no invasivos para aproximarnos al diagnóstico de una posible fibrosis hepática en el contexto de cualquier paciente con hígado graso. La sola presencia del Síndrome Metabólico es un indicador que puede predecir la presencia de esteatohepatitis en pacientes con NASH⁽¹³⁾ y debe usarse como criterio para sospechar dicha entidad y seguir más de cerca a estos pacientes. En ese sentido, se ha desarrollado algunos indicadores de predicción de fibrosis tomando en cuenta variables antropométricas y análisis de laboratorio simples. El más conocido y específicamente aplicado a pacientes con hígado graso es el **NAFLD Fibrosis Score (NFS)** basado en índice de masa corporal (IMC), edad, hiperglicemia, recuento de plaquetas, albúmina y ratio AST/ALT, cuya fórmula (entre muchas otras de interés para el hepatólogo) se encuentra en <http://naflscore.com> o también en aplicativos de teléfono móvil como **hepcalc**. En un meta análisis⁽¹⁴⁾ se evaluó a más de

3 mil pacientes y el NFS tuvo un área bajo la curva ROC de 0.85 para predecir fibrosis avanzada, y un puntaje de < -1.455 tuvo un 90% de sensibilidad y 60% de especificidad para excluir fibrosis avanzada, mientras que un puntaje de > 0.676 tuvo 67% de sensibilidad y 97% de especificidad para identificar la presencia de fibrosis avanzada. La guía de manejo del HGNA de la AASLD señala que el NFS es una herramienta útil para identificar a los pacientes con hígado graso con mayor probabilidad de tener fibrosis significativa⁽¹⁾.

Existen métodos serológicos que en teoría pueden también predecir el grado de fibrosis hepática en base a incluir parámetros bioquímicos que reflejan recambio de matriz colágena en el parénquima hepático, tales como el Fibrotest, NAFLD Fibrometer⁽¹⁵⁾, sin embargo su costo y comportamiento predictivo comparable a los métodos como NFS o FIB-4 son limitaciones importantes.

La Elastografía Transitoria de Vibración Controlada (FibroScan® - Echosens, Paris, Francia -) mide la rigidez del hígado a través de la utilización de una onda de ultrasonido que desplaza el parénquima hepático, basado en el principio de que el tejido fibrótico ofrece menos resistencia comparado con el hígado normal, que tiene mayor contenido de agua. Por lo tanto las ondas en el tejido fibrótico se desplazan más rápido y esto se traduce en una rigidez expresada en Kilo pascales (kPa). En un meta-análisis este método ha demostrado tener una sensibilidad y especificidad para detectar cirrosis en forma no invasiva de 92% (AUROC 0.91-0.99)⁽¹⁶⁾, siendo probablemente el más utilizado y recomendado para la evaluación no invasiva de la fibrosis en la actualidad.

En resumen, el diagnóstico de hígado graso se basa con frecuencia en el hallazgo de transaminasas elevadas y/o ecografía abdominal reportada como "hígado esteatósico" o "hiperecogénico" en sujetos asintomáticos. Lo primero que debe hacer el médico que evalúa al paciente, incluso antes de referirlo al especialista, es obtener una historia clínica detallada, que incluya investigación de factores de riesgo de Síndrome Metabólico (Resistencia a la insulina, Diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, obesidad o sobrepeso), consumo de alcohol, uso de medicamentos de prescripción o incluso "naturales". Habiendo descartado otras causas de elevación de transaminasas ya mencionadas en este artículo, se debe establecer el grado de fibrosis mediante los métodos no invasivos de calculadora (NAFLD Fibrosis Score, FIB-4, APRI) y si éstos se encuentran elevados y se dispone de FibroScan® se debe realizar esta prueba, evitándose en muchos casos la biopsia hepática, sin embargo en casos de duda la biopsia hepática sigue jugando un rol en algunos pacientes.

Tratamiento No Farmacológico

Reducción de Peso

Debido a que la obesidad y el sobrepeso tienen prevalencia considerable en gran proporción de pacientes con hígado graso, todos los esfuerzos iniciales en estos pacientes

deben estar encaminados a reducir el peso. Harrison y col.⁽¹⁷⁾ demostraron mejoría en los scores de esteatosis, inflamación y balonización en individuos que perdieron 9% o más del peso basal. El impacto de la mejoría de la fibrosis con la dieta y ejercicio fue demostrado en un trabajo reciente por Vilar-Gómez y col.⁽¹⁸⁾, en más de 200 pacientes cubanos con NASH y biopsias pareadas basales y al año post intervención no farmacológica. Ellos demostraron que en los sujetos que perdieron 10% o más de su peso basal, un 45% tuvo regresión de fibrosis, 90% tuvo resolución de la esteatohepatitis y todos tuvieron mejoría en el score NAS. Las guías de práctica actuales recomiendan una reducción de al menos 5% del peso para mejorar la esteatosis, pero la evidencia sugiere que se requiere una pérdida de al menos 7-10% para lograr mejoría en la inflamación o fibrosis^(1,18). En casos de obesidad mórbida se considera como opción terapéutica la cirugía bariátrica. El estudio prospectivo más grande realizado hasta el momento para evaluar el efecto de la cirugía bariátrica en HGNA fue realizado en 381 pacientes, incluyendo banda gástrica, bypass gástrico y derivación bilio-pancreática, realizando biopsias hepáticas basales y al primer y quinto año⁽¹⁹⁾. Otro importante estudio realizado en Francia entre 1994 y 2013 evaluó prospectivamente a 109 obesos mórbidos con NASH, rebiopsiándolos al año⁽²⁰⁾. Al cabo de dicho período, el NASH había desaparecido en 85% de los pacientes, sobre todo en aquellos que tenían formas más leves. Importantemente, la fibrosis se redujo en un 33.8% de los pacientes.

Jan y col.⁽²¹⁾ publicaron recientemente una revisión de 11 estudios donde se había realizado cirugía bariátrica en cirróticos. Se evaluaron un total de 122 pacientes cirróticos, casi todos Child A, sometidos a diversos tipos de cirugía bariátrica (banda gástrica, bypass gástrico, gastrectomía vertical, y derivación bilio-pancreática). Se reportó un 21% de complicaciones, 6.5% de descompensación de la enfermedad hepática y 4% de mortalidad. Esta importante experiencia deja como mensaje la extrema precaución que debe tenerse al recomendar cirugía bariátrica a pacientes con cirrosis.

Tratamiento Farmacológico

Hasta el momento no existe fármaco ideal para esta entidad ni tampoco marcador de seguimiento, pero citaremos algunos estudios recientes que apuntan hacia a esa dirección, aunque todavía queda mucho por recorrer debido a varias limitaciones. La principal es que NASH sigue siendo hoy por hoy (por más que existan los avances en el estadije no invasivo de la fibrosis mencionados en este artículo) un diagnóstico histológico, y todos los estudios por lo tanto requieren documentar NASH en biopsias basales y al menos una o dos de seguimiento. Tampoco se puede tomar como parámetro a la ecografía o valores de transaminasas ya que éstos son una aproximación al hígado graso pero no a NASH. Sanyal y col.⁽²²⁾ en un estudio emblemático (PIVENS) randomizaron 247 pacientes no diabéticos con NASH a recibir Pioglitazona 30 mg/d (80 pacientes), Vitamina E 800 Unidades/día (84 pacientes) o placebo (84 pacientes). Tanto la vitamina E como la Pioglitazona mejoraron los parámetros de NASH en

comparación con placebo, sin embargo ninguno mejoró el score de fibrosis. Más recientemente Cusi y col.⁽²³⁾ condujeron un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo, en 101 pacientes con pre diabetes o diabetes, asignados en forma aleatorizada a recibir Pioglitazona 45 mg/d vs. placebo por 18 meses, seguido de una fase abierta en la que todos recibieron Pioglitazona por otros 18 meses. El objetivo primario del estudio fue lograr una reducción de al menos 2 puntos en el score NAS sin empeoramiento de la fibrosis. La resolución del NASH ocurrió en un 51% de pacientes tratados con Pioglitazona vs. 19% en los que recibieron placebo. Ocurrió progresión de fibrosis en 12% de los que recibieron Pioglitazona comparado con 28% de los que recibieron placebo. Sin embargo los que recibieron Pioglitazona tuvieron un aumento de peso promedio de 2.5 kg. Este es el primer estudio que demuestra que la Pioglitazona a largo plazo puede alterar favorablemente la historia natural del NASH en pacientes diabéticos o pre diabéticos.

Cada vez se descubren nuevas propiedades de los ácidos biliares, aparte de su conocida acción digestiva en la emulsificación de las grasas. Se sabe hoy que los ácidos biliares son potentes moduladores de la sensibilidad a la insulina, termogénesis y metabolismo en general. Esta importante acción moduladora la ejercen mediante la activación del receptor nuclear Farnesoide X, presente en el hepatocito y en el intestino delgado. Una de las intervenciones más promisorias en esta patología es la que corresponde al ácido obeticólico, un análogo sintético del ácido quenodeoxicólico, potente activador de este receptor. Neuschwander-Tetri y col.⁽²⁴⁾ realizaron un estudio multicéntrico randomizado, placebo controlado (estudio FLINT: Farnesoid X Receptor Ligand Obeticholic Acid in NASH Treatment) en los Estados Unidos en pacientes con NASH, no cirróticos, comparando ácido obeticólico vs. placebo. Ciento cuarenta y un pacientes recibieron ácido obeticólico 25 mg/d y 142 recibieron placebo. De los que recibieron ácido obeticólico un 45% mejoraron su score NAS al cabo de 1 año vs. solo 21% de los que recibieron placebo. Asimismo, la mejoría en el score de fibrosis se logró en 35% vs 19% de los que recibieron ácido obeticólico vs. placebo respectivamente. Un 23% de pacientes que recibieron ácido obeticólico presentaron prurito. Otro efecto secundario importante en este estudio fue la elevación del colesterol LDL notada desde la semana 12, ya que la activación del receptor Farnesoide X inhibe la conversión del colesterol a ácidos biliares. Sin embargo esta tendencia no persistió al discontinuar el medicamento. Se concluye que este agente es promisorio, sin embargo se debe esperar más estudios para establecer su seguridad y eficacia a largo plazo.

Dado que el Síndrome Metabólico está con gran frecuencia ligado a NASH, y que gran proporción de pacientes padecen de diabetes tipo II, hay un creciente interés por desarrollar moléculas moduladoras de la sensibilidad a la insulina como las incretinas. El Glucacon-like Peptide 1, (GLP-1) induce la secreción de insulina y al mismo tiempo reduce la secreción de glucagón, y ayuda a perder peso mediante reducir el apetito y retardar el vaciamiento gástrico. El GLP-1

endógeno tiene una vida media muy corta porque es digerido por enzimas, mientras que análogo sintético, Liraglutide, aprobado para el manejo de la diabetes tipo II, tiene una vida media de 13 horas. Este medicamento reduce la hemoglobina glicosidada, la presión sistólica y mejora la función de las células beta. El estudio LEAN (Liraglutide Efficacy and Action in NASH)⁽²⁵⁾ realizado en 4 centros del Reino Unido, consistió en administrar por 48 semanas Liraglutide 1.8 mg subcutáneo una vez al día vs. placebo en pacientes con NASH demostrado histológicamente. La meta trazada por los investigadores no fue reducción del score NASH sino resolución del NASH sin empeoramiento de la fibrosis. De los 23 pacientes que recibieron Liraglutide y tuvieron biopsia de control, 39% resolvieron el NASH, comparado con solo 2 de 22 pacientes en el grupo de placebo (9%). En cuanto a la fibrosis, 9% del grupo de liraglutide empeoraron vs. 36% de los que recibieron placebo.

El mundo de los estudios clínicos vs. El mundo real: Recomendaciones finales

La investigación de nuevas moléculas que modulen variables metabólicas y también antifibróticos que actúen sobre las citoquinas que determinan el grado de fibrosis y daño oxidativo al parénquima hepático es un campo en evolución y existen en el momento actual muchos estudios en fase preliminar muy promisorios⁽²⁶⁾. Sin embargo una gran limitación a este respecto es la falta de marcadores serológicos simples, económicos y confiables para predecir progresión o regresión de la fibrosis, y como ya ha sido mencionado, otra limitación es la necesidad de realizar biopsias hepáticas periódicamente para verificar reducción de la fibrosis. En países como el nuestro, debido a las limitaciones económicas es poco probable que se disponga de fármacos tan costosos en un futuro, y sobre todo que impacten en la sobrevivencia de la gran mayoría de los pacientes con esteatosis hepática, entidad tan prevalente en nuestra región⁽⁴⁾. Es por lo tanto nuestra obligación como médicos (generales, internistas, gastroenterólogos) pensar en lo más simple pero al mismo tiempo crucial: identificar a los pacientes con alto riesgo de fibrosis hepática ya que son precisamente estos pacientes los que tienen mayor riesgo de muerte, no tanto por cirrosis y complicaciones, sino principalmente por enfermedad coronaria.

Las principales recomendaciones frente a un paciente con hígado graso las podemos resumir en los siguientes puntos:

1) Estratificar el grado de riesgo de fibrosis hepática es indispensable en todo paciente con Síndrome Metabólico (Tabla 2) para determinar el pronóstico de la enfermedad⁽²⁷⁾.

2) Para dicho fin no es necesario contar con métodos ni análisis sofisticados, y se debe aplicar los scores de predicción de fibrosis (NAFLD Fibrosis Score, FIB-4 o APRI) como rutina sistemática. Estos scores se obtienen fácilmente recurriendo a páginas web o "apps" para teléfono móvil recomendadas en esta revisión.

Tabla 2		
Estratificación del riesgo en pacientes con NASH.		
Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
Esteatosis simple en biopsia	NASH en la biopsia	NASH + Fibrosis grado 3 - 4
ALT normal	ALT elevada	Ratio AST/ALT > 1
Edad < 40 años	Edad 40 - 55 años	Edad > 55 años
Ausencia de DM, HTA	Síndrome Metabólico	DM tipo II
Peso normal	Sobrepeso (IMC 26-29.9)	Obesidad (IMC > 30)
Scores NAFLD, APRI, FIB	Scores NAFLD, APRI, FIB	Scores NAFLD, APRI, FIB
4: bajos	4: indeterminados	4: elevados
Fibroscan < 5 kPa	Fibroscan 5 - 12 kPa	Fibroscan > 12 kPa

Adaptado de referencia 27.

3) El Fibroscan® es un método no invasivo con gran precisión sobre todo para descartar fibrosis significativa y también para confirmar la presencia de ésta, y evita la realización innecesaria de biopsia hepáticas en el contexto del paciente con sospecha de hígado graso.

4) En caso de los pacientes de riesgo intermedio o alto, el manejo debe ser multidisciplinario, involucrando al hepatólogo, cardiólogo, endocrinólogo, nutricionista y ocasionalmente cirujano bariátrico.

5) En todos los casos de sobrepeso u obesidad el balance entre ejercicio supervisado y dieta guiada por nutricionista han

demostrado fehacientemente reducir la esteatosis, el NASH y en algunos casos la fibrosis.

6) Las intervenciones farmacológicas de éxito demostrado a largo plazo no existen para el NASH. Sin embargo en pacientes diabéticos o pre diabéticos se puede usar Pioglitazona, aunque un efecto no deseado puede ser ganancia de peso a pesar del beneficio histológico y metabólico. Asimismo, la Vitamina E debe ser usada con precaución, solo habiéndose demostrado beneficio en pacientes con NASH documentado histológicamente y a corto plazo (2 años).

Referencias bibliográficas

- Chalasan N, Yonoussi Z, Lavine J, 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.
- Tagle M, Poggi L, Ferrari N, y col.** Hallazgos clínicos, bioquímicos y de histología hepática en adultos peruanos con sobrepeso y obesos: primer estudio prospectivo nacional. *Rev Gastroenterol Peru* 2008;28(4):323-331.
- Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, y col.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathological meanings. *Hepatology* 2011;53:810-820.
- Yonoussi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, y col.** Global epidemiology of Non-alcoholic Fatty liver disease - Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84.
- Teli MR, James OF, Burt AD, et al.** The natural history of non-alcoholic fatty liver: a follow up study. *Hepatology* 1995; 22:1714-1719.
- Kim D, Kim WR, Kim HJ, et al.** Association between non-invasive fibrosis markers and mortality among adults with non-alcoholic liver disease in the United States. *Hepatology* 2013; 57:1357-1365.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al.** Non alcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1579-1584.
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al.** Liver fibrosis, but no other features, is associated with long-term outcomes of patients with non-alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389-397.
- Wong RJ, Aguilar M, Cheung R et al.** Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148(3):547-555.
- Brunt E.** Nonalcoholic fatty liver disease: pros and cons of histologic systems of evaluation. *Int J Mol Sci* 2016;17(1):1-10.
- Brunt E, Janney CG, di Bisceglie AM, et al.** Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-2494.
- Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y.** Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014;20(2):475-485.
- Ryan MC, Wilson AM, Slavin J, et al.** Associations between liver histology and severity of the metabolic syndrome in

- subjects with nonalcoholic liver disease. *Diabetes Care* 2005; 28:1222-1224.
14. **Gambino R, Cassader M, Pagano G.** Natural history of nonalcoholic liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine* 2011;43(8):617-649.
 15. **Angulo P, Bugianesi E, Björnsson ES, et al.** Simple noninvasive systems predict long term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145(4):782.
 16. **Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch G, et al.** Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL Probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012;55(1):199-208.
 17. **Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, et al.** Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;40(1):80-86.
 18. **Vilar-Gómez E, Martínez-Pérez Y, Calzadilla-Bertot L, et al.** Weight loss via life style modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149(2):367-378.
 19. **Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, et al.** Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009; 137(2):532-540.
 20. **Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al.** Bariatric surgery reduces feature of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;149:379-388.
 21. **Jan A, Narwaria M, Mahawar KM.** A systematic review of bariatric surgery in cirrhotics. *Obes Surg* 2015;25(8):1518-1526.
 22. **Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al.** Pioglitazone, Vitamin E or Placebo for ; nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
 23. **Cusi K, Orsak B, Bril F, et al.** Long-term pioglitazone treatment for patients with non-alcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 Diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2016; 165:305-315.
 24. **Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al.** Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-965.
 25. **Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al.** Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, randomised, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387:679-690.
 26. **Schuppan D, Kim O.** Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest* 2013;123(5):1887-1901.
 27. **Rinella ME, Sanyal AJ.** Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:196-205.

DIAGNÓSTICO

REVISTA MÉDICA DE LA FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

Toda la información médica que ofrece la

FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

DE LA ASOCIACIÓN NACIONAL DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS
(ALAFARPE)

está en Internet

<http://www.fihu-diagnostico.org.pe>