



Hígado graso: Epidemiología, diagnóstico y tratamiento

Fatty liver disease: Epidemiology, diagnosis and treatment

Martín Tagle-Arróspide¹

Introducción

Desde su descripción inicial por Ludwig y col. en 1980 ⁽¹⁾ donde por primera vez se describió la histología hepática muy semejante a la descrita en pacientes que no habían consumido cantidades significativas de alcohol, mucho se ha avanzado en las últimas 4 décadas en el entendimiento de su fisiopatología, su historia natural y sus manifestaciones clínicas. Sin embargo, si bien es cierto hay en estos momentos investigación muy activa en lo que respecta a la farmacoterapia, aún estamos lejos de obtener la deseada “bala mágica” para esta enfermedad tan prevalente y potencialmente severa. Un cambio de estilo de vida en general parece ser la solución más segura y costo-efectiva para prevenir e incluso revertir de alguna medida el avance de la esteatosis hepática en sus distintas fases. En este artículo revisaremos los aspectos de más relevancia para el médico general y el especialista.

Patogénesis

Originalmente la teoría mas popular fue la del “doble golpe” (“two-hit”), según la cual el primer golpe es la acumulación de grasa en el hepatocito debido a la resistencia a la insulina, que a su vez promueve el segundo golpe, que tiene que ver con stress oxidativo y subsecuentemente fibrosis ⁽²⁾. Sin embargo actualmente se sabe que intervienen varios otros factores en esta compleja ecuación, tales como los genéticos y ambientales que hacen que haya mayor movilización de ácidos grasos libres, y como consecuencia un aumento de la grasa visceral. La resistencia a la insulina es la columna vertebral en la génesis del hígado graso, al facilitar la lipólisis, aumentar el flujo de ácidos grasos libres al hígado y generando lipogénesis *de novo* en el hepatocito ^(3,4). Al mismo tiempo, el tejido adiposo crónicamente inflamado y disfuncional libera citoquinas como IL-6 y TNF α , que a su vez inducen necrosis, apoptosis, disfunción mitocondrial y por último fibrosis ⁽³⁾. El rol de la microbiota viene siendo activamente investigado en la actualidad.

Epidemiología

Yonoussi y col. ⁽⁵⁾ publicaron un estudio global en más de 8 millones de personas, estimando una prevalencia de esteatosis hepática del 25%, con gran variabilidad de acuerdo al método diagnóstico y la región del mundo, siendo más frecuente en el Medio Oriente y en Sudamérica (30%). Aproximadamente un 60% de la población sometida a biopsia hepática tuvo la forma más avanzada de esteatosis, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Sesenta y nueve por ciento tuvieron dislipidemia, 51% obesidad y 22% diabetes. La asociación entre diabetes tipo 2 y esteatosis hepática está bien establecida. Sin embargo, aún no es un conocimiento tan difundido en la comunidad médica como se esperaría ⁽⁶⁾. Yonoussi en un metaanálisis reciente de 80 estudios con más de 49 mil pacientes evidenció una prevalencia de 55% entre pacientes con diabetes tipo 2 ⁽⁷⁾. En general se puede afirmar que la EHNA se encuentra íntimamente ligada al síndrome metabólico, un conjunto de alteraciones que incluyen hipertrigliceridemia, obesidad central, disminución del colesterol HDL, hipertensión y alteraciones de la homeostasis de la glucosa (pre diabetes o diabetes) ⁽⁸⁾, aunque también puede presentarse en individuos no obesos ⁽⁹⁾.

Los criterios más frecuentemente utilizados para definir el Síndrome Metabólico son los del NCEP/ATP III (National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III). Se deben cumplir 3 o más de los siguientes criterios :

- 1) Circunferencia de cintura > 102 cm en hombres
y > 88 cm en mujeres
- 2) Triglicéridos en ayunas > 150 mg/dL
- 3) Presión arterial mayor o igual a 130/85 mmHg
- 4) Colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres
y < 50 mg/dL en mujeres
- 5) Glicemia > 100 mg/dL

Pese a no cumplir con criterios de obesidad según índice de masa corporal, los pacientes no obesos tienen alteraciones antropométricas como atrofia muscular, acúmulo

¹Gastroenterólogo y Hepatólogo, Profesor Asociado de Medicina Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), Lima-Perú.
ORCID: 0000-0001-8717-6196

de grasa central, alteraciones de la microbiota intestinal y algunas características del síndrome metabólico⁽⁹⁾. La EHNA se está convirtiendo en una enfermedad prevalente en niños y adolescentes, quienes están en riesgo de padecer de cirrosis y carcinoma hepatocelular a una edad relativamente joven⁽¹⁰⁾. Un estudio reciente realizado en el Reino Unido demostró que 1 de cada 5 jóvenes de alrededor de 24 años tenía hígado graso y uno de cada 40 fibrosis⁽¹¹⁾. En los Estados Unidos, la EHNA es la segunda causa de cirrosis en lista de espera para trasplante hepático después de la hepatitis C⁽¹²⁾. En concordancia con la fuerte asociación con los componentes del Síndrome Metabólico, la asociación con enfermedades cardiovasculares es muy frecuente en este grupo de pacientes. Incluso la muerte por causas cardiovasculares es más frecuente que por enfermedad hepática⁽¹³⁾. Aún entre los pacientes con fibrosis hepática avanzada, la principal causa de muerte la constituyen las enfermedades cardiovasculares y neoplasias distintas del hepatocarcinoma y, en tercer lugar, las causas relacionadas al hígado⁽¹⁴⁾.

Diagnóstico

Usualmente el hígado graso se diagnostica en alguno de estos escenarios: al evaluar anomalías en un perfil hepático alterado, al detectar esteatosis en imágenes radiológicas (más frecuentemente ecografías), y al buscarlo intencionalmente en poblaciones de riesgo (diabéticos, obesos)⁽¹⁵⁾. Como ha sido señalado, debe sospecharse la presencia de esteatosis hepática en pacientes que presenten cualquiera de las siguientes condiciones: diabetes tipo 2, hipertensión, obesidad/sobrepeso, o en general en cualquier persona que cumpla los criterios diagnósticos para el síndrome metabólico descritos líneas anteriores.

La biopsia hepática, si bien es el “gold standar” para el diagnóstico del hígado graso -no solo para establecerlo sino también para efectos de estadiación de severidad (inflamación, balonización de hepatocitos y fibrosis)- implica riesgos para el paciente (sangrado, requerimiento de transfusión, punción accidental de otras estructuras) y muestra solo aproximadamente 1/50,000 del parénquima hepático, adoleciendo de variabilidad interobservador cuando es interpretada⁽¹⁶⁾. Su principal uso actualmente es para la inclusión de pacientes en estudios clínicos o para descartar alguna enfermedad coexistente. Skelly y col.⁽¹⁷⁾ analizaron 354 biopsias hepáticas en pacientes con elevación no explicada de transaminasas, de las cuales 19% tuvieron diagnósticos como hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, hemocromatosis hereditaria o enfermedad hepática alcohólica, y 66% tuvieron

esteatosis hepática asociada. En caso de realizarse una biopsia hepática el patólogo debe reportar el grado de esteatosis, inflamación y fibrosis⁽¹⁵⁾.

Usualmente la primera prueba diagnóstica al evaluar un paciente con sospecha de esteatosis (ya sea por tener elevación de aminotransferasas o por cumplir criterios de síndrome metabólico) es la ecografía abdominal, debido a su fácil disponibilidad y relativo bajo costo. Sin embargo su grado de sensibilidad para detectar esteatosis leve a moderada es bajo, sobre todo en obesos⁽¹⁸⁾. Dado que la biopsia hepática, como lo comentamos arriba, es un método invasivo, costoso y no exento de riesgos, se cuenta ahora con múltiples métodos no invasivos que permiten evaluar con un nivel importante de precisión el grado de fibrosis en el contexto de la esteatosis hepática. Se cuenta con sistemas de puntaje basados en datos clínicos y de laboratorio simples así como pruebas basadas en características físicas que permiten medir la rigidez hepática (elastografía).

Sistemas de puntaje basados en parámetros clínicos y de laboratorio

De todas las fórmulas que existen para estimar el grado de fibrosis hepática en el contexto de una esteatosis hepática las más utilizadas y validadas en diversos estudios son el NAFLD Fibrosis Score (NFS) y el Índice FIB4:

$$\text{NFS} = -1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{IFG/DM (sí =1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{plaq (10}^9\text{/L)} - 0.66 \times \text{albumina (g/dL)}$$

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Edad (años)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{PLaq (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$$

El índice NFS mostró una exactitud de 82% y 88% para detectar y excluir fibrosis avanzada (>F3) respectivamente⁽¹⁹⁾ y el FIB4, con cotas entre 2.67 y 3.25 las sensibilidades y especificidades para fibrosis avanzada fueron 26.6% y 96.5% y 31.8% y 96%, respectivamente⁽²⁰⁾. Estas y otras fórmulas se pueden encontrar y utilizar con facilidad en la página web: www.mdcalc.com

Estos marcadores fueron incluidos en un metaanálisis reciente⁽²¹⁾ donde el NFS y el FIB4 obtuvieron un área bajo la curva ROC (AUROC) de 0.84 para la detección de fibrosis avanzada superando a otros marcadores como el BARD y APRI. Sin embargo tienen algunas limitaciones en pacientes con diabetes que vale la pena mencionar. Bertot y col.⁽²²⁾ reportaron que en un subgrupo de diabéticos con puntajes NFS, FIB4 y APRI bajos tuvieron hasta un 21% de probabilidades de descompensación hepática y un 27% de tener un carcinoma

hepatocelular, lo cual demuestra que el uso aislado de estos marcadores puede no ser aconsejable en esta población.

Otro puntaje interesante y recientemente validado en Europa es el Hepamet Score23 (www.hepamet-fibrosis.score.eu) que tuvo un AUROC de 0.85 para fibrosis avanzada, comparado con 0.8 para NFS y FIB4. Incluye en su fórmula el índice HOMA para evaluación de resistencia a la insulina. Se espera más estudios que validen su utilización en la región latinoamericana.

Biomarcadores basados en propiedades físicas del hígado

La Elastografía Transitoria Controlada por Vibración (Fibroscan®) es el método mejor validado internacionalmente para la evaluación no invasiva de la rigidez y, al mismo tiempo, del grado de esteatosis hepática. Se basa en ultrasonido y mide la esteatosis de acuerdo a la pérdida de la señal de ultrasonido a través del parénquima hepático, reportado como parámetro de atenuación controlado (Controlled Attenuation Parameter - CAP-) expresado en decibeles. La medida de rigidez hepática expresada en Kilopascuales (kPa) es el parámetro más importante para excluir fibrosis avanzada. Petta y col.⁽²⁴⁾ en una cohorte de 761 pacientes, tomando un corte de menos de 8 kPa establecieron un valor predictivo negativo de 94-100% para excluir fibrosis. Este método tiene un AUROC de 0.92 para fibrosis avanzada en pacientes con hígado graso⁽²⁰⁾, siendo menos preciso para estadios intermedios de fibrosis. Es importante tener en cuenta que la fibrosis puede ser sobreestimada en las siguientes circunstancias: hepatitis aguda, congestión vascular, colestasis o después de haber ingerido alimentos. En pacientes con ascitis no es posible realizarlo.

Los métodos que integran imágenes ecográficas y medición de rigidez por elastografía, como ARFI y Shear Wave Elastography, han sido también validados y su exactitud es comparable al Fibroscan®, sin embargo su utilización no es tan universal y no hay tantos estudios de seguimiento a largo plazo como con este último^(15,20). La elastografía por Resonancia Magnética es un método que tiene la ventaja de proporcionar información exacta de carácter anatómico y rigidez hepática simultáneamente, sin embargo tiene el inconveniente de ser costoso, no está disponible universalmente y no es utilizable en personas claustrofóbicas⁽²⁰⁾.

Integrando la información proporcionada, podemos recomendar lo siguiente para fines de diagnóstico y estratificación de riesgo de fibrosis en un paciente con esteatosis hepática:

- Se puede utilizar los scores FIB4 y NFS, y si ambos puntajes son < 1.3 y < -1.455 , respectivamente, dado su alto valor predictivo negativo, se considera al paciente de bajo riesgo para fibrosis significativa. Estos pacientes pueden ser seguidos de cerca periódicamente por el médico tratante (general, internista).

- Si el FIB4 es > 1.3 o NFS > -1.455 , **el paciente es considerado de riesgo intermedio o alto, y se recomienda referir al paciente a un hepatólogo** para realizar un Fibroscan® (o el método físico de evaluación de elastografía disponible). Si este score es > 8 kPa el paciente necesitará un seguimiento especializado y el hepatólogo evaluará la necesidad de realizar una biopsia hepática o de incluir al paciente en algún estudio clínico.

Por último, es importante destacar que la valoración de la fibrosis hepática es solo una parte de la evaluación de estos pacientes. Dado que la esteatosis hepática está íntimamente asociada a enfermedades cardiovasculares, la evaluación de este riesgo mediante la aplicación de scores simples como el Framingham debe aplicarse rutinariamente para considerar referir al paciente tempranamente al cardiólogo. Asimismo, los pacientes con diabetes o pre diabetes, dislipidemia severa u obesidad mórbida deben ser evaluados por el endocrinólogo^(15,25).

Tratamiento

Dieta

Una dieta adecuada es la piedra angular del tratamiento de esta condición, en cualquiera de sus estadios. El impacto de una reducción de peso entre el 7 y el 10% del peso corporal se ha asociado a una mejoría en todos los parámetros histológicos de la EHNA como esteatosis, inflamación e incluso fibrosis^(26,27). Una reducción de la ingesta diaria de calorías entre 500 y 1000 kCal, baja en grasa y rica en fibra es recomendada por la mayoría de expertos^(15,27). Los carbohidratos que son agregados a las bebidas o postres con mucha frecuencia (sucrosa, fructosa) incrementan los niveles de triglicéridos y se desaconseja su consumo. La dieta Mediterránea, caracterizada por una reducción en la cantidad de azúcares refinadas y un aumento en el porcentaje de grasas a expensas de más cantidad de ácidos grasos monoinsaturados y Omega-3 (40% de las calorías como grasa vs. un 30% en la típica dieta baja en grasas) ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina, al mismo tiempo que reduce la cantidad de triglicéridos intrahepáticos⁽²⁸⁾.

El consumo de alcohol en pacientes con fibrosis moderada o avanzada (cirrosis), por más que ésta se encuentre

compensada debe evitarse. En cambio, un consumo moderado de café, 2 a 3 tazas al día, es recomendado ya que hay estudios que sugieren que, especialmente en personas con niveles bajos de resistencia a la insulina, puede tener efecto en reducir la fibrosis hepática⁽²⁹⁾.

Ejercicio

Las Asociaciones Europeas para el estudio del Hígado, Diabetes y Obesidad en conjunto, recomiendan 3 a 5 sesiones semanales (150-200 minutos por semana) de ejercicio aeróbico moderado a intenso combinado con sesiones de resistencia⁽³⁰⁾. Ambos tipos de ejercicio son complementarios y contribuyen a reducir el contenido intrahepático de triglicéridos. Oh y col.⁽³¹⁾ utilizaron elastografía por resonancia magnética y Fibroscan® aparte de parámetros clínicos y de laboratorio en 61 pacientes obesos sedentarios con hígado graso, y los asignaron a tres grupos distintos de programa de ejercicio por 12 semanas: resistencia (21), aeróbico de intervalos de alta intensidad (20) y aeróbico de moderada intensidad (20). La rigidez hepática mejoró solo en el segundo grupo, mientras que el contenido de grasa intrahepática se redujo en la misma proporción en los tres grupos. La modalidad de ejercicio aeróbico de intervalos de alta intensidad parece tener especial beneficio en pacientes diabéticos con hígado graso, como lo demostró un estudio reciente⁽³²⁾, que incluyó 32 obesos diabéticos con hígado graso (21 hombres y 11 mujeres). Dieciséis de ellos hicieron ejercicio aeróbico de intervalos de alta intensidad por 8 semanas y los demás no fueron sometidos a ningún programa de ejercicio especial. El contenido de grasa visceral y sobre todo la medición de calidad de vida mejoró en aquellos que hicieron ejercicio. Los mismos autores en otro estudio más reciente⁽³³⁾, randomizaron a 47 diabéticos obesos en tres grupos por 8 semanas: 16 a ejercicio aeróbico de intervalos alta intensidad, 15 a ejercicio aeróbico continuo y 16 controles. Ambas modalidades de ejercicio demostraron similares resultados en cuanto a reducción de contenido hepático de triglicéridos y lípidos viscerales.

Tratamiento farmacológico

Un fármaco ideal para el hígado graso en todo su espectro, desde la esteatosis simple hasta la EHNA, debería ser capaz de revertir los cambios histológicos relacionados al acúmulo de grasa, la inflamación, la balonización de los hepatocitos y la fibrosis. No existe ningún medicamento aprobado por la FDA o EMA específicamente para el tratamiento del hígado graso, sin embargo se ha visto que aquellos que mejoran la resistencia insulínica o inducen

reducción de peso también pueden revertir la esteatosis e incluso la fibrosis, como expondremos más adelante. En el momento actual existen varios medicamentos en fases avanzadas de investigación clínica, sin embargo ninguno calificaría como el medicamento ideal. Mencionaremos algunos de ellos.

Vitamina E

Este antioxidante fue estudiado en el conocido estudio PIVENS, que evaluó la eficacia en adultos no cirróticos, no diabéticos con EHNA demostrada histológicamente⁽³⁴⁾. La vitamina E logró reducir el grado de inflamación y esteatosis (llamado score NAS) pero no la fibrosis. Cuando fue estudiada en diabéticos tipo 2 con EHNA, solo redujo el parámetro de esteatosis⁽³⁵⁾. Más recientemente, Vilar-Gómez y col.⁽³⁶⁾ publicaron un estudio retrospectivo realizado en 236 pacientes con EHNA entre 2004 y 2016, algunos de ellos con cirrosis compensada. Comparado con los controles que no habían recibido vitamina E, los que habían sido tratados con el antioxidante, tuvieron una mayor sobrevida libre de trasplante, y menor tasa de descompensación (37% vs. 62%). Se necesita más estudios antes de recomendar su utilización generalizada. Cabe destacar que todos los estudios han sido realizados en pacientes con EHNA demostrada histológicamente y por períodos cortos, por lo cual desaconsejamos el uso de vitamina E en pacientes con hígado graso solo diagnosticado por ecografía o sospecha clínica. Esta vitamina usada a largo plazo ha sido asociada a riesgo de accidente cerebro vascular hemorrágico o cáncer de próstata en varones mayores de 50 años⁽³⁷⁾.

Tiazolidinedionas

Son fármacos que actúan como ligandos nucleares del factor PPAR, cruciales en la regulación de la homeostasis de la glucosa y los lípidos. La más estudiada es la Pioglitazona, que en un meta-análisis⁽³⁸⁾ que incluyó 7 estudios que incorporaron pacientes con y sin diabetes, demostró inducir una reducción en el grado de esteatosis, inflamación y balonización pero no significativo en fibrosis. Debe tenerse en cuenta que la Pioglitazona está asociada a ganancia de peso en estos estudios (promedio 4 kg) así como también a osteoporosis y predisposición al cáncer de vejiga.

Otros fármacos de uso concomitante en pacientes con esteatosis

Debido a que los pacientes son en gran proporción personas con dislipidemias, una pregunta que surge con

frecuencia es si es riesgoso o no administrarles estatinas, ante el temor infundado de causar algún perjuicio al hígado. En ese sentido hay varios estudios que demuestran que no solo se pueden prescribir dichos fármacos con confianza, sino que incluso pueden ser beneficiosos en aquellos con enfermedad hepática crónica, aunque no descompensada. Sin embargo, no hay estudios que avalen su utilización específicamente para el tratamiento del hígado graso⁽³⁹⁾. Asimismo, la metformina que es tan utilizada en pacientes con síndrome metabólico y diabetes (ya sea sola o coformulada con otros fármacos), pese a sus beneficios en el perfil metabólico y su contribución a la reducción del peso corporal, no ha demostrado mejorar ninguno de los parámetros histológicos mencionados en esta discusión (esteatosis, inflamación, balonización) e incluso hay una tendencia al empeoramiento de la fibrosis. Sin embargo, en poblaciones de diabéticos con hígado graso puede contribuir a reducir el riesgo de carcinoma hepatocelular⁽⁴⁰⁾. Otro grupo de medicamentos utilizados en el control de la diabetes son los análogos del GLP-1 (Glucagon-like peptide), de los cuales el más estudiado es el Liraglutide, que en diabéticos reduce la frecuencia de eventos cardiovasculares y muerte⁽⁴¹⁾. Armstrong y col. en un estudio preliminar fase 2 con 52 pacientes demostraron que el Liraglutide en dosis de 1.8 mg subcutáneo diarios lograron resolución de la EHNA en 39% comparado con 9% en los que recibieron placebo⁽⁴²⁾. Asimismo, otro grupo de medicamentos muy utilizados en el manejo de la diabetes tipo 2 son los inhibidores del co-transportador 2 de Sodio y Glucosa (SGLT2), empaglifozina y dapaglifozina. El primero ha sido estudiado en pacientes diabéticos con esteatosis hepática demostrando reducción en la cantidad de grasa evaluada por Resonancia Magnética y en los niveles de transaminasas⁽⁴³⁾.

Sin embargo aún no se puede hacer recomendaciones específicas en cuanto a la utilización de estos medicamentos en el contexto específico de la EHNA, y esperamos resultados de más estudios clínicos.

Fármacos en desarrollo

A pesar de que existen muchísimos estudios en curso para estudiar el impacto de los medicamentos en la reducción de la inflamación y/o fibrosis (o al menos no empeoramiento de esta última), hasta el momento no hay ninguno aprobado por las agencias reguladoras para el tratamiento de la EHNA. El receptor Farnesoide X es un receptor intracelular de ácidos biliares que regula muchísimas funciones homeostáticas en el hígado, principalmente lipogénesis y síntesis de ácidos biliares (autoregulación). El Ácido Obeticólico (AO), un agonista de este receptor, ya aprobado para el uso en pacientes con

Colangitis Biliar Primaria, viene siendo activamente investigado en pacientes con EHNA. El estudio fase 3 REGENERATE, en pacientes con EHNA estadio de fibrosis grados 2-3 comparó dosis de 10 vs. 25 mg diarios. Se logró una mejoría global en el score NAS, y la fibrosis mejoró en 12%, 18% y 23% en pacientes que recibieron placebo, 10 mg y 25 mg respectivamente⁽⁴⁴⁾. Aún se está evaluando los posibles efectos adversos de este fármaco como un posible aumento de los niveles de colesterol LDL, disminución de HDL y litiasis vesicular⁽⁴⁵⁾. Este estudio aún continúa y esperamos que pueda ser añadido a las opciones de tratamiento de estos pacientes en un futuro cercano.

El cenicriviroc es un inhibidor de receptores CCR2 y CCR5 localizados en el macrófago, la célula estelada y varias otras células que intervienen en el proceso de inflamación y fibrosis. A pesar de su atractivo mecanismo de acción y la expectativa puesta en este compuesto, el estudio de fase III AURORA ha sido recientemente discontinuado por no encontrarse diferencia con placebo⁽⁴⁵⁾. El elafibranor (agonista dual de receptores PPAR- α/δ) no demostró mejor resolución de la fibrosis y mejoría del score NAS en comparación con placebo y por lo tanto el estudio fase II RESOLVE-IT fue discontinuado^(39,45).

Existe especial interés en el rol de las hormonas tiroideas en el metabolismo hepático del colesterol y los triglicéridos y su reducción en la esteatosis hepática. La hormona tiroidea actúa sobre dos ligandos, TRH alpha y TRH beta, siendo esta última la más expresada en el hígado. La incidencia de hipotiroidismo clínico y subclínico es más frecuente en pacientes con hígado graso y NASH que en la población general⁽⁴⁶⁾. El resmetirom es un potente agonista de THR beta hepático, teniendo además en estudios iniciales un perfil lipídico favorable en los pacientes enrolados. Actualmente se están conduciendo los estudios MAESTRO-NASH y MAESTRO NAFLD-1 con resmetirom, evaluando resolución histológica y de parámetros hepáticos y cardiovasculares⁽⁴⁵⁾.

Cirugía bariátrica

Existe evidencia proveniente de estudios retrospectivos que en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica hay una mejoría sustancial en esteatosis, inflamación e incluso fibrosis. Un meta análisis reciente evaluó 32 estudios con más de 3000 biopsias hepáticas, donde se concluyó que la esteatosis se redujo en 66%, la balonización en 76% y la fibrosis en 40%⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, hacen falta estudios prospectivos para poder hacer recomendaciones más sólidas al

respecto. Es importante valorar los riesgos de dichos procedimientos bariátricos en cualquiera de sus modalidades, en pacientes con cirrosis. No solamente puede precipitarse una descompensación de la enfermedad de fondo, sino que las consecuencias nutricionales pueden ser devastadoras sobre todo cuando se trata de un paciente con cirrosis Child-Pugh B o C o Child A con hipertensión portal, considerándose formalmente contraindicada la cirugía bariátrica en estos pacientes⁽⁴⁸⁾.

Conclusiones y Mensajes Finales

1) Debe quedar claramente establecido que no es aceptable diagnosticar “hígado graso” en nuestros pacientes sin hacernos siempre la pregunta: “¿Habrà fibrosis asociada?”. Esto automáticamente nos obliga a mirar de cerca los parámetros antropométricos, clínicos que tenemos a la mano y a aplicar los scores de predicción de fibrosis que son de fácil acceso. Debemos prestar especial atención a nuestros pacientes obesos/sobrepeso y/o prediabéticos o diabéticos incluso con transaminasas normales.

2) Dado que la principal causa de mortalidad en estos pacientes es de índole cardiovascular, debemos al mismo tiempo estratificar el riesgo en ese aspecto y manejar al paciente en conjunto con el cardiólogo e internista, y ocasionalmente endocrinólogo.

3) Existen fármacos promisorios en el horizonte, sin embargo lo inmediato en el tratamiento integral de estos pacientes es mantener un peso cercano al ideal, ya que la sola pérdida de peso entre 5 y 10% tiene un impacto en la esteatosis y en la fibrosis hepática.

4) Es posible que aún existiendo estos fármacos en un futuro, nos encontremos con dificultades financieras o cobertura de seguro que impidan su uso, y siempre una dieta saludable, y ejercicio adecuado según la edad y condición del paciente seguirán siendo la piedra angular en el manejo de esta condición.

Referencias bibliográficas

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Non alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
2. Buzzetti E, Pinzani M, Tzochatziz EA. The multiple hit hypothesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016;65:1038-1048.
3. Bril F, Barb D, Portillo-Sánchez P, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in non alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2017;65:1132-1144.
4. Kitade I, Chen G, Ni Y, Ota T. on alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. *Nutrients* 2017;9(4):E387.
5. Yonoussi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of non alcoholic fatty liver disease meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
6. Cusi K. Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:275-279.
7. Yonoussi ZM, Golabi P, 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.
8. Schulz M, Tacke F. Identifying high risk patients: what we know so far. *Hepatic Med Evid Res* 2020;12:125-138.
9. Younes R, Bugianesi E. NASH in lean individuals. *Semin Liver Dis* 2019;39:86-95.
10. Crespo M, Lappe S, Feldstein AE, Alkhoury N. Similarities and differences between pediatric and adult nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016;65:1161-1171.
11. Abeysekera KWM, Fernandes GS, Hammerton G, et al. Prevalence of steatosis and fibrosis in young adults in the UK: a population - based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:295-305.
12. 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;148:547-555.
13. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017;66:1138-1153.
14. Vilar-Gómez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Won L, et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced non alcoholic liver disease: a multi-national cohort study. *Gastroenterology* 2018;155:443-457.
15. Arab JP, Dirchwolf M, Alvares-da-Silva MR, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2020;19:674-690.
16. Gunn NT, Schiffman ML. The use of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease: when to biopsy and in whom. *Clin Liver Dis* 2018; 22:109-119.
17. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001;35:195-199.
18. Bril F, Ortiz-López C, Lomonaco R, et al. Clinical value of

- liver ultrasound for the diagnosis of non alcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int* 2015; 35:2139-2146.
19. **Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al.** The NAFLD Fibrosis score: a non invasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
 20. **Castera L, Friedrich- Rust M, Loomba R.** Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156:1264-1281.
 21. **Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al.** Comparison of laboratory tests, ultrasound or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:1486-501.
 22. **Bertot LC, Jeffrey GP, de Boer B, et al.** Diabetes impacts prediction of cirrhosis and prognosis by non-invasive fibrosis models in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2018; 38:1793-1802.
 23. **Ampuero J, Pais R, Aller R, et al.** Development and validation of hepamet fibrosis scoring system- a simple, noninvasive test to identify patients with nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:216-225.
 24. **Petta S, Wong VW, Camma C, et al.** Serial combination of non invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:617-627.
 25. **Yoneda M, Imajo K, Takahashi H, et al.** Clinical strategy of diagnosing and following patients with nonalcoholic fatty liver disease based on invasive and non invasive methods. *J Gastroenterol* 2018;53:181-196.
 26. **Vilar-Gómez E, Martínez-Pérez Y, Calzadilla-Bertot L, et al.** Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-378.
 27. **Romero Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M.** Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017;67:849-846.
 28. **Gepner Y, Shelef I, Komy O, et al.** The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol* 2019;71:379-388.
 29. **Bambha K, Wilson LA, Unalp A, Loomba R, et al.** Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis. *Liver Int* 2014; 34:1250-1258.
 30. **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; 64:1388-1402.
 31. **Oh S, So R, Shida T, et al.** High intensity aerobic exercise improves both hepatic fat content and stiffness in sedentary obese men with nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2017; 7:43029.
 32. **Abdelbasset WK, Tantawy SA, Kamel DM, et al.** A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine* 2019;98:e14918.
 33. **Abdelbasset WK, Tantawy SA, Kamel DM, et al.** Effects of high intensity interval and moderate intensity continuous aerobic exercise on diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: A comparative randomized controlled trial. *Medicine* 2020;99:e19471.
 34. **Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley AV, et al.** Pioglitazone, vitamin E or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1675-1685.
 35. **Bril F, Bierbacki DM, Kalavalapalli S, et al.** Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2019; 42:1481-1488.
 36. **Vilar-Gómez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, et al.** Vitamin E improves transplant-free survival and hepatic decompensation among patients with nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis. *Hepatology* 2020;71:495-509.
 37. **Klein EA, Thompson Jr. IM, Tamgen CM, et al.** Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549-1556.
 38. **Mahady SE, Webster AC, Walker S, et al.** The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2011;55:1383-1390.
 39. **Arab JP, Dirchwolf M, Alvares-da-Silva M, et al.** Latin American Association for the Study of the Liver Practice Guidance for the Diagnosis and treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Hepatol* 2020;19:674-690.
 40. **Said A, Akhter A.** Meta-Analysis of randomized controlled trials of pharmacologic agents in non-alcoholic steatohepatitis. *Ann Hepatol* 2017;16:538-547.
 41. **Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.** Liraglutide and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *New Eng J Med* 2016;375:311-322.
 42. **Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al.** Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-690.
 43. **Kahl HL, Gancheva S, Strasburger K, et al.** Empaglifozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, Phase 4, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2020;43:298-305.
 44. **Yonoussi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al.** Obetholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;14:394:2184-2196.
 45. **Vuppalanchi R, Noureddin M, Alkhoury M, Sanyal A.** Therapeutic pipeline in nonalcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:373-392.

46. **Kim D, et al.** Subclinical hypothyroidism and low-normal thyroid function are associated with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:123-131.
47. **Lee Y, Doumouras AG, Yu J, et al.** Complete resolution of non-alcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1040-1060.
48. **Perysinakis I, Pappis HC, Margaris E.** Current controversies in metabolic surgery for non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Surg* 2019;29:1058-1067.

Contribución de autoría: Martín Tagle-Arróspide ha participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción y aprobación de la versión final.

Conflicto de interés: El autor no tiene conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Tagle-Arróspide M. Hígado graso: Epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Diagnóstico (Lima)*. 2022;61(3):243-250.

DOI: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v61i3.379>

Correspondencia: Martín Tagle Arróspide. 5803 NW 151 Street, Miami Lakes FL 33014, USA.

Correo electrónico: martintagle@gmail.com

Teléfono: (786)819-0342



Revista
DIAGNÓSTICO



Revista
DIAGNÓSTICO

FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

CORREO ELECTRÓNICO:

fihu-diagnostico@alafarpe.org.pe

WEB:

www.fihu.org.pe