

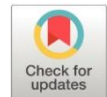


Diagnóstico, tratamiento y complicaciones actualizadas de la enfermedad de hígado graso no alcohólico

Updated diagnosis, treatment, and complications of the fatty liver disease

- ¹ Nicole Estefanía Rivadeneira Poveda  <https://orcid.org/0000-0002-6846-654X>
Interno Rotativo de la Carrera de Medicina en el Hospital General Ambato y Estudiante de la Carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato;
nrivadeneira6231@uta.edu.ec
- ² Verónica Cristina Jurado Melo  <https://orcid.org/0000-0002-5516-8092>
Médico tratante en el servicio de Medicina Interna del Hospital Básico de Pelileo y Docente en la Universidad Técnica de Ambato
vc.jurado@uta.edu.ec



Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 13/12/2022

Revisado: 10/01/2023

Aceptado: 10/02/2023

Publicado: 06/03/2023

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i1.2.2505>

Cítese:

Rivadeneira Poveda, N. E., & Jurado Melo, V. C. (2023). Diagnóstico, tratamiento y complicaciones actualizadas de la enfermedad de hígado graso no alcohólico. *Anatomía Digital*, 6(1.2), 6-29. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i1.2.2505>



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>
La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Attribution Non Commercial No Derivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Palabras claves:
EHGNA, hígado
graso, esteatosis,
esteatohepatitis,
fibrosis.

Keywords:
NAFLD, fatty
liver, steatosis,
steatohepatitis,
fibrosis.

Resumen

Introducción: La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es un trastorno metabólico caracterizado por la acumulación de grasa hepática. Se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más común en todo el mundo considerado como un problema de salud pública (prevalencia global del 24-45%), el diagnóstico y tratamiento se han convertido en un verdadero reto debido a la ausencia de sintomatología característica y fármacos que hayan sido aprobados. **Metodología:** Se realizó un análisis de la literatura más actualizada disponible mediante la recopilación de múltiples fuentes de información de artículos científicos, GPC y revisiones sistemáticas de los últimos 5 años, mediante los sistemas de búsqueda: Google Académico, PubMed, Medline, *ResearchGate*, *Medigraphic* y Biblioteca Cochrane Plus. **Resultados:** La EHGNA es una patología cuya prevalencia aumenta de forma paralela a la obesidad y la diabetes mellitus. Se caracteriza por la acumulación de grasa en las células hepáticas en quienes no cuentan con un historial de consumo de alcohol elevado y no es conocida otra causa secundaria. El diagnóstico se realiza de forma incidental en la mayoría de los casos, el *gold estándar* es la biopsia hepática, pero el método de elección es la ecografía por su bajo costo y accesibilidad. En la actualidad se cuentan con nuevos marcadores serológicos (NASH-CRN, NFS, SAF) que permiten un diagnóstico oportuno y seguimiento para el control de la patología. No existe un tratamiento definitivo. Sin embargo, los cambios en estilo de vida y los nuevos fármacos (cenicriviroc, elafibranor, ácido obeticólico) en base a la fisiopatología que permiten disminuir la esteatosis y fibrosis. **Conclusiones:** La EHGNA es una patología prevalente que requiere un diagnóstico oportuno que permita brindar un manejo integral de la patología que evite su progresión y mejorar así la calidad de vida de los pacientes. **Área de estudio:** gastroenterología.

Abstract

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a metabolic disorder characterized by the accumulation of liver fat. It has become the most common chronic liver disease worldwide considered as a public health problem (global prevalence of 24-

45%), diagnosis and treatment have become a real challenge due to the absence of characteristic symptoms and drugs that have been approved. **Methodology:** An analysis of the most up-to-date literature available was carried out by compiling multiple sources of information from scientific articles, CPGs and systematic reviews of the last 5 years, using the search systems: Google Scholar, PubMed, Medline, ResearchGate, Medigraphic and Cochrane Library Plus. **Results:** NAFLD is a pathology whose prevalence increases in parallel to obesity and diabetes mellitus. It is characterized by the accumulation of fat in liver cells in those who do not have a history of high alcohol consumption and no other secondary cause is known. The diagnosis is made incidentally in most cases, the gold standard is liver biopsy, but the method of choice is ultrasound for its low cost and accessibility. At present there are new serological markers (NASH-CRN, NFS, SAF) that allow a timely diagnosis and follow-up for the control of the pathology. There is no definitive treatment. However, lifestyle changes and new drugs (cenicriviroc, elafibranor, obeticholic acid) based on pathophysiology allow to reduce steatosis and fibrosis. **Conclusions:** NAFLD is a prevalent pathology that requires a timely diagnosis that allows providing a comprehensive management of the pathology that prevents its progression and thus improves the quality of life of patients.

Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), también conocida como NAFLD de acuerdo con sus siglas en inglés, ha sido definida históricamente como un trastorno metabólico que se caracteriza por la acumulación de grasa en las células hepáticas en aquellos pacientes que no tienen antecedentes de un elevado consumo de alcohol y no presentan otra causa secundaria conocida que pueda estar relacionada (1, 2, 3). Sin embargo, en la actualidad se ha propuesto denominarla enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD), un nuevo término que incluye la presencia de al menos un criterio metabólico, más esteatosis hepática diagnosticada por medio de marcadores séricos o imágenes y que no excluye otras posibles etiologías de enfermedades hepáticas (4, 5, 6).

Es la enfermedad hepática crónica más común a nivel mundial y se está convirtiendo en un problema de salud pública, tiene una prevalencia global aproximada del 24 al 45%, la cual es mayor en los pacientes con diabetes (56 a 76%) y obesidad (90%) (5, 7, 8), los estudios han identificado que América del Sur y Medio Oriente son las regiones con tasas más altas (3).

De acuerdo con la definición actual es una patología que puede tener varias etapas, ya que puede ir evolucionando desde una esteatosis aparentemente leve a grave, seguido de fibrosis, cirrosis y estar en camino a un proceso oncológico como es el carcinoma hepatocelular que se caracteriza por un proceso necro-inflamatorio y progresivo que conlleva una grave afectación del hígado e incluso la muerte; razón por la cual es considerada como la tercera causa de trasplante hepático (6, 9, 10).

El pilar fundamental del diagnóstico se basa en la determinación de la esteatosis hepática en al menos el 5% de las células; sin embargo, se puede retrasar al no presentar síntomas característicos y generalmente se lo realiza de forma incidental. Se realizan pruebas serológicas, bioquímicas y de imagen; la biopsia hepática es considerada como el estándar de oro para evaluar la progresión de la enfermedad (3, 7, 11).

El tratamiento adecuado requiere de un manejo integral que se basa en tres pilares principales que comprenden los cambios en el estilo de vida de los pacientes (dieta y ejercicio), terapia farmacológica y prevención de complicaciones. Es importante también atender las comorbilidades y enfermedades de base que puedan presentar (10, 12, 13). A pesar de que no existe una terapia farmacológica específica, en base a su fisiopatología existen estrategias terapéuticas innovadoras como los antioxidantes, antidiabéticos, agonistas del receptor farnesoide X, agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisoma, estatinas, probióticos y simbióticos que ofrecen una nueva visión de la patología y una oportunidad para controlarla y evitar su evolución (10, 13, 14).

Un diagnóstico oportuno juntamente con un tratamiento adecuado evita la progresión de la patología y el desarrollo de posibles complicaciones hepáticas y extrahepáticas como enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal o endocrinopatías. El retraso en la evaluación y manejo representa una gran carga económica para el sistema de salud y para el propio paciente; además, repercute en su calidad de vida. Evidenciando la necesidad de establecer protocolos de manejo pertinentes que guíen a los profesionales de salud (2, 15, 16).

Metodología

El presente trabajo de investigación consta de una revisión bibliográfica de tipo descriptiva, para lo cual se efectuó un análisis de la literatura más actualizada disponible mediante la recopilación de múltiples fuentes de información de artículos científicos,

guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas que fueron publicados en los últimos 5 años, a través de los sistemas de búsqueda: Google Académico (*Google Scholar*), *PubMed*, *Medline*, *ResearchGate*, *Medigraphic* y Biblioteca Cochrane Plus. Con el objetivo de brindar información actualizada a los lectores y que su uso permita una aproximación a un mejor conocimiento y entendimiento de la patología.

Resultados

La esteatosis hepática que se ha convertido con el transcurso de los años en la enfermedad hepática crónica más prevalente a nivel mundial es conocida como EHGNA (enfermedad del hígado graso no alcohólico), o también denominada como NAFLD (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease*, por sus siglas en inglés) (17, 18).

Se define como una condición clínico-patológica que se caracteriza principalmente por la acumulación de grasa (esteatosis) en los hepatocitos y que desencadenan daños en el hígado comparables a los producidos por el consumo excesivo de alcohol, pero en aquellas personas que no cuentan con un historial de consumo crónico y en ausencia de otras causas secundarias de esteatosis (tabla 1) (1, 12, 17).

Tabla 1. *Esteatosis hepática*

Causas de esteatosis hepática
Consumo excesivo de alcohol
Mayor a 40 gramos al día en hombres
Mayor a 20 gramos al día en mujeres
Uso de fármacos:
Amiodarona
Metotrexato
Tamoxifeno
Corticoides
Antirretrovirales
Ácido valproico
Hepatitis C (genotipo 3 del VHC)
Síndrome de Reye
Complicaciones durante el embarazo:
Esteatosis asociada al embarazo
Síndrome de HELLP
Enfermedad de Wilson
Lipodistrofias
Nutrición parenteral
Errores innatos del metabolismo: déficits de lipasa ácida lisosómica
Disminución calórica subaguda o crónica grave

Fuente: Caballería et al. (12)

Es una enfermedad multisistémica conformada por un amplio espectro de patologías y alteraciones hepáticas que comprenden un proceso dinámico y que pueden evolucionar gradualmente desde una esteatosis simple caracterizada por la acumulación de vacuolas de grasa a nivel macro o microvesicular que compromete al menos el 5% del parénquima

hepático (1, 9, 12), lo que no genera daño hepatocelular y tiene pocas complicaciones al ser considerada como una entidad relativamente benigna; hasta una esteatohepatitis en donde la acumulación de grasa en el hígado se acompaña de balonización e inflamación lobulillar, entidad que es más agresiva y si no es controlada conlleva un riesgo alto de desarrollar fibrosis hepática, cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (17, 18, 19).

Por lo que en la actualidad se ha propuesto denominarla enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica o MAFLD (*Metabolic (dysfunction) Associated Fatty Liver Disease*), ya que es un término que descarta aquellos criterios de exclusión utilizados tradicionalmente y que trivializan su importancia, y por el contrario permite la inclusión de criterios positivos para su diagnóstico. Se define como un trastorno metabólico caracterizado por la presencia de grasa a nivel de los hepatocitos asociado al menos a uno de los siguientes criterios: sobrepeso u obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o evidencia de alteraciones metabólicas (tabla 2) (1, 4, 10).

Tabla 2. Alteraciones metabólicas

Presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo:	
Circunferencia de la cintura	≥102 cm en hombres ≥88 cm mujeres
Presión arterial	≥130/85 mmHg
Triglicéridos plasmáticos	Tratamiento farmacológico específico para la patología ≥150 mg/dL
Colesterol HDL en plasma	Tratamiento farmacológico específico para la patología <40 mg/dL en hombres <50 mg/dL en mujeres
Prediabetes	Tratamiento farmacológico específico para la patología Niveles de glucosa en ayunas: 100 a 125 mg/dL Niveles de glucosa dos horas tras sobrecarga oral: 140 a 199 mg/dL Valores de HbA1C: 5,7% a 6,4%
Índice HOMA-IR (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina)	≥2,5
Nivel de Proteína C Reactiva (PCR) de alta sensibilidad en plasma	>2 mg/L

Fuente: Guerra et al. (4)

Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en todo el mundo es de aproximadamente 24 a 45%, puede llegar al 76% en pacientes diabéticos y hasta un 90% en pacientes con obesidad. En América del Sur se ha evidenciado una prevalencia más alta, debido principalmente a los malos hábitos alimenticios y falta de ejercicio (5, 7).

Se produce con mayor frecuencia en hombres que en mujeres en edad fértil; sin embargo, en mujeres postmenopáusicas al perder su efecto protector su prevalencia es similar y aumenta con la edad. En cuanto a la etnicidad es más común en hispanos, seguido de caucásicos y con menor riesgo pacientes de raza negra (5, 7).

Presenta una incidencia aproximada de 20 a 86 casos por cada 1000 personas al año, que puede variar en dependencia del método diagnóstico utilizado (9). La EHGNA es una enfermedad que puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica con una prevalencia del 4 al 5%, de los cuales el 20% de los casos pueden desarrollar fibrosis con el consiguiente riesgo de cirrosis y cáncer hepático en casos más graves (12).

La repercusión en la morbilidad y mortalidad a nivel mundial crece a pasos agigantados paralelamente con el incremento del sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico (9). Debido a la creciente prevalencia de la enfermedad, así como de sus comorbilidades y complicaciones, ahora se la considera como la próxima epidemia en hepatología y se convertirá en la principal causa de trasplante hepático (1, 5, 10).

Fisiopatología

La EHGNA es un proceso que se produce por una compleja interacción entre factores de riesgo ambientales, genéticos, epigenéticos, demográficos, dietéticos y clínicos (figura 1) (7, 20).

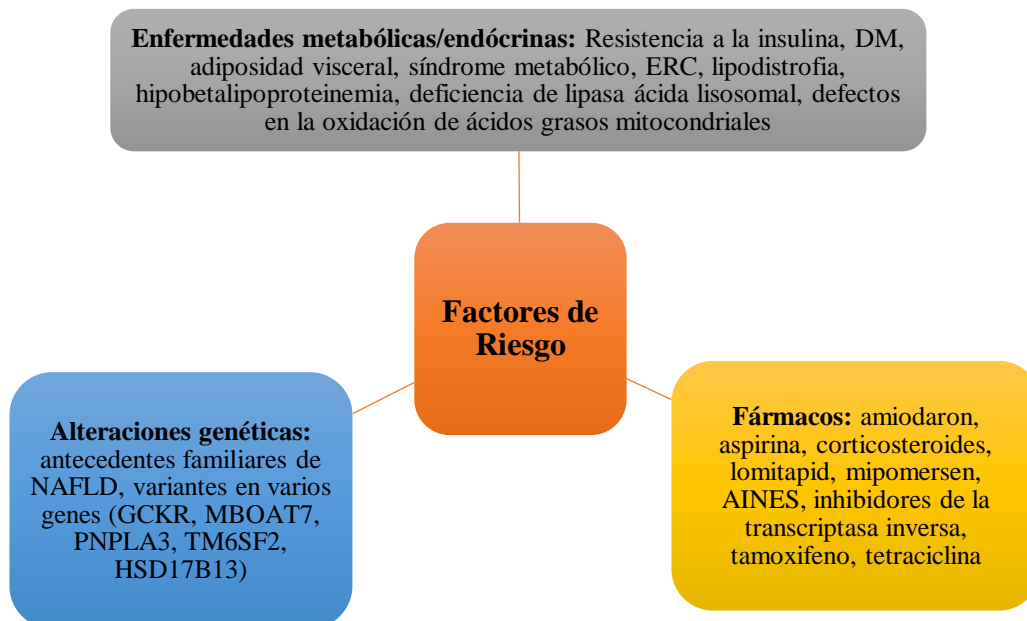


Figura 1. Factores de Riesgo para EHGNA

Fuente: Duell et al. (24)

Gracias a las investigaciones científicas realizadas se ha propuesto que son varios los mecanismos que coexisten y pueden llegar a explicar el desarrollo de la patología y su evolución progresiva; sin embargo, a pesar de los esfuerzos en los estudios su etiopatogenia no se comprende en su totalidad (10, 21). En la esteatosis hepática se identifica una gran cantidad de grasa en el tejido hepático como producto de un desequilibrio entre la entrada y eliminación de lípidos al exceder la capacidad del hígado (10).

Los ácidos grasos libres (AGL) que ingresan en el hígado se originan esencialmente de dos procesos que son la lipogénesis de novo (LDN) de AGL a partir de glucosa y fructosa, así como de la lipólisis de los triglicéridos (TG) dentro del tejido adiposo. A su vez, la oxidación de ácidos grasos mitocondriales (AGM) y la generación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) permiten su eliminación. Cuando se origina alguna alteración dentro de este proceso se puede fomentar la lipotoxicidad mediante la producción de metabolitos lipídicos tóxicos, que provocan un mayor estrés hepatocelular que puede resultar en la progresión de la esteatosis simple a una esteatohepatitis (10).

La mayor parte de las hipótesis establecidas coinciden en que la insulino-resistencia (IR) y la obesidad cumplen un papel fundamental dentro del desarrollo de la patología (10).

La insulina tiene una acción “anti-lipólisis” y debido a su desregulación en el tejido graso los AGL permanecen altos y crean un mayor flujo hacia el hígado (13, 18). La hiperinsulinemia generada con el fin de superar la IR potencia la LDN, incrementando la síntesis de TG y potenciando la gluconeogénesis en el hígado (16). La acumulación de grasa en el hígado también estimula una resistencia hepática al glucagón que intenta ser compensada con un aumento de esta hormona a nivel del páncreas y se instala un círculo vicioso (eje hígado-páncreas), que causa finalmente hiperglucemia y formación intrahepática de AGL a partir de glucosa (13, 22, 23).

Si los mecanismos compensatorios hepáticos no funcionan adecuadamente o es superada su capacidad, la acumulación de ciertos lípidos tóxicos como los ácidos grasos saturados, ceramidas, diacilgliceroles, lisofosfatidilcolina (LPC) y colesterol libre, dan lugar a la lipotoxicidad (eje tejido adiposo-hígado), que a su vez genera alteración del funcionamiento de los orgánulos, estrés oxidativo, activación de la respuesta inflamatoria y daño celular (10, 23).

Estas especies lipotóxicas son capaces de desencadenar la maquinaria apoptótica hepatocitaria mediante la estimulación de vías intrínsecas o extrínsecas que inician la alteración del funcionamiento de los orgánulos como la disfunción mitocondrial y el estrés del retículo endoplasmático que dan lugar al estrés oxidativo, la activación de la respuesta inflamatoria con la consiguiente liberación de citocinas proinflamatorias que producen daño celular y activan a los adipocitos hepáticos o células estrelladas que juegan

un papel crucial en la progresión a esteatohepatitis y fibrosis ya que se pueden convertir en miofibroblastos proliferativos, cuya función principal es formar componentes de la matriz extracelular, así como tejido cicatricial y necrótico, y por consiguiente predisponen al desarrollo de cirrosis y en el peor de los casos hepatocarcinoma (10, 13, 18).

Diagnóstico

El diagnóstico se ha convertido en un verdadero reto para los profesionales de la salud debido al cuadro clínico inespecífico (tabla) que pueden llegar a tener los pacientes quienes en su mayoría se encuentran asintomáticos y la sospecha de esteatosis se origina por alteraciones hepáticas observadas en exámenes analíticos (tabla 3) de rutina o estudios de imagen realizados por otros motivos (4).

Tabla 3. Cuadro clínico de la EHGNA

Cuadro clínico de la EHGNA	
Se pueden presentar una variedad de signos y síntomas:	Alteraciones en pruebas de laboratorio:
Fatiga	Transaminasas elevadas (elevación predominante de la AST sobre ALT sugiere un compromiso fibrótico) (14).
Malestar general	Ferritina y los anticuerpos antinucleares pueden elevarse
Molestias en hipocondrio derecho	GGT elevada
Aumento del IMC (generalmente >25)	Fosfatasa alcalina elevada
Hipertensión arterial	PCR aumentada
Hepatomegalia	citoqueratina 18 es un marcador de apoptosis
Acanthosis nigricans	
Estigmas de enfermedad hepática avanzada: prurito, ictericia y sarcopenia	
Nota: Es importante destacar que la alteración de los parámetros puede orientar al diagnóstico de la patología, pero su ausencia no la descarta	

Fuente: Saavedra et al. (5) y Carretto (7).

La biopsia hepática es considerada como la prueba gold standard; sin embargo, el método de elección es la ecografía debido a su accesibilidad y bajo costo (7, 19).

Como se vio anteriormente en la definición de la patología, tradicionalmente el diagnóstico de la EHGNA se realiza mediante la evidencia de esteatosis hepática; ya sea por métodos de imagen, histológicos o serológicos, y descartando otras causas secundarias posibles (1, 12, 18). Es importante siempre tener en cuenta los factores los factores de riesgo y las comorbilidades generalmente asociadas a la patología, ya que no solo influyen en el diagnóstico, sino también en el adecuado manejo posterior de los pacientes (8).

La biopsia hepática es un método considerado como el estándar de oro ya que permite visualizar la presencia de esteatosis (acumulación de grasa en más del 5% de las células hepáticas) confirmando el diagnóstico de la EHGNA 12. Además, facilita la diferenciación con la esteatohepatitis (cuando se aprecia balonización hepatocelular, presencia de cuerpos de apoptosis o inflamación de los lobulillos que se localizan

particularmente en la zona 3 del acino) y posibilita determinar el grado de fibrosis (6, 12). Sin embargo, no se lo utiliza de forma rutinaria por su alto costo y por las complicaciones (sangrado y neumotórax) que puede generar al ser un estudio invasivo (5). Dentro de los sistemas de clasificación histológica que ayudan con la evaluación de la actividad de la enfermedad y la estadificación de la fibrosis, los más usados son NASH-CRN y SAF (12, 24).

La Red de Investigación Clínica de Esteatohepatitis No Alcohólica (NASH CRN, por sus siglas en inglés *Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network*): Es un sistema de puntuación con valores del 0 a 8, que permite determinar la evolución de la EHGNA, mediante la valoración de tres criterios (esteatosis, balonización de los hepatocitos e inflamación lobulillar) (tabla 4) (12, 25, 26).

Tabla 4. Clasificación de la actividad de la EHGNA por el sistema NASH-CRN (NASH Activity Score, NAS)

Esteatosis	Inflamación lobulillar	Balonización
0: < 5%	0: Ninguna	0: Ninguna
1: 5-32%	1: < 2 focos	1: leve
2: 33-66%	2: 2-4 focos	2: abundante
3: > 66%	3: > 4 focos	

Fuente: Caballería et al. (12)

Puntuación de actividad de esteatosis y fibrosis (SAF, por sus siglas en inglés *steatosis activity fibrosis*): Es un sistema de puntuación con valores del 0 a 4, que permite determinar la evolución de la EHGNA, mediante la valoración de dos criterios (balonización de los hepatocitos e inflamación lobulillar) (tabla 5) (12, 25, 26).

Tabla 5. Clasificación de la actividad de la EHGNA por el sistema SAF

Inflamación lobulillar	Balonización
0: Ninguna	0: Ninguna
1: 1-2 focos	1: Grupos de hepatocitos de tamaño similar a los hepatocitos normales con forma redondeada y citoplasma reticulado
2: >2 focos	2: Grupos de hepatocitos al menos ≥ 2 veces el tamaño normal con forma redondeada y citoplasma reticulado

Fuente: Caballeria et al. (12).

Estos dos sistemas de puntuación también facilitan la estadificación de la fibrosis en cuatro grados, en base a las mismas características histológicas (tabla 6) (12,25,26).

Tabla 6. Estadio de la fibrosis hepática según la clasificación CRN Fibrosis Stagin

Estadio de la fibrosis hepática según la clasificación CRN Fibrosis Stagin	
0	Sin fibrosis
1 ^a	Fibrosis perisinusoidal (zona 3) leve
1b	Fibrosis perisinusoidal (zona 3) moderada

Tabla 6. Estadio de la fibrosis hepática según la clasificación CRN Fibrosis Stagin (continuación)

Estadio de la fibrosis hepática según la clasificación CRN Fibrosis Stagin	
1c	Fibrosis periportal/portal exclusivamente
2	Fibrosis zona 3 + periportal /portal
3	Puentes de fibrosis
4	Cirrosis

Fuente: Caballeria et al. (12).

Pruebas Serológicas

En la actualidad destaca el empleo de métodos indirectos y no invasivos, como son los índices serológicos; cada uno de los cuales evalúa diferentes variables (marcadores bioquímicos y características antropométricas) para predecir el riesgo de esteatosis, esteatohepatitis o fibrosis (5, 12).

Evaluación de esteatosis

Fatty liver index (FLI): El índice de hígado graso valora el IMC, el perímetro abdominal, los niveles plasmáticos de triglicéridos y gamma glutiltransferasa (GGT). Cuando se obtiene un FLI ≥ 60 , el paciente presenta una alta probabilidad de desarrollar esteatosis con un valor predictivo positivo de 4,3 y una especificidad de 86%; mientras que un FLI < 30 descarta este diagnóstico con un valor predictivo negativo de 0,2 y una sensibilidad de 87% (12, 26, 27).

Hepatic Steatosis Index (HSI): El índice de esteatosis hepática valora el IMC, el tipo de diabetes mellitus, y la relación de las enzimas aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (ALT/AST). Cuando se obtiene un HSI ≥ 36 , el paciente presenta una alta probabilidad de desarrollar esteatosis con un valor predictivo positivo de 6,06 y una especificidad de 92%; mientras que un FLI < 30 descarta este diagnóstico con un valor predictivo negativo de 0,18 y una sensibilidad de 93% (12, 26, 27).

Evaluación de esteatohepatitis

Citoqueratina 18 fragmentada (CK18-F): Es la medición de un producto de degradación de la apoptosis de los hepatocitos que permite predecir la presencia de esteatohepatitis con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86% (4, 8).

Se han desarrollado varios modelos predictivos como el NASHTTEST o el NASH diagnóstico, que se basan en el análisis de las manifestaciones clínicas y parámetros de laboratorio que pueden orientar en el diagnóstico de la esteatohepatitis. De igual manera, se puede llevar a cabo el estudio y medición de otros marcadores como el FGF21 (factor de crecimiento de fibroblastos (21), la adiponectina, la interleucina 6, la interleucina 8 y el factor de necrosis tumoral que son marcadores de inflamación y estrés oxidativo. Sin

embargo, estos modelos han sido estudiados en grupos pilotos o poblaciones muy pequeñas con resultados contradictorios y que no han sido validados para su aplicación en poblaciones más grandes (4, 27).

Evaluación de la fibrosis hepática

En la actualidad se cuentan con varios índices serológicos validados y no validados para determinar el grado de fibrosis como el NFS, FIB-4, FibroTest, APRI, BAAT, HFS BARD score, entre otros; sin embargo, su utilización no se realiza con frecuencia debido a que el cálculo de las fórmulas requiere de un costo determinado, otras emplean variables o biomarcadores que no son de fácil acceso o en muchos de los casos el desconocimiento de este tipo de métodos de evaluación (28).

NAFLD Fibrosis Score (NFS): Para su cálculo es necesario valorar los niveles de albúmina, la relación de AST/ALT, el recuento de plaquetas, el IMC, la edad y la hiperglicemia. En base a la combinación de estas variables se puede establecer el nivel de riesgo de desarrollar fibrosis; el cual puede ser alto (índice de NFS mayor a 0,676), intermedio (índice de NFS de $-1,455$ a 0,676) mayor a 0,676) o bajo (índice de NFS menor a $-1,455$) (19, 28).

Fibrosis-4 score (FIB-4): Para su cálculo se requiere valorar los niveles de AST, los niveles de ALT, el recuento de plaquetas y la edad. En base a la combinación de estas variables se puede establecer el nivel de riesgo de desarrollar fibrosis; el cual puede ser alto (FIB-4 mayor a 2,67 con un valor predictivo positivo del 75%), intermedio (FIB-4 de 1,30 a 2,67) o bajo (FIB-4 menor a 1,30 con un valor predictivo positivo del 75%) (4, 12, 28).

Métodos de imagen

Ecografía abdominal: Ha sido considerado como el método de elección para el diagnóstico de la EHGNA debido a su accesibilidad y bajo costo. A nivel del hígado se puede diferenciar un tejido hiperecogénico o la infiltración grasa difusa que se evidencia como un hígado brillante (21). También permite la identificación de signos sugestivos de cirrosis (como esplenomegalia, ascitis o la presencia de bordes nodulares) (12). Tiene una sensibilidad del 85% y especificidad del 94% (5), para la detección de esteatosis, con lo que se confirma el diagnóstico de la patología; sin embargo, su ausencia no la descarta (12); esta sensibilidad disminuye en pacientes obesos y en quienes presentan una esteatosis moderada (23).

Tomografía axial computarizada: Es una herramienta de gran utilidad para la determinación de la cantidad de grasa a nivel del hígado, también permite identificar esplenomegalia secundaria a hipertensión portal, cuadro que sugiere fibrosis avanzada por EHGNA (7). Tiene una alta sensibilidad que oscila del 82 al 97% y una especificidad

aproximada del 72,7 al 88,5% (5). Sin embargo, presenta desventajas por la exposición a la radiación y su eficacia puede disminuir en casos de esteatosis leve (8).

Resonancia magnética: Es un método preciso para la evaluación de la infiltración grasa, que cuenta con buena correlación histológica (7). Tiene una sensibilidad del 96% aproximadamente y una especificidad que llega hasta el 100% (5). Por lo que es considerado como el método no invasivo más preciso para el diagnóstico y cuantificación de la esteatosis en el hígado, especialmente cuando se emplea la técnica de fracción de grasa de densidad de protones (PDFF) (23, 29, 30).

Elastografía o Fibroscan: Es una técnica de imagen que permite determinar y cuantificar la rigidez hepática, que se relaciona de forma adecuada con el grado de fibrosis que puede presentar (12). Se cuentan con varios dispositivos no invasivos para realizar esta técnica como la Fibroscan® (elastografía de transición controlada por vibración), SWE (elastografía de onda de corte), elastografía por ARFI (impulso por imagen de fuerza de radiación acústica) y la MRE (elastografía por resonancia magnética; siendo la última la mejor técnica ya que ha mostrado una mayor precisión diagnóstica y mejores resultados en pacientes con un IMC mayor o igual a 40 (20, 31).

Tratamiento

La EHGNA es una patología compleja que requiere un manejo integral (tratamiento no farmacológico, farmacológico y quirúrgico) que incluye cambios en el estilo de vida del paciente, empleo de fármacos y control de los factores de riesgo y comorbilidades asociadas (5).

Tratamiento no farmacológico

Modificaciones en el estilo de vida

Según las guías de práctica clínica de EASL–EASD–EASO recomiendan modificar de forma integral las prácticas en el diario vivir que conlleven principalmente a la reducción de peso y con ello disminuir la esteatosis hepática y mantener un control metabólico (32, 33):

- Restricción energética: De 500 a 1000 kilocalorías por día
- Composición de macronutrientes: Consumir grasas en baja a moderada cantidad y carbohidratos en moderada a gran cantidad.
- Eliminación de la ingesta de fructosa (en alimentos y bebidas)
- No consumir alcohol o en su defecto en hombres menor a 30 gramos y en mujeres menor a 20 gramos por día
- Se debe realizar actividad física (al menos de 150 a 200 minutos cada semana, incrementando paulatinamente la intensidad) (33)

Tratamiento Farmacológico

Existen numerosas investigaciones sobre los fármacos que pueden ser beneficiosos para la patología; sin embargo, no existen medicamentos específicos que hayan sido aprobados por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) para su tratamiento definitivo. No obstante, se cuenta con fármacos prometedores (tabla 7) que pueden ayudar a controlar la enfermedad (1, 10)

Tabla 7. Fármacos prometedores para la EHGNA

Fármaco – Mecanismo de acción	Estudios Realizados	Nivel de Evidencia	Duración de la Fase	Resultados
Vitamina e Antioxidante	PIVENS (Pioglitazona versus vitamina E versus placebo para el tratamiento de pacientes no diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica)	Estudio de fase III	Desde el 2005 hasta el 2009	Resolución de la esteatosis hepática
Liraglutida Agonista de GLP-1	LEAN (Acción y eficacia de la liraglutida en la esteatohepatitis no alcohólica)	Estudio de fase II	Desde el 2010 al 2014	Resolución de la esteatosis hepática Disminución de la fibrosis
Pioglitazona Activación de PPAR gamma	PIVENS (Pioglitazona versus vitamina E versus placebo para el tratamiento de pacientes no diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica)	Estudio de fase III	2018	Resolución de la esteatosis hepática
Cenicriviroc (CVC) Antagonista de los receptores de quimiocinas CCR2 y CCR5	CENTAUR (Estudio de eficacia y seguridad de cenicriviroc para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica en sujetos adultos con fibrosis hepática) AURORA (Estudio de fase 3 para la eficacia y seguridad de CVC para el tratamiento de la fibrosis hepática en adultos con esteatohepatitis no alcohólica)	Estudio de fase IIB	Desde el 2014 al 2017	Disminución de la fibrosis
Elafibranor Activación dual PPAR alfa y delta	Estudio de fase IIB para evaluar la eficacia y seguridad de GFT505 versus placebo en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica RESOLVE-IT (Estudio de fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad de elafibranor versus placebo en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica)	Estudio de fase IIB	Del 2012 al 2015	Resolución de la esteatosis hepática Disminución de la fibrosis
		Estudio de fase III	En curso desde el 2016	Aún no se cuenta con resultados definitivos

Tabla 7. Fármacos prometedores para la EHGNA (continuación)

Fármaco – Mecanismo de acción	Estudios Realizados	Nivel de Evidencia	Duración de la Fase	Resultados
Ácido obeticólico	REVERSA (Estudio que evalúa la eficacia y seguridad del ácido obeticólico en sujetos con compensación cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica)	Estudio de fase III	En curso desde el 2017	Aún no se cuenta con resultados definitivos
Activación del receptor X farnesoide	El receptor farnesoide X (FXR) ligando ácido obeticólico en el ensayo de tratamiento de NASH (FLINT)	Estudio de fase IIB	Del 2011 al 20214	Disminución de la fibrosis

Fuente: Pydyn et al. (3) y Ruissen et al. (23).

Antioxidantes (Vitamina e): Son sustancias que tienen la capacidad de inhibir o disminuir la oxidación; ya que evitan la formación, propagación y concentración de radicales libres, y los transforman en metabolitos menos activos (34).

Agonistas del receptor farnesoide X (FXR): Es un receptor que se expresa en el hígado, el intestino, los riñones y el tejido adiposo. Participa en la regulación del metabolismo de la glucosa (incrementa la sensibilidad a la insulina) y del tejido adiposo (estimula la liberación de adipocinas y citocinas antiinflamatorias), reduciendo el estrés oxidativo, la inflamación y fibrosis en los tejidos (35).

Agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR): Permiten controlar la expresión de genes que participan en el metabolismo de los lípidos y la glucosa al reducir la gluconeogénesis y resistencia a la insulina en los tejidos (muscular, hepático y graso), también tiene efecto antiinflamatorio y estimula al tejido adiposo para una mayor secreción de adiponectina que favorece la beta oxidación ácidos grasos libres hepáticos (3, 8).

Agonistas del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1): Son fármacos que potencian la acción de GLP-1 que es una hormona incretina que se deriva del intestino y permite un incremento en la secreción de insulina y disminución en la producción de glucagón en las células beta pancreáticas (manteniendo un control de la glucosa) (3).

Inhibidores de la proteína transportadora de sodio/glucosa 2 (SGLT2): Son fármacos que inhiben la acción de la SGLT2 (localizados principalmente en el tejido renal y en menor proporción en el tejido hepático) y permiten una menor reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal del riñón e intensifican su eliminación en la orina, con lo que se reduce las concentraciones de glucosa (36).

Antagonistas del receptor CCL tipo 2 (CCR2) y tipo 5 (CCR5): Son fármacos que cumplen la función contraria de este tipo de receptores. El bloqueo de CCR2 minimiza la

captación, el transporte y la infiltración de macrófagos y monocitos a nivel del tejido hepático afectado. El bloqueo de CCR5 altera la activación, función y proliferación de las células estrelladas hepáticas (que intervienen directamente en la fibrogénesis) (3, 11).

Otros grupos farmacológicos: Otros estudios han probado los probióticos, simbióticos, agonistas del receptor beta de la hormona tiroidea o la inhibición de la acetil-CoA carboxilasa; sin embargo, no se cuentan con resultados definitivos que permitan la aprobación de estos (3, 11).

Tratamiento quirúrgico

Trasplante Hepático: Está indicado principalmente para aquellos pacientes que presentan cuadros de fibrosis hepática y cuya función se ha visto totalmente disminuida. Generalmente es necesaria para aquellos pacientes con cirrosis o que han desarrollado carcinoma hepático (3, 11).

Cirugía Bariátrica: Se debe considerar como opción en los pacientes con obesidad mórbida y que no presentan una respuesta adecuada al tratamiento no farmacológico (cambios en el estilo de vida). Se ha visto que esta intervención mejora la esteatohepatitis en el 85% de los casos y mejora los parámetros clínicos, histológicos y bioquímicos (17).

Complicaciones Hepáticas

Los pacientes con EHGNA tienen una alta probabilidad de desarrollar complicaciones hepáticas en base a su patogénesis, que se origina por un complejo proceso que inicia con la acumulación excesiva de grasa hepática; que da lugar a la activación de citocinas proinflamatorias, estrés oxidativo, apoptosis de las células hepáticas, esteatohepatitis, inflamación, necrosis, cicatrización y fibrosis. (1,8). Con la evolución de la enfermedad y la progresión de la fibrosis hepática (considerado como el denominador común en todas las complicaciones), se puede desarrollar principalmente cirrosis y carcinoma hepatocelular que incrementan la morbimortalidad en forma significativa y se ha convertido en una de las principales indicaciones para el trasplante de hígado (29).

Complicaciones Extrahepáticas

La acumulación excesiva de ácidos grasos en forma de diacilglicerol se produce a nivel del tejido hepático; así como en otros tejidos (3). La adiposidad visceral juega un papel importante en combinación con la acumulación de grasa hepática, los cuales fomentan un estado de inflamación sistémica y los predispone a padecer diversas patologías extrahepáticas (2).

Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2)

Existe una relación recíproca entre la EHGNA y la DM que involucra la disfunción del tejido graso, el desarrollo de la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina (2, 8).

Patogénesis: Cuando se produce una acumulación de grasa hepática, el hígado se vuelve resistente a la insulina, con el consiguiente exceso de producción de VLDL y glucosa. Este proceso estimula una mayor secreción de insulina (hiperinsulinemia); creando un círculo vicioso y dando lugar a la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (2, 8). En la investigación realizada por Framingham se constató que la EHGNA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DMT2 al presentar una mayor susceptibilidad en relación con aquellos pacientes que no padecían enfermedad de hígado graso no alcohólico (21) por lo que es importante realizar pruebas de cribado para diabetes cada año (2).

Enfermedad cardiovascular (ECV)

La ECV se ha convertido en la principal causa de mortalidad en los pacientes con EHGNA, por lo que numerosos estudios se han centrado en su identificación y control (2).

Patogénesis: La esteatosis hepática en combinación con la obesidad visceral predisponen a la producción de citocinas proinflamatorias (Proteína C Reactiva de alta sensibilidad, TNF, macrófagos, IL-6, adipocinas) que generan una inflamación sistémica y la producción hepática de moléculas proaterogénicas (PCR, fibrinógeno y el inhibidor del plasminógeno activado 1) que genera finalmente disfunción endotelial y aterosclerosis (2, 8).

La presencia de fibrosis hepática produce alteraciones en la función (disfunción diastólica y dificultad en la captación miocárdica de glucosa) y en la morfología del corazón (aumento en el índice de masa y el diámetro del ventrículo izquierdo). Por lo que, la identificación de fibrosis hepática avanzada es un importante predictor para la morbimortalidad cardiovascular asociada (9). En un estudio que contó con la participación de 2804 pacientes, con la utilización de la puntuación de Framingham se evidenció un mayor riesgo de desarrollar ECV en pacientes con EHGNA en relación con pacientes que se encontraban sanos (31).

Enfermedad renal crónica (ERC)

En nuevas investigaciones realizadas se ha observado que la presencia de EHGNA se encuentra fuertemente relacionada con el desarrollo y progresión de ERC de forma

independiente (sin asociación a los factores de riesgo tradicionales) y en forma bidireccional la ERC también puede favorecer la progresión de EHGNA (2).

Patogénesis: La ERC se define como una reducción estimada de la filtración glomerular (eGFR), presencia de proteinuria o de microalbuminuria. Generalmente se considera al proceso progresivo de lipotoxicidad, estrés oxidativo e inflamación crónica como contribuyentes importantes de la patogénesis de la ERC, ya que activan vías de inflamación y promueven la disfunción endotelial y una mayor regulación de las moléculas de adhesión. Además, existe alteración en los niveles de fetuina A (promotor de IR) y de adiponectina (su disminución se correlaciona con microalbuminuria y proteinuria) (2). Sin embargo, nueva evidencia de estudios experimentales sugiere la participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que se activa de forma excesiva durante la formación de tejido fibrótico en el hígado, correlacionando así el daño hepático con el daño renal, mecanismo que se produce independientemente a la resistencia a la insulina y otros factores de riesgo como la DMT2, la obesidad y la hipertensión (9).

Apnea Obstructiva del Sueño (AOS)

Este síndrome afecta al 4% de la población en general y se presenta con mayor frecuencia en pacientes obesos (25-35%). Se caracteriza por un estado intermitente de hipoxia crónica que genera una mayor producción de citocinas proinflamatorias, induce el estrés oxidativo, promueve la IR, genera inflamación y disfunción endotelial que favorecen en conjunto a la fibrogénesis hepática y contribuyen a la morbimortalidad por ECV. Además, en pacientes con un cuadro de AOS severa se evidencia una elevación de las enzimas hepáticas (AST y ALT), lo que se asocia a un incremento en la esteatosis a nivel del hígado (2, 8).

Otras Complicaciones

La EHGNA se encuentra asociado a múltiples patologías como las endocrinopatías (hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico) y neoplasias (principalmente cáncer colorrectal), cuya patogénesis se correlaciona directamente con los factores de riesgo que tienen en común (2, 8).

Conclusiones

- La enfermedad por hígado graso no alcohólico es una patología caracterizada por la acumulación de grasa a nivel del tejido hepático, cuya prevalencia está en aumento en todo el mundo convirtiéndose en la enfermedad hepática más común; repercute de forma negativa en la salud de los pacientes a corto y largo plazo cuando no es manejada de forma adecuada y también en los sistemas de salud en relación con el costo que representa el manejo de los pacientes.

- La dificultad en el diagnóstico se debe principalmente a que la patología no presenta un cuadro clínico característico y se realiza de forma incidental por hallazgos en exámenes que se solicitaron por otros motivos. El estándar de oro es la biopsia hepática que permite la determinación y cuantificación de la grasa en el hígado; sin embargo, el método de elección es la ecografía abdominal por ser un método no invasivo, accesible y de bajo costo. En la actualidad gracias a numerosas investigaciones se han logrado desarrollar marcadores de esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis; mediante los cuales se busca una detección temprana de la enfermedad, sobre todo en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo y enfermedades concomitantes que pueden
- El tratamiento de la EHGNA tiene como pilar fundamental los cambios en estilo de vida que en conjunto permiten una reducción en el peso de los pacientes con el consiguiente efecto beneficioso sobre la esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis. A pesar de que no existe un medicamento específico que haya sido aprobado para su uso, existen numerosos estudios que han identificado varios fármacos considerados prometedores por sus efectos beneficiosos en la enfermedad.
- Un diagnóstico oportuno y un tratamiento integral adecuado son la clave para mantener un control y evitar la progresión de la enfermedad por hígado graso no alcohólico y así prevenir sus complicaciones. Es por esta razón que la EHGNA es una patología que requiere de acciones específicas en los sistemas de salud que permitan su detección, diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

Referencias Bibliográficas

1. Ballerga E, Curia A, Cusi K. (2020). Hígado graso no alcohólico: certezas e incertidumbres de una epidemia silenciosa. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* [Internet]; 50 (3): 236-265. <https://www.redalyc.org/jatsRepo/1993/199364397021/199364397021.pdf>
2. Velarde J, García E, García K, Morel E, Aldana J, Castro G, Cerpa S, Tapia D, Mercado L, Contreras R. (2019). Complicaciones extrahepáticas de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: impacto más allá del hígado. *Revista de Gastroenterología de México* [Internet]; 84 (4): 472-481. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.05.004>
3. Pydyn N, Miękus K, Jura J, Kotlinowski J. (2020). New therapeutic strategies in nonalcoholic fatty liver disease: a focus on promising drugs for nonalcoholic steatohepatitis. *Pharmacol Reports*. [Internet].; 72 (1): 1-12. <https://doi.org/10.1007/s43440-019-00020-1>
4. Guerra A, Casals G, Iruzubieta P, Lalana M, Leis A, López R, Crespo J, Morales M. (2021). Valoración bioquímica en la enfermedad hepática grasa asociada a la

- disfunción metabólica. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio* [Internet]; 2 (2): 209-219. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0062>
5. Saavedra M, Pérez S, Guevara L. (2021). Enfermedad del hígado graso asociada con la disfunción metabólica. Una nueva propuesta para una dolencia en auge. *Iatreia* [Internet]; 34 (3): 241-252. <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v34n3/0121-0793-iat-34-03-241.pdf>
 6. Ando Y, Jou J. (2021). Nonalcoholic Fatty liver Disease and recent Guideline Updates. *Clinical liver Disease*. [Internet]; 17 (1): 23-28. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cld.1045>
 7. Carretto, F. (2021). Hígado graso no Alcohólico. *Revista Médica de Rosario* [Internet]; 87 (2): 87-88. <http://www.revistamedicaderosario.org/index.php/rm/article/view/142/221>
 8. Velarde J, Mercado L, Bocaletti M, Pinzón O, Barrientos J. (2019). Enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico ¿Dónde estamos ya dónde vamos? *Revista Médica MD* [Internet]; 9 (2): 155-163. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2018/md182r.pdf>
 9. Bernal R, Castro G, Malé R, Carmona R, González M, García I, Chávez N, Aguilar C, Aiza I, Ballesteros M, Bosques F, et al. (2019). Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Revista de Gastroenterología de México* [Internet]; 84 (1): 69-99. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.11.007>
 10. Filipovic B, Lukic S, Mijac D, Marjanovic-Haljilji M, Vojnovic M, Bogdanovic J, Glisic T, Filipovic N, Kiswani J, Djokovic A, et al. (2021). The New Therapeutic Approaches in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal Molecular Sciences*. [Internet]; 22 (24): 1-17. <https://doi.org/10.3390/ijms222413219>
 11. Mahjoubin M, De Vincentis A, Mikhailidis D, Atkin S, Mantzoros C, Jamialahmadi T, Sahebkar A. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: State of the art on effective therapeutics based on the gold standard method for diagnosis. *Molecular Metabolism* [Internet]; 50: 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101049>
 12. Caballería L, Augustin S, Broquetas T, Morillas R, Vergara M, Virolés S, Hernández M, Sierra I, Goday A, Vila L, et al. (2019). Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. *Medicina Clínica* [Internet]; 153 (4): 169-177. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.01.030>

13. Delgado H, García F, García I. (2018). La enfermedad por hígado graso no alcohólico y el trabajo del internista. *Revista del Hospital Juárez de México* [Internet]; 85 (2): 86-93. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2018/ju182e.pdf>
14. Campbell P, Symonds A, Barritt S. (2021). Therapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current Options and Future Directions. *Clinical Therapeutics*. [Internet]; 43 (3): 500-517. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.01.021>
15. Shetty A, Syn W. (2019). Health and Economic Burden of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States and Its Impact on Veterans. *Federal Practitioner*. [Internet]; 36 (1): 14-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366581/>
16. Morgan A, Hartmanis S, Tsochatzis E, Newsome P, Ryder S, Elliott R, Floros L, Hall R, Higgins V, Stanley G, et al. (2021). Disease burden and economic impact of diagnosed non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in the United Kingdom (UK) in 2018. *The European Journal of Health Economics* [Internet]; 22: 505-518. <https://doi.org/10.1007/s10198-020-01256-y>
17. Caballeria L, Torán P. (2019). “Epidemia de esteatosis hepática: un análisis desde la atención primaria”. *Elsevier* [Internet]; 51 (9): 525-526. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.09.002>
18. Aguilera A. (2018). Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* [Internet]; 56 (6): 544-549. <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im186g.pdf>
19. Morales A, Navarro V, Ochoa D, Rodríguez V, Villota B, Quinatoa G, Gallegos M, Jaramillo C, Andrade J. (2020). Nuevos enfoques diagnósticos para la esteatosis hepática no alcohólica. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* [Internet]; 39 (6): 725-729. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4404774>
20. Fassio E, Dirchwolf M, Barreyro F. (2020). Guía de diagnóstico y tratamiento del hígado graso no alcohólico. Asociación Argentina para el estudio de las enfermedades del hígado, año 2019. *Revista MEDICINA* [Internet]; 80: 371-387. <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v80n4/1669-9106-medba-80-04-371.pdf>
21. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, Kassir W, Singhal R, Mahawar K, Ramnarain D. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management, and effects of weight loss. *BMC Endocrine Disorders* [Internet]; 22 (63): 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
22. Cotter T, Rinella M. (2020). Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the

- Disease. *Gastroenterology* [Internet]; 158 (7): 1851-1864. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.052>
23. Ruissen M, Mak A, Beuers U, Tushuizen M, Holleboom A. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach towards a cardiometabolic liver disease. *Bioscientifica*. [Internet]; 183 (3): 57-73. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0065>
24. Duell P, Welty F, Miller M, Hammond G, Ahmad Z, Cohen D, Horton J, Pressman G, Toth P. (2022). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. [Internet]; 42: 168-185. <https://doi.org/10.1161/ATV.000000000000153>
25. Soon G, Wee A. (2020). Updates in the quantitative assessment of liver fibrosis for nonalcoholic fatty liver disease: Histological perspective. *Clinical and Molecular Hepatology*. [Internet]; 27 (1): 44-57. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0181>
26. Pai R. (2019). NAFLD Histology: A Critical Review and Comparison of Scoring Systems. *Current Hepatology Reports* [Internet]; 18: 473-481. <https://doi.org/10.1007/s11901-019-00500-1>
27. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel M, Aranguren M, Musso C, Farias J. (2017). Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. [Internet]; 54 (1): 37-46. <http://doi.org/10.16/j.raem.2016.12.001>
28. Morales I, Gil L, Coronado Y. (2022). Índices de fibrosis y su aplicación en el tratamiento del hígado graso no alcohólico. *Medicentro Electrónica* [Internet]; 26 (1): 229-238. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432022000100230
29. Muthiah M, Cheng N, Sanyal A. (2021). A clinical overview of non-alcoholic fatty liver disease: A guide to diagnosis, the clinical features, and complications-What the non-specialist needs to know. *Diabetes, Obesity and Metabolism. A Journal of Pharmacology and Therapeutics* [Internet]; 24 (2): 3-14. <https://doi.org/10.1111/dom.14521>
30. Ma J, Hwang S, Pedley A, Massaro J, Hoffmann U, Chung R, Benjamin E, Levy D, Fox C, Long M. (2017). Bi-directional análisis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *Journal of Hepatology* [Internet]; 66 (2): 390-397. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.22>
31. Montamed N, Rabiee B, Poustchi H, Dehestani B, Hemasi G, Khonsari M, Maadi M,

- Saeedian F, Zamani F. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clinics Research Hepatology Gastroenterology* [Internet]; 41 (1): 31-38. <https://doi.org/10.16/j.clinre.2016.07.005>
32. Allen A, Therneau T, Larson J, Coward A, Somers V, Kamath P. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology*. [Internet]; 67 (5): 1726-1736. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29546>
33. Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad (EASO). (2016). Guía de práctica clínica de la EASL-EASD-EASO para el tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Journal Hepatology* [Internet]; 64 (6): 1338-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
34. Aguilar O, Castillo C, Díaz R, Nieto A, Méndez D. (2018). Antioxidants and inhibition of free radicals: lipoperoxidation and carbonylation. *Mexican Journal of Biotechnology* [Internet]; 3 (1): 60-72. <https://doi.org/10.29267/mxjb.2018.3.1.60>
35. Han S, Song H, Cha J, Han J, Kang Y, Cha D. (2021). Farnesoid X receptor (FXR) agonist ameliorates systemic insulin resistance, dysregulation of lipid metabolism, and alterations of various organs in a type 2 diabetic kidney animal model. *Acta Diabetologica* [Internet]; 58 (4): 495-503. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01652-z>
36. López M. (2017). Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Medicina Interna de México* [Internet]; 33 (3): 363-371. <https://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n3/0186-4866-mim-33-03-00363.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores deben declarar si existe o no conflicto de intereses en relación con el artículo presentado.

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Indexaciones

