



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Médico General

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

Conducta a seguir en la enfermedad de hígado graso no alcohólico

Autora: Nicolalde Mendoza Andrea Estefania

Tutora: Dra. Rebeca Silvestre Ramos

**Riobamba – Ecuador**

**2019**

## **ACEPTACIÓN DEL TRIBUNAL**

### **CERTIFICACIÓN**

Mediante la presente los miembros del TRIBUNAL DE GRADUACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: "Conducta a seguir en la enfermedad de hígado graso no alcohólico" realizado por Nicolalde Mendoza Andrea Estefania y dirigido por Dra. Rebeca Silvestre Ramos. Una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe final del proyecto de investigación con fines de graduación en la cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remita la presente para uso y constancia de la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud UNACH.

Para constancia de lo expuesto firman:

Dr. Patricio Vásquez

**PRESIDENTE DELEGADO DEL DECANO**



**FIRMA**

Dra. Silvia Ríos

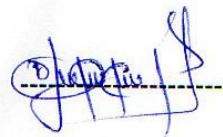
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL**



**FIRMA**

Dr. Ángel Mayacela

**MIEMBRO DEL TRIBUNAL**



**FIRMA**

## **DERECHOS DE AUTORÍA**

Yo, Nicolalde Mendoza Andrea Estefania, autora del trabajo de investigación titulado: “Conducta a seguir en la enfermedad de hígado graso no alcohólico”, declaro que su contenido es original y corresponde al aporte investigativo personal. Soy responsable de las opiniones, expresiones, pensamientos y concepciones que se han tomado de varios autores como también del material de internet ubicado con la respectiva autoría para atesorar el marco teórico. De la misma manera concedo los derechos de autor a la Universidad Nacional e Chimborazo, según lo establecido por la ley de propiedad intelectual, por su reglamento y normativa vigente.

Riobamba, septiembre de 2019



Nicolalde Mendoza Andrea Estefania

C.I: 080208170-3

## CERTIFICACIÓN DE TUTORÍA

Por la presente, yo Dra. Silvestre Ramos Rebeca con CI 1758627473 en calidad de tutora del proyecto de investigación: **Conducta a seguir en la enfermedad de hígado graso no alcohólico**, propuesto por la estudiante **Andrea Estefania Nicolalde Mendoza** con cédula de Identidad N° 0802081703, egresadas de la Facultad de Ciencias de la Salud de la carrera de Medicina, luego de haber revisado este proyecto y realizadas las pertinentes correcciones certifico que se encuentra apta para la defensa pública.

Atentamente,



Dra. Silvestre Ramos Rebeca

CI: 1758627473

## **AGRADECIMIENTO**

Nunca he estado sola pues siempre tú me has acompañado y jamás me has soltado, gracias Dios mío por cuidar de mí. Gracias totales a mis padres, por siempre reconfortarme y llenarme de fortaleza, para enfrentar cada uno de los obstáculos a lo largo de mi carrera, gracias por haber cuidado de mi pequeño, el verlo crecer como un niño, feliz, fuerte y seguro pese a mi ausencia, llena mi corazón y me hace sentir que todo este sacrificio ha valido la pena. Gracias mi príncipe hermoso, Sammyr Alexander Montaña Nicolalde, pues tu eres la razón por la cual lucho todos los días. Mi hijo adorado lo hemos logrado. Es muy grato para mi haber contado con la colaboración de la Dra. Rebeca Silvestre para la elaboración de mi proyecto de investigación bibliográfica, mediante su apoyo he podido presentar un trabajo de calidad, que será de mucha ayuda para futuras investigaciones.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

ACEPTACIÓN DEL TRIBUNAL .....	II
DERECHOS DE AUTORÍA.....	III
CERTIFICACIÓN DE TUTORÍA.....	IV
AGRADECIMIENTO .....	V
RESUMEN .....	VIII
ABSTRAC.....	IX
1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. MARCO TEÓRICO.....	2
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	12
1.3. OBJETIVOS .....	14
1.3.1. General.....	14
1.3.2. Específicos:.....	14
2. METODOLOGÍA .....	15
2.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE DATOS .....	17
2.2. CONFIDENCIALIDAD Y ÉTICA DEL MANEJO DE DATOS EN LA INVESTIGACIÓN .....	17
3. DESARROLLO .....	19
4. RESULTADOS.....	28
5. CONCLUSIONES .....	30
6. BIBLIOGRAFÍA .....	31
6. ANEXOS.....	38

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Condiciones asociadas a la esteatosis hepática .....	11
Tabla 2: Grados y niveles de evidencias .....	16
Tabla 3: Grados de recomendación para determinar la conducta clínica a seguir en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico según niveles de evidencia científica .....	28

## RESUMEN

La enfermedad de hígado graso no alcohólico, es la principal causa de enfermedad hepática, en países desarrollados, difundiéndose progresivamente en países asiáticos y en América del Sur. Se está considerando como la principal patología causante de insuficiencia hepática, hepatocarcinoma y trasplante ortotópico de hígado. Su patogenia es compleja y multifactorial. Cada vez son más las pruebas que afirman que es una enfermedad multisistémica, que afecta a órganos extrahepáticos, aumentando el riesgo de padecer, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y enfermedad renal crónica. Nuevos conceptos surgen constantemente en la literatura, prometiendo nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas, sin embargo, en Ecuador, no se cuenta con directrices para determinar la conducta diagnóstica y terapéutica a seguir ante esta patología. El presente proyecto de revisión bibliográfica tiene como población de estudio, documentos científicos indexados en bases de datos como PubMed, Google académico, SciELO y Journals Books, publicadas entre los años 2015 y 2019. Mediante criterios de selección y extracción de datos, se recopilará información científica, la cual permitirá determinar la conducta diagnóstica y terapéutica a seguir en esta enfermedad.

**Palabras clave:** hígado graso no alcohólico, insulinoresistencia, síndrome metabólico, patogénesis, terapia.


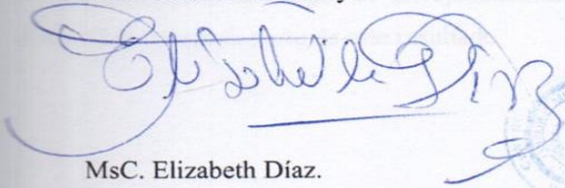


## ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease is the main cause of liver disease in developed countries, spreading progressively in Asian countries and in South America. It is becoming as the main pathology causing liver failure, hepatocellular carcinoma and orthotopic liver transplantation. Its pathogenesis is complex and multifactorial. More and more evidence claim that it is a multisystemic disease, which affects extrahepatic organs, the risk of suffering, type 2 diabetes, cardiovascular diseases and chronic kidney disease increase. New concepts are constantly emerging in the literature, promising new diagnostic and therapeutic tools, however, in Ecuador, there are no guidelines to determine the actions to follow in this pathology. This bibliographic research project has as a study population, indexed databases scientific documents such as PubMed, Google Scholar, SciELO and Journals Books, published between 2015 and 2019. By means of selection and data extraction criteria, scientific information will be collected, which will determine the actions to follow in this disease.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver, insulin resistance, metabolic syndrome, pathogenesis, therapy.

Translation reviewed by:



MsC. Elizabeth Díaz.

# 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) está determinada por la acumulación de grasa, principalmente triglicéridos, en los hepatocitos, es responsable de insuficiencia hepática, hepatocarcinoma y la necesidad de trasplante ortotópico de hígado. (Delgado H, 2018)

Un reciente estudio de metaanálisis llevado a cabo por Younossi et al (Zobair M. Younossi B. Koenig D, 2015) determinó que la prevalencia global de la NAFLD en la población adulta es del 25%. Los Estados Unidos y Europa presentan datos similares con un 24%, con una tasa de prevalencia en Italia del 20-25%. (Kay W, 2017). Las regiones más afectadas son América del Sur 31% y Oriente Medio 32%; en algunos países asiáticos las tasas de prevalencia son elevadas, principalmente en Japón, donde la prevalencia supera el 50%, en Corea casi el 50%, seguido de Singapur, India y China.

La incidencia de NAFLD aumenta conjuntamente con la epidemia de obesidad y diabetes, no se sabe con claridad si el hígado graso es la causa o la consecuencia de un estado metabólico deteriorado. Datos obtenidos de las encuestas nacionales de examen de salud y nutrición (NHANES) reportan que fue responsable de la enfermedad hepática crónica en el 46.8% de los casos entre 1988 y 1994, mientras que de 1994 a 2004 representó el 75.1% de los casos.

Mediante un análisis estadístico realizado en base a investigaciones de 8 países se estimó la progresión del NAFLD calculada desde el 2016 al 2030 la prevalencia aumentará entre un 15% y un 56%, en tanto que la mortalidad y la enfermedad hepática avanzada se duplicarán con creces como resultado de un envejecimiento o aumento de la población. El mayor crecimiento de prevalencia se observará en China, como consecuencia de la urbanización. Sin embargo, el envejecimiento de la población y las epidemias de diabetes formaran parte de este resultado.

## 1.1.MARCO TEÓRICO

Para abordar la fisiopatología y el desarrollo de comorbilidades asociadas a hígado graso no alcohólico, es necesario tener en cuenta las generalidades del tejido considerado actualmente como un órgano endocrino. Hasta los años 80 el tejido adiposo (TA) era considerado solo como reservorio de energía, en la actualidad se ha comprobado el papel que desempeña en el metabolismo general y en la regulación de la función endocrina, mediante la interacción de aproximadamente 200 citoquinas. (Hamer M, 2015)

Su origen y desarrollo es mesodérmico, se distinguen tres tipos: pardo (TAP) o blanco (TAB), de acuerdo al tipo de adipocito predominante; el tercer tipo, son los beige (ABg), por considerarse células que comparten ciertas características con ambos, presentes en el tejido TAB en cantidades menores. La importancia de conocer la histología y biología de la variedad de los adipocitos que conforman el tejido adiposo, radica en la divergencia funcional de mecanismos desencadenantes que conllevan a desordenes metabólicos. (Sánchez J, 2016)

El adipocito pardo posee varias vacuolas pequeñas de lípidos, con gran cantidad de mitocondrias y de gránulos de glucógeno. Su principal función es la termogénesis, proceso de elevada eficiencia pues genera unos 300 vatios por kilogramo (w/kg), el papel de termorregulador esta dado por la presencia de una gran cantidad de mitocondrias y la presencia de las proteínas UCP-1,33 en su membrana que permiten la translocación de protones hacia la matriz mitocondrial, aumentando la actividad de la cadena respiratoria, por ende, la producción de energía, parte de la cual es disipada en forma de calor; por consiguiente tiene menor implicación en el desarrollo de comorbilidades. (YamiIeth M, 2015)

El adipocito blanco tiene forma esférica, diámetros variables y una única vacuola voluminosa grasa que ocupa alrededor del 90% de su volumen, lo que le confiere una gran plasticidad estructural al poder aumentar o disminuir su volumen dependiendo del estado funcional. Interviene en la lipogénesis y lipólisis, es también el más importante productor de leptina, hormona encargada de regular la producción de otras adipocinas en forma autocrina, también media en la regulación hormonal y en múltiples funciones, que van desde la regulación del apetito, hasta la regulación de la respuesta inmune; por consiguiente es una célula altamente activa cuya interacción con el estroma explica su papel fundamental en el desarrollo de los trastornos metabólicos. (Aller R, 2018)

En la lipogénesis se convierten los carbohidratos de la dieta en ácidos grasos, los cuales una vez esterificados se almacenan en el tejido adiposo como triacilglicéridos (TAG). En este proceso se degradan los carbohidratos mediante glucólisis anaerobia en el citoplasma y el ciclo tricarbóxico en el interior de la mitocondria, con producción de energía. Ante el exceso de carbohidratos de la dieta el organismo responde generando una cantidad de energía superior a la demanda del organismo, este los aprovecha en la síntesis endógena de ácidos grasos que se realiza fuera de la mitocondria. (Carvajal C, 2015)

La mitocondria proporciona los sustratos necesarios, productos de la degradación de la glucosa (acetil CoA y ATP), para la síntesis de novo de las cadenas de ácidos grasos, una vez esterificados con glicerol y en forma de TAG son almacenados en el tejido adiposo como reservorio energético. Esta vía es predominantemente activa en el hígado y en el tejido adiposo. La alteración de la lipogénesis se observa en diversas enfermedades metabólicas, que incluyen la obesidad, el hígado graso no alcohólico y el síndrome metabólico. (Casales M, 2015)

La histología del TAB y TAP otorga heterogeneidad funcional, a esta se suma la distribución del tejido adiposo. El tejido adiposo blanco puede representar el tejido endocrino más grande en los humanos, de acuerdo a su distribución puede dividirse en tejido adiposo blanco subcutáneo y tejido adiposo blanco visceral. Este último tiene la capacidad de generar efectos metabólicos más nocivos en toda la economía corporal, la presente revisión abordara los aspectos moleculares, biológicos y sus repercusiones en el desarrollo del NAFLD. (Giordano A, 2015)

La NAFLD es la acumulación de grasa en los hepatocitos que excede del 5% al 10% del peso del hígado. Está estrechamente relacionado con la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico y la dislipidemia. Puede presentarse en ausencia de inflamación o llegar a la fibrosis hepática y hepatocarcinoma, por lo que se distinguen dos entidades patológicamente distintas: hígado graso no alcohólico, caracterizado por una esteatosis hepática simple y la esteatohepatitis no alcohólica, definida por la presencia de esteatosis e inflamación lobular con o sin fibrosis. (Quintero S, 2015)

La fisiopatología de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, abarca diferentes factores genéticos, metabólicos, resistencia a la insulina, dieta, tejido adiposo, microbiota intestinal, depósitos de hierro, ácidos biliares, y el reloj circadiano, para el desarrollo y progresión de la misma. Se ha estimado que en hombres con síndrome metabólico el riesgo

de hígado graso no alcohólico es cuatro veces mayor y en las mujeres once veces mayor, que en aquellos sin síndrome metabólico. De hecho, una vez presente el hígado graso, la probabilidad de regresión del daño hepatocelular es mayor en sujetos sin síndrome metabólico, al igual que en aquellos que disminuyen su peso corporal.

Se han propuesto diversas teorías sobre la patogenia de esta enfermedad, la más reconocida fue la patogénesis de dos impactos, en la que se afirmó que la insulinoresistencia conlleva a la acumulación de triglicéridos en el hígado, lo que permite que la esteatosis sea más susceptible al estrés oxidativo, el agotamiento de ATP y las endotoxinas, lo que finalmente conlleva a la inflamación, la fibrosis y el cáncer.

En el primer impacto, la incapacidad celular de responder a la acción de la insulina ocasiona una hiperinsulinemia compensatoria; en el tejido adiposo, al actuar sobre la lipasa sensible a hormonas (LSH) conlleva a la lipólisis provocando la liberación de ácidos grasos libres (AGL) al hígado, en el tejido musculoesquelético se reduce la absorción de glucosa, en el hepatocito, la hiperinsulinemia aumenta la gluconeogénesis y aumenta la captación de los AGL, altera el transporte de triglicéridos como VLDL e inhibe su beta-oxidación, las alteraciones en el metabolismo de las grasas promueven la esteatosis hepática.

El segundo impacto está dado por el estrés oxidativo en los hepatocitos en un principio compensados por los mecanismos antioxidantes celulares; sin embargo, la sobrecarga hepática de AGL origina radicales libres de oxígeno (RLO) en la cadena mitocondrial que actúan sobre los ácidos grasos de las membranas celulares causando peroxidación lipídica.

Los RLO inducen la síntesis de citocinas proinflamatorias por las células de Kupffer y los hepatocitos tales como: a) factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que activa la vía de las caspasas y conlleva a la apoptosis de los hepatocitos; b) factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- $\beta$ 1), que activa la síntesis de colágeno por las células estrelladas; c) ligandos Fas que ocasionan “muertes fratricidas” en los hepatocitos adyacentes; e d) interleuquina 8 (IL-8), potente quimiotáctico de neutrófilos.

Los productos finales de la peroxidación lipídica, el 4-hidroxinonal (HNE) y el malondialdehído (MDA), también están implicados en la génesis de lesiones hepáticas por toxicidad directa, pueden intervenir en la formación de cuerpos de Mallory e incrementan la síntesis de colágeno por las células estrelladas; además el HNE tiene actividad quimiotáctica de neutrófilos. Esta segunda fase explicaría la evolución hacia fenómenos necroinflamatorios, fibrosis y cirrosis hepática. (Domínguez V, 2015)

Esta teoría fue reemplazada por la patogénesis de múltiples golpes, en donde múltiples factores etiopatogénicos actúan de manera paralela o secuencial para causar NAFLD en un sujeto genéticamente predispuesto; algunos pacientes desarrollarán hígado graso no alcohólico y en consecuencia esteatohepatitis no alcohólica (NASH), otros presentarán directamente inflamación y fibrosis por la influencia de factores genéticos y epigenéticos. (Marchisello S, 2019)

En resumen los factores implicados en la patogenia del NAFLD empiezan con un aumento de los triglicéridos que inicialmente actúan como un mecanismo protector del hígado, cuando una cantidad excesiva de ácidos grasos alcanza el hepatocito, las mitocondrias aumentan su utilización a través de la beta oxidación y la fosforilación oxidativa, el problema en este proceso surge por la formación de especies radicales de oxígeno (ROS) que en cantidades excesivas, consume los mecanismos antioxidantes de la célula, el flujo excesivo de triglicéridos en el hígado, conlleva a la lipotoxicidad, inflamación, formación de ROS y disfunción hepatocelular, en consecuencia desarrollo de la NAFLD. (Amedeo L, 2017)

Estudios de genoma y de perfiles de expresión génica han determinado que varios genes están involucrados en el desarrollo y progresión de NAFLD, los cuales desempeñan un papel crucial en la lipogénesis, oxidación de ácidos grasos, transporte de lipoproteínas, homeostasis de la glucosa, desintoxicación e inflamación.

La fosfolipasa tipo Palatin (PNPLA3) pertenece a una familia de enzimas metabolizadoras de lípidos, formada por tres alelos variantes (rs738409), es conocida como la fosfolipasa A2 épsilon (iPLA2-ε) o adiponutrina independiente del calcio. Participa en la hidrólisis de triglicéridos en los hepatocitos y estimula la liberación de retinil éster a partir de las células estrelladas hepáticas (HSC), la interacción entre diferentes variantes de alelos de PNPLA3 (E434K / 434E / 148I / 148M) puede determinar el daño hepático, probablemente porque influye en la liberación de triglicéridos de las gotitas de lípidos. (Arab J, 2018)

El gen 2 de la superfamilia transmembrana 6 (TM6SF2) está involucrado en la secreción de VLDL, cualquier alteración en tan solo uno de sus nucleótidos, promueve la esteatosis hepática, inflamación y fibrosis. (Ariel E, 2015)

La proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP), deriva principalmente de las células de Kupffer, actúa en el transporte inverso del colesterol, principalmente en los ésteres de colesterol y el intercambio de triglicéridos entre las lipoproteínas que contienen

HDL y ApoB. La variante rs1800777 de este gen se ha asociado recientemente con esteatosis hepática e inflamación lobular en pacientes con NAFLD comprobada por biopsia. (Izaola O, 2018)

El gen 7 (rs641738 C> T) de la O-aciltransferasa unida a membrana (MBOAT7) se ha asociado con el desarrollo y la severidad de la esteatosis hepática. Umano et al recientemente informaron que la variante rs626283 puede predisponer a los adolescentes y niños caucásicos obesos a NAFLD y resistencia a la insulina. (Krawczyk M, s.f.) La proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTTP) actúa como un acompañante involucrado en el ensamblaje de la lipoproteína de apolipoproteína B (ApoB). El polimorfismo 493 G/T se ha asociado con el desarrollo de NAFLD y el síndrome metabólico. (Goudaa W, 2017)

La mal nutrición aumenta la acumulación de tejido adiposo, en condiciones normales la liberación de insulina estimula la utilización de glucosa. Al aumentar el tejido adiposo, se desarrolla resistencia a la insulina y no se suprime la lipasa sensible a las hormonas, en consecuencia, el tejido adiposo libera una gran cantidad de ácidos grasos no esterificados en el torrente sanguíneo, lo que lleva a la deposición ectópica de grasa en órganos como el hígado y el páncreas. Varios estudios demostraron que metabolitos como la ceramida median la resistencia a la insulina inducida por los ácidos grasos, explicando en parte el vínculo bidireccional entre NAFLD y el síndrome metabólico.

Se han dilucidado otras señales intracrinas que influyen en el estado inflamatorio de la esteatosis hepática, dentro de las que se han descrito la señalización de Notch, este es un mecanismo integrado por ligandos, receptores y proteínas intracelulares, modulados a diferentes niveles (Kopan R, 2015); media la proliferación celular, diferenciación y la comunicación intercelular, especialmente durante la embriogénesis. En los adultos interviene en la regeneración de órganos y el cáncer. (Guruharsha, 2015)

La señalización Notch estimula la diferenciación de tejido adiposo blanco, mantiene la quiescencia celular en el sistema nervioso central y en el músculo, manteniendo las células madre, pero restringiendo la regeneración tisular, también favorece la diferenciación de un tipo de macrófago M1, el cual es el principal factor responsable de la inflamación sistémica, exacerbando así la resistencia periférica a la insulina. (Geisler F, 2015). Todos estos mecanismos explican el papel que desempeña la señalización de Notch en el desarrollo del NAFLD, a través de la promoción de un fenotipo resistente a la insulina. (Max C, 2016)

Dentro de los factores comportamentales, el sedentarismo promueve el desarrollo del NAFLD debido a que el músculo esquelético utiliza glucosa con mediación de insulina, además, secuestra ácidos grasos no esterificados de la sangre, por lo tanto, reducen la carga de lípidos que llegan al hígado. Por esta razón se supone, que la disminución de masa muscular influye en el desarrollo de la NAFLD. (Pengpeng B, 2015)

La composición de la dieta y la ingesta excesiva de carbohidratos están relacionadas con el desarrollo NAFLD, más que las grasas, los carbohidratos proporcionan acetil-CoA para la lipogénesis de novo, al ingresar al ciclo de Krebs, proporcionan el esqueleto de glicerol para la formación de triglicéridos a través de triosa-fosfato, por lo consiguiente la dieta es responsable del 15% del triglicérido hepático en NAFLD. (Jung L, 2015)

El desorden metabólico más común del tejido adiposo es la obesidad, definida por un IMC mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>. El desequilibrio energético entre una mayor ingesta energética y un menor gasto energético, a largo plazo, llevan al adipocito a una respuesta de hiperplasia y de hipertrofia con el consiguiente aumento de tejido adiposo.

En la obesidad hay una sobreproducción de la hormona leptina, esta estimula la síntesis de resistina, cuya principal fuente son los macrófagos del TAB y se considera un factor proinflamatorio. Se inhibe la de adiponectina en forma autocrina, y así empeora el desequilibrio metabólico en el SM. Otros factores proinflamatorios que están aumentados son el factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ) y la interleucina 6 (IL-6), factores que posiblemente desencadena el desarrollo de NAFLD. (Stender S, 2017)

Se ha demostrado que a microbiota intestinal en pacientes con obesidad presentan translocación bacteriana, lo que implica la presencia en la sangre de productos microbianos como el lipopolisacárido los cuales interactúan con los receptores de las células inflamatorias, células estrelladas hepáticas y células endoteliales. El hígado es uno de los órganos más expuestos a la translocación bacteriana porque recibe principalmente sangre de la vena porta. La translocación bacteriana promueve el establecimiento de un medio proinflamatorio y, por lo tanto, en presencia de NAFLD, promueve la esteatohepatitis no alcohólica inflamatoria (NASH).

Los depósitos de hierro parecen jugar un papel en la progresión de NAFLD hacia la inflamación y la fibrosis. Las concentraciones más altas de hierro se asocian con una mayor adiponectina sérica y una mayor sensibilidad a la insulina. Por otro lado, es un elemento altamente reactivo que en cantidades excesivas conduce a la formación de ROS a través de



la reacción de Fenton, favoreciendo la peroxidación lipídica hepática, por tanto, el daño a la membrana y al ADN con la apoptosis de las células hepáticas y un efecto citotóxico directo. En consecuencia, Maliken et al. demostraron que cuando hay depósitos de hierro en las biopsias de hígado de pacientes con NAFLD, se pueden observar niveles más altos de estrés oxidativo. (Bryan D, 2015)

Existe un interés creciente en los efectos metabólicos del ácido biliar, se han descubierto receptores BA como el receptor X farnesoide (FXR) y el receptor 5 acoplado a la proteína G de Takeda (TGR5), parecen desempeñar funciones importantes en el metabolismo de la glucosa, al favorecer la sensibilidad a la insulina, la síntesis de glucógeno y la represión de la gluconeogénesis. También desempeñan un papel en el metabolismo de los lípidos, disminuyendo los niveles de colesterol LDL y TG, y median los efectos antiinflamatorios, además de actuar sobre las células de Kupffer, modifican el sustrato energético y la respuesta antimicrobiana favoreciendo de forma inversa el desarrollo y la progresión de la NAFLD. (Juan P, 2017)

Muchas vías metabólicas suelen mostrar un ritmo circadiano, principalmente impulsado por los ciclos de sueño, vigilia, ayuno y alimentación. La síntesis de ácidos biliares también está influenciada por estos mecanismos, al igual que el sistema inmunológico y las respuestas inflamatorias. Todos estos mecanismos subyacen a NAFLD; por lo tanto, es legítimo suponer un papel del reloj circadiano en esta enfermedad, con el sistema nervioso central coordinando todos estos factores. (Mazzo G, 2018)

Cada vez son más las pruebas que afirman que la enfermedad del hígado graso no alcohólico, es una enfermedad multisistémica que afecta a órganos extrahepáticos, aumentando el riesgo de padecer, diabetes tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedades cardíacas (EC), y enfermedad renal crónica (ERC). La acumulación de lípidos, asociada a un aumento en la secreción de hepatocinas, incremento de la gluconeogénesis, disminución de la síntesis de glucógeno e inhibición en la señalización de la insulina predisponen al desarrollo de la DM2, por ello es plausible que la resolución de la grasa hepática y las mejoras en el metabolismo de los lípidos hepáticos puedan modificar el riesgo de DM2. (Byrne C, 2015).

Los mecanismos que probablemente vinculan la NAFLD con la ECV, EC y ERC tienen su origen en el tejido adiposo visceral expandido e inflamado, este tejido adiposo secreta múltiples factores que están potencialmente involucrados tanto en la aterogénesis como en

el desarrollo de resistencia a la insulina y NAFLD. En esta situación compleja, el hígado puede funcionar tanto como el órgano objetivo de las anomalías sistémicas resultantes como la fuente de varios mediadores patógenos que pueden amplificar el daño vascular, cardíaco y renal.

La NAFLD, puede exacerbar la resistencia hepática, periférica a la insulina, causar dislipidemia aterogénica y liberar una gran cantidad de moléculas proinflamatorias y moléculas vasoactivas y trombogénicas que juegan un papel importante en la fisiopatología cardiovascular, enfermedades cardíacas y ERC. En este escenario peligroso la evidencia emergente también sugiere que la coexistencia de aumentos relacionados con la obesidad en la acumulación de grasa en el miocardio, pericardio y el riñón también puede ejercer efectos adversos locales que resultan en trastornos estructurales y funcionales en el miocardio, riñón y vasculatura.

El diagnóstico de la NAFLD se hace por exclusión, existen dos enfoques posibles para el diagnóstico: evaluación invasiva y no invasiva. La biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico y requiere la presencia de esteatosis que afecta a más del 5% de los hepatocitos. Por otro lado, las técnicas no invasivas pueden cuantificar eficazmente la composición de la grasa en el tejido hepático. (Cenetec, 2015)

La ecografía es una herramienta de fácil acceso, barata y reconoce efectivamente la esteatosis si la infiltración grasa es  $> 10\%$ . Además, la elastografía basada en ultrasonido, que incluye elastografía transitoria (TE), imágenes de fuerza de radiación acústica (ARFI) y elastografía de onda de corte, muestra una precisión de aproximadamente el 90% en la detección de fibrosis avanzada y cirrosis. (Ballestria, 2017)

La tomografía computarizada (TC) proporciona un alto rendimiento en el diagnóstico de esteatosis solo si la infiltración grasa es  $> 30\%$ , evaluando el valor de atenuación del hígado, posiblemente en comparación con el bazo, además es un método más caro y conlleva riesgos relacionados con la exposición a la radiación. La espectroscopia de resonancia magnética (MRS) y la imagen de resonancia magnética (MRI) cuantitativa selectiva de grasa y agua son métodos aceptados para identificar NAFLD. La RM tienen mayor sensibilidad y especificidad que la ecografía; sin embargo, son más caros y no están disponibles de forma rutinaria en entornos clínicos. (Ballestri S, 2017)

En otros estudios utilizaron análisis de sangre, en donde las enzimas hepáticas elevadas (Glutamic Pyruvic Transaminase GPT) sirvieron de marcador de esteatosis, concluyendo

que los niveles de aminotransferasa pueden ser normales en hasta el 78% de los pacientes con NAFLD. Además, como se demostró en el estudio de Dionysos sobre nutrición y hígado, esta patología muestra una prevalencia similar en personas con y sin sospecha de enfermedad hepática, lo que significa que el uso de marcadores como el GPT para un hígado graso sospechoso no puede utilizarse como predictor de esta enfermedad. (Castera L, 2019)

Se han propuesto varios estudios, que combinan diferentes biomarcadores séricos y parámetros metabólicos, para estimar la probabilidad de diagnosticar la esteatosis hepática. Entre los que se encuentran el índice de hígado graso (FLI) determinado por un algoritmo basado en el IMC, la circunferencia de la cintura, los triglicéridos y GGT; el puntaje de grasa del hígado de NAFLD y el SteatoTest que recopila datos clínicos y de laboratorio entre los cuales se encuentran: la edad, la hiperglucemia, el índice de masa corporal, el recuento de plaquetas, la albúmina y la relación AST / ALT. (Bedogni G, 2015)

Otros puntajes predicen probabilidad de tener NASH o fibrosis avanzada, estos puntajes permiten que el médico omita una biopsia de hígado invasiva. Los puntajes más validados son el puntaje de fibrosis NAFLD y el FIB-4, que se basan en el recuento de plaquetas, aminotransferasas y albúmina. Sin embargo, parece que el mejor rendimiento diagnóstico para detectar la fibrosis avanzada se obtiene combinando la imagen y los biomarcadores de suero. (Petta S, 2015)

El diagnóstico de la NAFLD es por exclusión por ende resulta obligatorio descartar el consumo excesivo de alcohol y otras causas de esteatosis hepática, como el virus de la hepatitis C (VHC), hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, hipo -Betalipoproteinemia y otras causas poco frecuentes de esteatosis hepática. (Vanni E, 2015).

**Tabla 1: Condiciones asociadas a la esteatosis hepática**

<b>Condiciones asociadas con la esteatosis hepática</b>	<b>Mecanismo de acción</b>
<b>Alcohol (&gt; 20 g / día (mujeres) o &gt; 30 g / día (hombres))</b>	Cambio de estado redox: inhibición de la oxidación de ácidos grasos, inducción de lipogénesis. Alteración de VLDL alterada en el hígado.
<b>VHC</b>	Alteración de VLDL alterada en el hígado Resistencia a la insulina Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo.
<b>Medicamentos (Metotrexato, corticosteroides, valproato)</b>	Inhibición de la oxidación de ácidos grasos, inducción de lipogénesis Disfunción mitocondrial Deterioro de la secreción hepática de lípidos Resistencia a la insulina.
<b>Trastornos del metabolismo lipídico: a / hipo-betalipoproteinemia, enfermedad de Wolman</b>	Deterioro de la secreción de lípidos hepáticos Deterioro de la hidrólisis de los ésteres de colesterol y triglicéridos.
<b>Trastornos por almacenamiento de metal: enfermedad de Wilson</b>	Disfunción mitocondrial inducida por el cobre.
<b>Enfermedad celíaca</b>	Aumento de peso en la dieta sin gluten Deterioro de la movilización de lípidos hepáticos Malabsorción intestinal
<b>Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, hipopituitarismo, síndrome de ovario poliquístico</b>	Reducción de la utilización de lípidos hepáticos Resistencia a la insulina Deterioro de la secreción de insulina
<b>Lipodistrofia</b>	Resistencia a la insulina y acumulación de grasa ectópica

**Realizado por:** Andrea Nicolalde

**Fuente:** (Vanni E, 2015).

No existe una farmacoterapia autorizada para el NAFLD actualmente, por lo que el tratamiento se base fundamentalmente en el cambio de estilo de vida, se han utilizado numerosas estrategias farmacológicas en estudios clínicos para el tratamiento de la NAFLD, de acuerdo con la fisiopatología descrita anteriormente, se pueden probar diferentes clases de medicamentos: antidiabéticos, antioxidantes, prebióticos, medicamentos que actúan sobre el sistema de ácidos biliares y terapias hipolipemiantes. (Jacob M, 2016)

## **1.2.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La NAFLD se está convirtiendo en una de las principales enfermedades responsables de la insuficiencia hepática, cirrosis hepática y la necesidad de trasplante ortotópico de hígado. Según la Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática (AASLD), la enfermedad de hígado graso no alcohólico representa la segunda causa de trasplante ortotópico de hígado, convirtiéndose en los próximos 10 años en la causa principal.

Es importante resaltar que los factores de riesgo metabólico coexistentes en estos pacientes aumentan los riesgos de procedimientos quirúrgicos y postoperatorios por esta razón muchos de los pacientes pueden ser excluidos de la lista de espera de trasplantes. Los pacientes sometidos a este tipo de cirugías pueden llegar a desarrollar hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia, probablemente por los efectos adversos de los fármacos inmunosupresores.

Los adultos mayores presentan un gran incremento en la tasa de prevalencia de esta enfermedad, así como mayor grado de fibrosis de acuerdo a resultados obtenidos por estudios de biopsias hepáticas. Se puede considerar que esta dado por una menor actividad de las metaloproteinasas ocasionando una reducción de las colagenólisis. El volumen hepático se cree que disminuye en los ancianos, como resultado de la disminución del flujo sanguíneo hepático. (Nicoletta G, 2015)

Los niños no están exentos de la esteatosis hepática, aunque presentan factores patológicos similares a la de los adultos, los pacientes pediátricos con esta patología difieren en sus estudios histológicos. Incluso en los inicios, el NAFLD parece aumentar el riesgo de insuficiencia hepática y conduce a una mayor mortalidad. Un reciente estudio de cohorte sueco reflejo que un índice de masa corporal elevado en adultos jóvenes pudiese disponer a mayor riesgo de desarrollar una enfermedad hepática grave más adelante. En la pubertad

se asocia con la insulinoresistencia, la misma que favorece el desarrollo de la NAFLD. (Hagström H, 2016)

Los estrógenos en mujeres premenopáusicas, tienen efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antiapoptóticos y probablemente antifibróticos, y por lo consiguiente una acción hepatoprotectora. Además, favorecen la acumulación de grasa subcutánea en lugar de la grasa visceral ectópica, por lo que se justifica que la NAFLD sea más común en hombres que en mujeres. Después de la menopausia la senescencia ovárica aumenta el riesgo de NAFLD, lo que conlleva al aumento de la incidencia de la enfermedad en hombres y mujeres posmenopáusicas. (Varlamov O, 2015)

Por todo lo anterior se considera que la NAFLD no distingue edad, pudiendo presentarse desde la etapa de la infancia hasta la senectud con prevalencias mundiales cada vez mayores, junto con el aumento de la epidemia de obesidad, lo que exige que la comunidad científica continúe aunando esfuerzos para el conocimiento de las bases moleculares y fisiopatológicas implicadas en el desarrollo de las comorbilidades y por ende en el manejo de esta patología desde los métodos diagnósticos hasta el tratamiento definitivo.

Nuevos conceptos surgen constantemente en la literatura, prometiendo nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas para tratar la enfermedad hepática no alcohólica, sin embargo, no existen guías de práctica clínica estandarizadas para el manejo del NAFLD, aunque existen diversos esfuerzos basados en medicina basada en la evidencia, que plantean encarar esta enfermedad desde diferentes aristas. En el año 2018 la Asociación Americana Del Estudio De Enfermedades Hepáticas publica por primera vez la guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y manejo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, posteriormente dos países sudamericanos, Argentina y Colombia publican sus propias guías en relación a esta patología, en Ecuador, no se cuenta con sugerencias de pautas para tomar conducta ante esta patología.

Mediante el presente trabajo se pretende responder a la interrogante: ¿Qué conducta diagnóstica y terapéutica se debe seguir para el manejo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico?

El presente trabajo pretende brindar un aporte a futuras investigaciones, convirtiéndose en apoyo al recopilar información científica y proporcionando evidencias sobre este tema, el cual tiene como objetivo proporcionar información científica actualizada sobre la conducta

diagnóstica y terapéutica a seguir en la enfermedad de hígado graso no alcohólico, mediante una revisión de acervos bibliográficos.

### **1.3.OBJETIVOS**

#### **1.3.1. General**

Compilar información científica actualizada sobre la conducta diagnóstica y terapéutica a seguir en la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

#### **1.3.2. Específicos:**

- Determinar los métodos diagnósticos más utilizados en la enfermedad de hígado graso no alcohólico.
- Ofrecer recomendaciones terapéuticas en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico.

## 2. METODOLOGÍA

El presente trabajo contiene el informe final del proyecto de revisión bibliográfica que tiene como finalidad mostrar una síntesis de lecturas realizadas durante la fase de investigación documental, en la cual se indaga, interpreta y presentan datos e información sobre la conducta a seguir en la enfermedad de hígado graso.

El nivel investigativo, es de tipo cualitativo porque estudia la realidad en su contexto natural, tal y como sucede, interpretando los fenómenos de acuerdo con los significados. Es así que se analizó conceptos que sustenten la teoría planteada en cuanto a la conducta a seguir en la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

La población de estudio quedó conformada por documentos científicos, sobre la temática referente a la conducta a seguir en la enfermedad de hígado graso no alcohólico, publicadas en revistas indexadas en bases de datos regionales y de impacto mundial entre las que se ubican PubMed, Google académico, SciELO y Journals Books, publicadas entre los años 2015 y 2019, en español e inglés. Mediante un muestreo no probabilístico de tipo por intencionalidad, se seleccionarán aquellos que cumplan con los criterios de inclusión siguientes:

Documentos publicados en:

- Sitios web oficiales.
- Bases de datos de alto impacto.
- Repositorios digitales de universidades ecuatorianas.
- Temática referente a la conducta a seguir en la enfermedad de hígado graso no alcohólico.
- Publicadas entre el 2015 y 2019, en español o inglés.

Criterios de exclusión:

- Estudios con muestras no representativas.

Para determinar los niveles de evidencia científica, la autora se afilió a los propuestos por la Asociación Americana del Estudio De Enfermedades Hepáticas (Chalasani N, 2017), la que se sustenta en la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) según criterios de la listas de guías de comprobación de artículos científicos (González J, 2017) en la que se declaran los niveles de evidencia científica mencionados en la tabla 2.



**Tabla 2: Grados y niveles de evidencias**

<b>Clasificación</b>	<b>Descripción</b>
<b>Grado 1</b>	Condiciones para las cuales existe evidencia y / o acuerdo general de que una evaluación diagnóstica, procedimiento o tratamiento dado es beneficioso, útil y eficaz.
<b>Grado 2</b>	Condiciones para las cuales existe evidencia conflictiva y / o divergencia de opinión sobre la utilidad / eficacia de una evaluación, procedimiento o tratamiento de diagnóstico.
Grado 2a	<b>El peso de la evidencia / opinión está a favor de la utilidad / eficacia.</b>
Grado 2b	La utilidad / eficacia está menos establecida por la evidencia / opinión.
Grado 3	Condiciones para las cuales existe evidencia y / o acuerdo general de que una evaluación / procedimiento / tratamiento de diagnóstico no es útil / efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.
<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Descripción</b>
Nivel A	Datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis.
Nivel B	Datos derivados de un único ensayo aleatorio, o estudios no aleatorizados.
Nivel C	Solo opinión de consenso de expertos, estudios de caso o atención estándar.

**Realizado por:** Andrea Nicolalde

**Fuente:** (Chalasan N, 2017),

La recopilación de artículos científicos, inicio el día primero de junio del 2019 mediante el uso de buscadores como: PubMed, Google académico, SciELO y Journals Books, se vincularon términos en la estrategia de búsqueda según el lenguaje técnico y controlado dependiendo del idioma, con los operadores booleanos: AND, OR, NOT, a través de los cuales se logró recopilar 565 artículos. Mediante criterios de inclusión se obtuvieron 73

artículos, utilizando criterios de selección y extracción de datos se descartaron 57 artículos y se seleccionaron 16, de los cuales 5 fueron publicados en PubMed, 2 en Journal Books, 4 en Scielo, y 5 en Google académico. La búsqueda concluyó el 13 de julio del 2019. El esquema de dicho proceso se ubica en el anexo 1.

## **2.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE DATOS**

Los artículos seleccionados se analizaron a través de cuatro etapas:

- **Identificación:** se realizó una búsqueda íntegra de artículos científicos que tuvieran correlación directa con el objetivo de estudio.
- **Pre-análisis:** en el proceso de selección algunos artículos no cumplieron los criterios de inclusión.
- **Filtrado:** después de haber obtenido una idea global de cada uno de los artículos, a través de una lectura detenida precisa y veraz de los mismos, se determinó que no tenían relación con el tema a tratar descartando los artículos que no ofrecían información para la investigación.
- **Inclusión:** los ensayos clínicos seleccionados, cumplieron con los grados y niveles de recomendación indicados por la Asociación Americana del Estudio De Enfermedades Hepáticas, sustentadas en la MBE.

## **2.2. CONFIDENCIALIDAD Y ÉTICA DEL MANEJO DE DATOS EN LA INVESTIGACIÓN**

En cuanto a las consideraciones éticas, las investigaciones experimentales con personas deben regirse a la legislación especial sobre la materia y los postulados éticos en la declaración de Helsinki, la cual sirve de guía internacional, para establecer las principales pautas en el manejo ético de los ensayos clínicos. Los cuales incluyen el cumplimiento de los cuatro principios generales de la bioética:

- **Autonomía.** - radica en que cada persona es auto determinante para elegir por las propias escogencias en función de las razones del mismo.

- Beneficencia. - Se refiere a la obligación de prevenir o aliviar el daño hacer el bien u otorgar beneficios, deber de ayudar al prójimo por encima de los intereses particulares.
- No maleficencia. - Tradicionalmente, es un principio esencial de la ética médica y forma parte del juramento hipocrático. El que se basa en no causar daño.
- Justicia. - debe entenderse como equidad, que a su vez significa la utilización racional de los recursos los cuales deben de distribuirse de acuerdo a las necesidades y también en los términos de eficiencia y eficacia.

El consentimiento informado es el reconocimiento del derecho a estar informado de cada uno los riesgos, propósitos y procedimientos a realizarse durante un estudio o tratamiento. Las investigaciones analizadas se basaron en estos principios es por esta razón que son consideradas como idóneas para ser estudiadas.

### 3. DESARROLLO

La enfermedad del hígado graso no alcohólico ha dejado de ser considerada únicamente como un hallazgo ocasional sin importancia clínica, en la actualidad es considerada como la tercera causa de insuficiencia hepática terminal y su inclusión en la lista de espera para el trasplante de hígado.

La NAFLD es una enfermedad sistémica multifactorial que resulta de una interacción compleja entre un fondo genético, múltiples impactos ambientales y metabólicos. El consumo excesivo de calorías, hábitos alimentarios poco saludables y el sedentarismo siguen siendo los principales impulsores de esta patología. (A, 2014)

La enfermedad de hígado graso no alcohólico se diagnostica en pacientes asintomáticos, tras una revisión de rutina de laboratorio o durante la realización de un ultrasonido abdominal indicado por cualquier otra patología.

El hígado graso es una característica común en los diferentes tipos de enfermedades hepáticas. La sensibilidad y especificidad de la ecografía para diagnosticar el hígado graso son variables. Una puntuación de ultrasonido semicuantitativa, es decir, el indicador ecográfico de hígado graso (US-FLI), está estrechamente relacionada con las variables metabólicas e histológicas en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Se realizó un estudio el cual tenía como objetivo principal, evaluar el rendimiento diagnóstico de US-FLI en la detección de diversos grados de esteatosis histológica y examinar la asociación de US-FLI con parámetros metabólicos e histológicos en 352 pacientes biopsiados con diversas enfermedades hepáticas crónicas 173 con hepatitis C, 23 con hepatitis B, 123 con NAFLD y 33 con otras etiologías.

El US-FLI detectó con precisión la esteatosis leve (cantidad mínima del 10% en histología) con un valor de corte  $\geq 2$  (sensibilidad 90,1%, especificidad del 90%), esteatosis moderada ( $\geq 30\%$ ) con un valor de corte  $\geq 3$  (sensibilidad 86,4%, especificidad 92,5%) y esteatosis severa ( $> 66\%$ ) con un valor de corte  $\geq 5$  (sensibilidad 88,5%, especificidad 87%). US-FLI se correlacionó con el porcentaje de esteatosis en cada grupo de enfermedad hepática, así como con la inflamación lobular, la hinchazón, la fibrosis portal, la clasificación y la estadificación en pacientes con NAFLD. En conclusión, el US-FLI es una herramienta fácil y versátil que identifica con precisión la gravedad histológica en pacientes con diversas enfermedades hepáticas esteatogénicas. (Stefano B, 2017)

Se han propuesto varios estudios con la finalidad de predecir el nivel de esteatosis hepática sin tener que recurrir a la biopsia hepática como el primer recurso para su diagnóstico. En se utilizaron datos de Dionysos Nutrition & Liver Study para desarrollar un algoritmo simple para la predicción del hígado graso en la población general. Se estudiaron 216 sujetos con y 280 sin sospecha de enfermedad hepática. Se introdujeron predictores potenciales en modelos de regresión logística por pasos con el objetivo de obtener el algoritmo más simple y preciso para la predicción de hígado graso.

Un algoritmo basado en el IMC, la circunferencia de la cintura, los triglicéridos y GGT tuvo una precisión de 0,84 (IC del 95%: 0,81 a 0,87) en la detección de hígado graso. Se utilizó este algoritmo para desarrollar el índice de hígado graso, que varía entre 0 y 100. Un FLI <30 con una relación de probabilidad negativa = 0.2, se descarta y un FLI  $\geq$  60 con una relación de probabilidad positiva = 4.3 de hígado graso. La utilización del índice de hígado graso es fácil de obtener y puede ser utilizada como una herramienta para ayudar a los médicos a seleccionar los sujetos para la ecografía del hígado. (Giorgio B, 2015)

El estándar de oro para el diagnóstico del NAFLD es la biopsia hepática. La principal característica histológica del NAFLD es el acúmulo de grasa en los hepatocitos superior al 5% siendo considerado como un criterio fundamental para el diagnóstico histológico. (Targher., 2016)

El grado de actividad histológica del NAFLD se consigue combinando la puntuación de esteatosis, inflamación lobulillar y balonización hepatocitaria según Kleiner et al. La esteatosis se puntúa con 0 si es menor del 5% del tejido hepático; 1 si  $\geq$  5-33%; 2 si  $\geq$  34-66% y 3 si  $>$  66%. El grado de inflamación lobulillar es igual a 0 si no hay focos inflamatorios; 1 si hay  $<$  2 focos; 2 si hay de 2 a 4 focos, y 3 si hay  $>$  4 focos. La balonización hepatocitaria es equivalente a 0 cuando no hay balonización, 1 escasas células balonizadas o 2 prominente balonización. El estadio de fibrosis se puntúa con 0 si no hay fibrosis; 1 si hay fibrosis perisinusoidal o portal/periportal; 2 si hay fibrosis perisinusoidal y portal/periportal; 3 si hay puentes de fibrosis, y 4 si hay cirrosis. Representados en el anexo 2. (Aller A, 2018)

A pesar de los múltiples avances en los estudios moleculares fisiopatológicos y métodos diagnósticos de la NAFLD el tratamiento sigue siendo controvertido, ya que no existen estudios que apoyen opciones farmacológicas con alto grado de evidencia.

El tratamiento se basa en la pérdida de peso antes o además de cualquier intervención farmacológica. La dieta y el ejercicio son pilares fundamentales para lograr la pérdida de peso. Se realizó un experimento de 4 semanas, el cual consistía en comparar la cantidad de grasa hepática en sujetos que basaron su dieta en ácidos grasos saturados versus los que ingirieron ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados. Comprobándose que la sobrealimentación con ácidos grasos saturados aumenta la grasa del hígado más que la sobrealimentación con ácidos grasos poliinsaturados, los cuales pueden regular la inflamación del tejido adiposo y la lipogénesis de novo. (González C, 2016)

Los alimentos ricos en fructosa constituyen el prototipo de dieta poco saludable. La fructosa, presente en las frutas y algunas verduras, es estructuralmente similar a la glucosa que se metaboliza en el hígado y es combustible para la lipogénesis *de novo*. La fuente más abundante de fructosa en la dieta es el jarabe de maíz, utilizado para enriquecer las bebidas y los alimentos procesados. Relacionado su ingesta con las epidemias de obesidad y desarrollo de la NAFLD. (Cabezas, 2016)

Múltiples estudios han demostrado la efectividad de las modificaciones de estilo de vida en el tratamiento de la NAFLD. Los programas de modificación de estilo de vida constan de tres partes: recomendaciones dietéticas, recomendaciones de actividad física y terapia cognitivo-conductual para lograr una pérdida de peso mantenida. La fase de pérdida de peso debe durar alrededor de 6 meses y se debe realizar un seguimiento de al menos 1 año.

Se llevo a cabo un estudio prospectivo en 293 pacientes con NASH los cuales adoptaron cambios de estilo de vida para perder peso en 52 semanas, dicho estudio se llevó a cabo en un centro médico terciario en La Habana, Cuba. Se tomaron muestras de biopsias de hígado al inicio del estudio y en la semana 52 de la dieta y se analizaron histológicamente. Se eligieron a sujetos con presencia de hígado graso en estudios de imagen y elevación persistente de alanina aminotransferasa por encima del límite normal superior ( $> 40$  U/ L) durante al menos 2 visitas consecutivas.

Los pacientes recibieron una dieta hipocalórica con bajo contenido de grasa que era 750 kcal /d menos que su necesidad de energía diaria, el patrón dietético se distribuyó proporcionalmente en carbohidratos 64%; grasa 22%, con  $<10\%$  de ácidos grasos saturados de calorías diarias totales; y proteína 14%. Además, se incentivó a los pacientes a caminar 200 minutos por semana, el control para monitorizar el cumplimiento de las

dietas asignadas se llevó a cabo cada 8 semanas. El estudio tenía como finalidad identificar la relación entre la pérdida de peso y cambios en los resultados histológicos.

De los 293 pacientes que experimentaron los cambios en el estilo de vida durante las 52 semanas, 72 (25%) lograron la resolución de la esteatohepatitis, 138 (47%) tuvieron reducciones en la puntuación de actividad de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y 56 (19%) tuvieron regresión de la fibrosis. Los sujetos que perdieron  $\geq 5\%$  de su peso presentaron disminución de la esteatohepatitis no alcohólica, que los que perdieron  $< 5\%$  de su peso, los pacientes que perdieron del 7% al 10% de su peso presentaron una mayor resolución de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Este es el primer estudio prospectivo a gran escala realizado en la práctica clínica, el mismo que determina que una pérdida de peso  $\geq 10\%$ , inducida por cambios en el estilo de vida, brindan las tasas más altas de reducción de la enfermedad del hígado graso no alcohólico resolución de NASH y regresión de la fibrosis. (Vilar E, 2015)

Aunque la pérdida de peso inducida por la dieta es la base en el tratamiento para pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico, no se conoce con exactitud que dieta es la más apta para cumplir con dicho propósito. Se investigó el efecto de la dieta mediterránea versus la dieta baja en grasa, sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico. De un total de 56 sujetos inscritos, 49 completaron la intervención y 48 se incluyeron para el análisis, se les asignó de forma aleatoria una intervención dietética cegada de 12 semanas.

De 56 sujetos inscritos, 49 completaron la intervención; los pacientes con un régimen alimentario en base a la dieta mediterránea, consumían significativamente mayor grasa total y monoinsaturada, pero menores en carbohidratos y sodio, en comparación con los sujetos que presentaban una dieta baja en grasa. En la semana 12, no hubo diferencia en la reducción de la grasa hepática entre los grupos, con reducciones relativas de 25.0% en la dieta baja en grasa y 32.4% en la dieta mediterránea. Las enzimas hepáticas mejoraron significativamente en ambos grupos, la pérdida de peso fue mínima.

Se observó mejoras dentro del grupo en la puntuación de riesgo de Framingham, colesterol total, triglicéridos séricos y hemoglobina glucosilada en la dieta mediterránea, pero no con la dieta baja en grasa. Este estudio concluyó que tanto la dieta mediterránea como la dieta baja en grasa reducen la esteatosis hepática en la misma medida, aunque la primera es probablemente más efectiva en los factores de riesgo cardiometabólicos. (Properzi T. Jill L, 2018)

Otro eje fundamental en el tratamiento de la NAFLD, es la actividad física, tanto el ejercicio aeróbico como el entrenamiento de resistencia, sin ninguna restricción calórica, disminuyen los TG intrahepáticos, se cree que es debido a una mayor sensibilidad a la insulina hepática y de todo el cuerpo, también aumentan la oxidación de los lípidos de todo el cuerpo y disminuyen la captación de ácidos grasos hepáticos. El ejercicio aeróbico produce efectos más grandes que el ejercicio de resistencia, requiriendo mayores volúmenes e intensidades en NAFLD.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Web of Science y Scopus hasta el 28 de enero de 2016. En el presente estudio se revisaron 95 artículos, de los cuales se seleccionaron 23 que incluían 24 protocolos de ejercicios aeróbicos y 7 de resistencia para el resumen de los protocolos de ejercicios.

Se llevo a cabo ejercicio aeróbico y de resistencia durante 45 min/ 3 veces por semana durante 12 semanas. No se observaron diferencias significativas en la duración, la frecuencia o el período de ejercicio entre los dos grupos de ejercicios, pero ambos lograron mejorar la esteatosis hepática. Concluyendo que ambos tipos de ejercicio son eficaces en reducir la esteatosis con un protocolo promedio que consiste en 40-45 min de ejercicio, 3 veces por semana, por 12 semanas. (Ryuki H, 2017)

A menudo se asocia NAFLD con resistencia a insulina, por tal razón se han propuesto medicamentos que aumentan la sensibilidad a la insulina, para tratar la esteatosis hepática y prevenir la diabetes en estos pacientes. (Chettouh H 1, 2015)

La piedra angular en el tratamiento de la diabetes tipo 2 es la metformina, un activador de la proteína quinasa, aun no se conoce con exactitud el papel que desempeña en la esteatosis y la inflamación en NAFLD. Por otro lado, la metformina parece reducir el riesgo de hepatocarcinoma, un estudio de cohorte basado en la población realizado por Bowker et al en 2006 demostró que la mortalidad por cáncer en el grupo diabético tipo 2 disminuyó cuando se prescribió metformina en comparación con la inyección de insulina. (Fujita k, 2016)

Las tiazolidinedionas son ligandos para el receptor gamma (PPAR)  $\gamma$  del factor de transcripción nuclear peroxisoma proliferador-activador con amplios efectos sobre la glucosa y el metabolismo de los lípidos, así como en la biología vascular y la inflamación. En un estudio de prueba de concepto temprano, Belfort et al. realizó un ECA de pioglitazona (45 mg / día) en 55 pacientes con EHNA y prediabetes o DMT2. El



tratamiento mejoró la sensibilidad a la insulina y las aminotransferasas, esteatosis, inflamación y balón. (Naga C, 2016)

Los análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) disminuyen la esteatosis hepática, las concentraciones de enzimas hepáticas y la resistencia a la insulina en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico. Se analizó la seguridad y la eficacia del liraglutida, en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. Este ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de fase 2 se realizó en cuatro centros médicos del Reino Unido con la finalidad de evaluar las inyecciones subcutáneas de liraglutida. (Marrón S, 2015)

Entre el 1 de agosto de 2010 y el 31 de mayo de 2013, se asignaron al azar a 26 pacientes para recibir liraglutida y 26 placebo. Nueve (39%) de los 23 pacientes que recibieron liraglutida y se sometieron a una biopsia hepática al final del estudio presentaron una resolución de la esteatohepatitis no alcohólica definitiva en comparación con dos (9%) de 22 pacientes en el grupo placebo. La liraglutida fue segura, bien tolerada y condujo a la resolución histológica de la esteatohepatitis no alcohólica. (Armstrong J, 2015)

El estrés oxidativo se encuentra en el grupo de los principales factores etiopatogénicos causantes de esteatosis hepática, se han utilizado muchos antioxidantes para el manejo de esta patología, entre ellos la vitamina E. En un ensayo que tenía como objetivo probar la eficacia de la Pioglitazona versus Vitamina E versus placebo para el tratamiento de pacientes no diabéticos con esteatohepatitis no alcohólica, se demostró que la vitamina E redujo significativamente las transaminasas séricas y mejoró la esteatosis, la inflamación y la formación de balón en NAFLD. (Blond E, 2018)

Kawanaka et al. observó una disminución en los niveles de ALT en respuesta al tratamiento con 300 mg por día de vitamina E por vía oral en todos los pacientes con NASH que previamente no habían logrado modificaciones dietéticas. En un estudio turco en un grupo de 28 pacientes al combinar vitamina E (1000 UI) y vitamina C (1000 mg) durante seis meses, se observó reducción en los niveles séricos de aminotransferasa. (Brandon J. Perumpail, 2018) (Oseini A, 2017)

Un metanálisis de cinco ensayos controlados aleatorios en sujetos con esteatosis hepática no alcohólica tratados con vitamina E reportaron que este antioxidante redujo significativamente la AST, la ALT, la esteatosis, la inflamación y la infiltración

hepatocelular. Además, en adultos con NASH, la vitamina E también reduce la fibrosis hepática. (Sato M, 2015)

Se han demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (PUFA) usados en el tratamiento de la enfermedad hepática no alcohólica tienen son capaces de disminuir el triacilglicerol plasmático y las dietas ricas en PUFA se relacionan con un menor riesgo cardiovascular. Se analizaron 17 pruebas de laboratorio que tenían como finalidad investigar el efecto de los PUFA en los marcadores de NAFLD, en 12 de ellos se informó disminución en la grasa hepática y en marcadores de la NAFLD. (Carrasco L, 2015) (Valenzuela R, 2014)

Como se indicó anteriormente la microbiota intestinal mediante la traslocación bacteriana nutren la inflamación, permitiendo así el desarrollo de la NAFLD. Los prebióticos son sustancias no digeribles, capaces de impulsar el crecimiento de microorganismos beneficiosos en el intestino, mientras que los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, son beneficiosos para la salud al huésped. (Oliveira F, 2014)

Un metaanálisis investigo la utilización de prebióticos, probióticos y simbióticos en la terapéutica del NAFLD, se identificó 25 estudios: 9 analizaron prebióticos, 11 probióticos y 7 evaluaron terapias simbióticas en un total de 1309 pacientes. El estudio concluyó que las terapias microbianas redujeron en un 95% el IMC, las enzimas hepáticas (ALT de 9.4 a 4.3; AST de 6.6 a 2.7 ;  $\gamma$ -GT de 11.4 a 4.4), el colesterol sérico de 13.6 a 6.6, LDL de 8.9 a 0.17 y TAG de 18.0 a 2.3, pero no la inflamación (TNF- $\alpha$ , -2.0 ng / mL; [95% CI, -4.7 a 0.61] ; CRP, -0.74 mg / L [IC del 95%]. (Brett D, 2018)

En cuanto a los medicamentos con acción a nivel de los ácidos biliares el ácido obeticólico es un potente activador del Receptor Farnesoide X(FXR), utilizado en el tratamiento de la colangitis biliar primaria, en un estudio se demostró que el fármaco mejoro considerablemente la necroinflamación, reduciendo la lipogénesis, aumentando el aclaramiento de VLDL. (Hernández, 2017)

Mediante un estudio multicéntrico controlado con placebo, se comprobó que la utilización de los agonistas de FXR en dosis diarias de 25 mg durante seis semanas, lograron aumentar la sensibilidad a la insulina y reducción de los marcadores de inflamación del hígado y fibrosis. (Abenavoli, 2018)

Las estatinas han venido demostrando una gran efectividad en la reducción de los niveles de transaminasas séricas, así como logrando cambios beneficios en la histología hepática. En un estudio de cohorte transversal en sujetos con sospecha de NASH el uso de estatinas brinda una protección dependiente de la dosis, para todo el espectro de NAFLD. Los autores creen que se debe al efecto antiinflamatorio y posiblemente antifibrótico de las estatinas además del conocido efecto inhibitorio sobre la síntesis de lípidos. (Boutari C, 2018)

La ezetimiba es un hipolipemiante inhibidor de la proteína de Niemann-Pick C1 como 1 (NPC1L1), también propuesto para el tratamiento de la NAFLD. Mediante un estudio de revisión bibliográfica se analizaron 103 artículos, se identificaron seis estudios de los cuales dos fueron ensayos controlados aleatorios y cuatro ensayos de un solo brazo con 273 participantes con NAFLD y NASH. Dicho medicamento redujo considerablemente las concentraciones séricas de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y  $\gamma$ -glutamil transpeptidasa. Pese a los resultados encontrados aun es necesario continuar realizando investigaciones sobre el uso de este fármaco en el tratamiento de la NAFLD. (Yukiomi N, 2017) (Takeshita Y1, 2015)

La pérdida de peso no quirúrgica es eficaz para mejorar todas las características histológicas de NAFLD, incluida la fibrosis, aunque la mayoría de los pacientes tenían fibrosis en etapa temprana. Sin embargo, la pérdida de peso sostenida es difícil de alcanzar y aún más difícil de sostener. La cirugía bariátrica mejora o elimina la enfermedad comórbida en la mayoría de los pacientes y mejora la supervivencia a largo plazo y la muerte por enfermedad cardio vascular (ECV) y malignidad, las dos causas más comunes de muerte en NAFLD.

Existen varios estudios retrospectivos y prospectivos de cohorte y dos estudios grandes de centro único con biopsias de hígado de seguimiento. Mathurin et al. Datos clínicos y metabólicos correlacionados prospectivamente con histología hepática en el momento de la cirugía y 1 y 5 años después de la cirugía bariátrica en 381 pacientes adultos con obesidad grave. Banda gástrica, bypass biliointestinal y bypass gástrico se realizaron en 56%, 23% y 21%, respectivamente.

En comparación con la línea de base, hubo una mejoría significativa en la prevalencia y la gravedad de la esteatosis y el inflado en globo al primer y quinto año después de la cirugía bariátrica. Además, un metanálisis de los datos disponibles en 2015 también mostró que la

mayoría de los pacientes que se someten a cirugía bariátrica parecen mejorar o resolver completamente las características histopatológicas de la esteatosis, la inflamación y el inflado. La fibrosis también mejoró con una disminución media ponderada del 11,9% en la incidencia de fibrosis.

## 4. RESULTADOS

Después de una ardua revisión, de artículos científicos enfocados en la medicina basada en evidencias, realizamos las siguientes recomendaciones en cuanto a la conducta a seguir en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica, las cuales se fundamentan en los grados y niveles de recomendación propuestos por la Asociación Americana del Estudio De Enfermedades Hepáticas. Mencionados en la tabla 4.

**Tabla 3: Grados de recomendación para determinar la conducta clínica a seguir en pacientes con enfermedad de hígado grasa no alcohólico según niveles de evidencia científica**

<b>Grados de recomendación según niveles de evidencia científica</b>	<b>Conducta clínica a seguir en pacientes con enfermedad de hígado grasa no alcohólico</b>
<b>Recomendación Grado 1</b> <b>Nivel de Evidencia A</b>	La ecografía es una herramienta de fácil acceso y muy versátil, la cual indica con precisión la gravedad histológica en pacientes con esteatosis hepática.
<b>Recomendación Grado 1</b> <b>Nivel de Evidencia A</b>	La utilización del índice de hígado grasa es fácil de obtener y puede utilizarse como herramienta para seleccionar los sujetos para la ecografía del hígado.
<b>Recomendación Grado 1</b> <b>Nivel de Evidencia A</b>	El estándar de oro para el diagnóstico del NAFLD es la biopsia hepática, cuya característica histológica principal es el acúmulo de grasa en los hepatocitos superior al 5%.
<b>Recomendación Grado 1</b> <b>Nivel de Evidencia A</b>	El cambio en el estilo de vida, basado en la dieta y el ejercicio son los pilares fundamentales, en el tratamiento de la enfermedad de hígado grasa no alcohólica.
<b>Recomendación Grado 2</b> <b>Nivel de Evidencia B</b>	La dieta mediterránea en comparación con una dieta hipocalórica (reducción diaria de 500-1,000 kcal), es la más idónea para mejorar la NAFLD, puesto que reduce en gran medida los factores cardiometabólicos.
<b>Recomendación Grado 2</b> <b>Nivel de Evidencia B</b>	Otro aliado en la reducción de peso es la actividad física sea mediante el ejercicio aeróbico o el entrenamiento de resistencia, los cuales logran cambios beneficiosos tanto en los marcadores de esteatosis hepática como en los estudios histológicos de los pacientes con NAFLD, siempre y cuando estos se realicen durante 40-45 min, 3 veces por semana, por 12 semanas.

<p><b>Recomendación Grado 1</b> <b>Nivel de Evidencia A</b></p>	<p>La pérdida de peso de al menos 3% a 5% del peso corporal es necesaria para mejorar la esteatosis, pero se necesita una mayor pérdida de peso (7% a 10%) para mejorar la mayoría de las características histopatológicas de la esteatosis, incluida la fibrosis.</p>
<p><b>Recomendación Grado 2</b> <b>Nivel de Evidencia B</b></p>	<p>Pese a que la metformina ha demostrado una mejoría en las aminotransferasas séricas, no ha logrado producir cambios favorables en la histología hepática, varios estudios investigaron el efecto de la metformina no mejora significativamente la histología hepática. Por esta razón no se recomienda su uso para el tratamiento de la NAFLD.</p>
<p><b>Recomendación Grado 1</b> <b>Nivel de Evidencia A</b></p>	<p>Se puede utilizar la vitamina E en el tratamiento del NAFLD pues ha logrado disminuir significativamente los niveles de AST, ALT, esteatosis, inflamación e infiltración hepatocelular.</p>
<p><b>Recomendación Grado 2</b> <b>Nivel de Evidencia B</b></p>	<p>Los ácidos grasos omega 3 ayudan a disminuir la grasa hepática, así como los marcadores de la NAFLD.</p>
<p><b>Recomendación Grado 1</b> <b>Nivel de Evidencia A</b></p>	<p>Las terapias microbianas pueden ayudar a disminuir el IMC y las enzimas hepáticas.</p>
<p><b>Recomendación Grado 2<sup>a</sup></b> <b>Nivel de Evidencia B</b></p>	<p>Las estatinas han venido demostrando una gran efectividad en la reducción de los niveles de transaminasas séricas, así como logrando cambios beneficios en la histología hepática.</p>
<p><b>Recomendación Grado 2<sup>a</sup></b> <b>Nivel de Evidencia B</b></p>	<p>La pioglitazona mejora la histología hepática en pacientes con DMT2 y sin DMT con NASH comprobada por biopsia. Por lo tanto, puede ser utilizado para tratar a estos pacientes. Los riesgos y beneficios deben discutirse con cada paciente antes de comenzar la terapia.</p>

**Realizado por:** Andrea Nicolalde

**Fuente:** Elaboración propia

## 5. CONCLUSIONES

- El hígado graso no alcohólico es una enfermedad sistémica multifactorial, desencadenada por interacciones genéticas, ambientales y metabólicas, dentro de los cuales el consumo excesivo de calorías, hábitos alimentarios poco saludables y el sedentarismo son los principales impulsores de esta patología.
- La biopsia hepática es el estándar oro para el diagnóstico de la NAFLD, podemos optar por pruebas diagnósticas no invasivas como el índice de esteatosis y la ecografía para corroborar el diagnóstico de esta patología.
- El manejo de la NAFLD debe centrarse en el cambio del estilo de vida, fundamentados en la dieta y el ejercicio, puesto que lograr una reducción de peso > 10% puede mejorar considerablemente las características histológicas y la esteatosis en esta patología.
- No existe una farmacoterapia autorizada para el tratamiento del NAFLD actualmente, se han utilizado numerosas estrategias farmacológicas, dirigidas a actuar en los mecanismos fisiopatológicos desencadenantes de esta enfermedad, la vitamina E y la pioglitazona continúan siendo los fármacos más recomendados en el tratamiento del NAFLD.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado H. La enfermedad por hígado graso no alcohólico. medigraphic. 2018;; p. 86-93.
2. Zobair M. Younossi B. Koenig D YLWM. AASLD. [Online].; 2015.. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28431>.
3. Kay W SFY. Springer Link. [Online].; 2017.. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-016-1264-3>.
4. Hamer M SE. Oxford Academic. [Online].; 2015.. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/7/2482/2834446>.
5. Sánchez J RCML. Scielo. [Online].; 2016.. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v27n1/end10116.pdf>.
6. YamiIeth M TJALVBL CMM. Scielo. [Online].; 2015.. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3755/375540296003.pdf>.
7. Aller R. Journals Book. [Online].; 2018.. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570518300037?via%3Dihub>.
8. Carvajal C. Scielo. [Online].; 2015.. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152015000200015](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000200015).
9. Casales M. Lipogenesis y Termogenesis. 2015;; p. 8-24.
10. Giordano A SA,FA,BG,CS. PubMed. [Online].; 2015.. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468979>.
11. Quintero S BVDLM. Scielo. [Online]; 2015. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenido=90208>.
12. Domínguez V CRMJRGL. Scielo. [Online]; 2015. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n7/es\\_punto\\_vista.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n7/es_punto_vista.pdf).



13. Marchisello S DPASRUFPSRA. Journal of Sciences. [Online].; 2019.. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/8/1948/htm#B1-ijms-20-01948>.
14. Amedeo L NFMMMARLAL. Journal of Gastroenterology. [Online]; 2017. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i36/6571.htm>.
15. Arab J MATM. Anual Reviews. [Online]; 2018. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-020117-043617>.
16. Ariel E SFPMHZAENS. AASLD Hepatology. [Online]; 2015. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28283>.
17. Izaola O PDL. Ann Nutr Metab. [Online]; 2018. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/493552>.
18. Krawczyk M MRSMBHPAMDKJTLF. Journald of Lipid Reasearch. [Online]. Disponible en: <http://www.jlr.org/content/58/1/247>.
19. Goudaa W AYS. Science Direct. [Online]; 2017. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304217300624?via%3Dihub>.
20. Kopan R XG. Cell. [Online]; 2015. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(09\)00382-1?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867409003821%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(09)00382-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867409003821%3Fshowall%3Dtrue).
21. Guruharsha KY. Nature Genetics. [Online]; 2015. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrg3272>.
22. Geisler F SM. AASLD Hepatology. [Online]; 2015. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.27268>.
23. Max C AKMBMGMMARNBGMJMDZ,AAXZPW. Journald Clinical Of Investigation. [Online]; 2016. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/86013>.

24. Pengpeng B. Trends in Endocrinology. [Online]; 2015. Disponible en:  
[https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760\(15\)00032-6?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276015000326%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760(15)00032-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276015000326%3Fshowall%3Dtrue).
25. Jung L MMVAcJRHL. Nature. [Online]; 2015. Disponible en:  
<https://www.nature.com/articles/nrgastro.2010.41>.
26. Stender S KJNHHH. Nature Genetics. [Online]; 2017. Disponible en:  
<https://www.nature.com/articles/ng.3855>.
27. Bryan D. Hepatology. [Online]; 2015. Disponible en:  
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.26238>.
28. Juan P ASKPDM. Hepatology. [Online]; 2017. Disponible en:  
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28709>.
29. Mazzo G CS,MT. Frontiers Fhisiology. [Online]; 2018. Disponible en:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.00193/full>.
30. Byrne C TG. PubMed. [Online].; 2015.. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25920090>.
31. Cenetec. Cenetec. [Online]; 2015. Disponible en:  
[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/719\\_GPC\\_enfermedad\\_hepatica\\_grasa\\_no\\_alcoholica/719GRR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/719_GPC_enfermedad_hepatica_grasa_no_alcoholica/719GRR.pdf).
32. Ballestria CiataSFNBEMADRGTAL. Metabolins Clinical Experimental. [Online]; 2017. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(17\)30111-7/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(17)30111-7/fulltext).
33. Ballestri S NFBEMARD,GLA. Journald Metabolims. [Online]; 2017. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(17\)30111-7/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(17)30111-7/fulltext).
34. Castera L FRLR. Gastroenterology. [Online]; 2019. Disponible en:  
[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(19\)30051-4/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(19)30051-4/fulltext).

35. Bedogni G BS,ML,PM,A. BMC Gastroenterología. [Online]; 2015. Disponible en: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-6-33#Dece>.
36. Petta S VEBEDMVCCCDML. Liver International. [Online]; 2015. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.12584>.
37. Vanni E BVCCCDMLCA. LIVER International. [Online]; 2015. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.12584>.
38. Jacob M MPCE. SAGE Journald. [Online]; 2016. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756283X11430859>.
39. Nicoletta G AF. Journal Books. [Online]; 2015. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047637401003980?via%3Dihub>.
40. Hagström H SPHRHTAAHRAASPHHSP. Journald Books. [Online]; 2016. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30100-3/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30100-3/abstract).
41. Varlamov O BCR. Frontiers Endocrinology. [Online]; 2015. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2014.00241/full>.
42. Chalasani N ZYLMSAHEBA. AASLD. [Online]; 2017. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.23258>.
43. González J BAGR. MBE Fundamentos de Medicina Basada en la Evidencia. [Online]; 2017. Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/5714/lista-guia-de-comprobacion-de-articulos-cientificos-y-la-red-equator>.
44. A T. Scielo. [Online]; 2014. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292003000100007](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292003000100007).

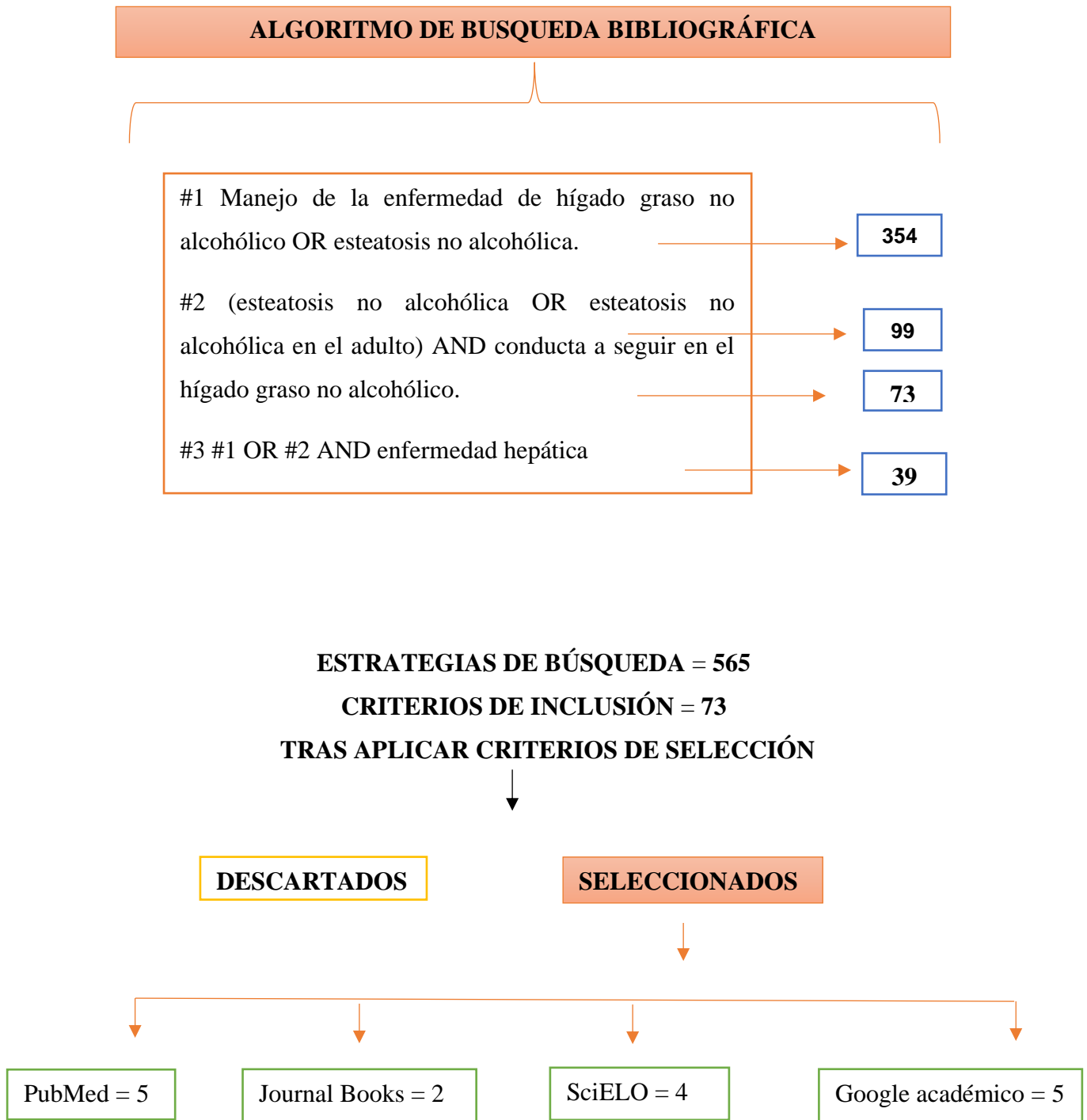
45. Stefano B EBCMCDBGA. METABOLIMSJOURNALD. [Online]; 2017. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(17\)30111-7/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(17)30111-7/fulltext).
46. Giorgio B SB,M,P,C. BMC Gastroenterología. [Online]; 2015. Disponible en: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-6-33>.
47. Targher. G. Plos. [Online]; 2016. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0057183>.
48. Aller A RBOCBDACGCCHBI,RP,M. Gastroenterología y Hepatología. [Online]; 2018. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2018/04/GPC-NAFLD-AEEH.pdf>.
49. González C MJDV. Scielo. [Online]; 2016. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n7/es\\_punto\\_vista.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n7/es_punto_vista.pdf).
50. Cabezas TVM. Scielo. [Online]; 2016. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v64n2/v64n2a17.pdf>.
51. Vilar E MPB. CLINICAL—LIVER. [Online]; 2015. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(15\)00496-5/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(15)00496-5/pdf).
52. Properzi T. Jill L CGBC. AASLD Hepatology. [Online]; 2018. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.30076>.
53. Ryuki H KTOMMHTNYTU. Science Direct. [Online]; 2017. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827816304883>.
54. Chettouh H 1 FLVCMC. PubMed. [Online]; 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26123841>.
55. Fujita k IHHMTKOTTSTM. Journald Gastroenterology. [Online]; 2016. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i27/6100.htm>.
56. Naga C ZY. AASLD. [Online]; 2016. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29367>.

57. Marrón S HS. Pub Med. [Online]; 2015. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555473>.
58. Armstrong J GPGPDBHKRP. THE LANCET. [Online]; 2015. Disponible en:  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00803-X/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00803-X/fulltext#%20).
59. Blond E DECCDJVPLMTCSC. PubMed. [Online]; 2018. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28352941>.
60. Brandon J. Perumpail AA,NJSS. Diseases. [Online]; 2018. Disponible en:  
<https://www.mdpi.com/2079-9721/6/4/86/htm>.
61. Oseini A SA. PubMed. [Online]; 2017. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28052626>.
62. Sato M MGTYYKNITO. Jounald Book. [Online]; 2015. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900714005188?via%3Dihub>.
63. Carrasco L G. Scielo. [Online]; 2015. Disponible en:  
<http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v32n1/07revision05.pdf>.
64. Valenzuela R TO. Scielo. [Online]; 2014. Disponible en:  
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnut/v38n3/art11.pdf>.
65. Oliveira F GM. Scielo. [Online]; 2014. Disponible en:  
<http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22s2/fisiologia4.pdf>.
66. Brett D SR. OXFORD ACADEMIC. [Online]; 2018. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-abstract/76/11/822/5065715?redirectedFrom=fulltext>.
67. Hernández GLLHSJ. Scielo. [Online]; 2017. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/pdf/sm/v73n1/nota\\_tecnica2.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/sm/v73n1/nota_tecnica2.pdf).
68. Abenavoli TLBOTNK. MDPI. [Online]; 2018. Disponible en:  
<https://www.mdpi.com/1424-8247/11/4/104/htm>.

69. Boutari C KS,PAKP,D,AK. Journald Books. [Online]; 2018. Disponible en:  
<http://www.eurekaselect.com/153476/article>.
70. Yukiomi N KMTIYKTYNITOKIYF. Hepatology Research. [Online]; 2017.  
Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hepr.12887>.
71. Takeshita Y1 TTHMKYZYKMKMHOTNMYKSHAKYTMEKS. PubMed. [Online];  
2015. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24407920?dopt=Abstract>.
72. Nascimbeni F PR,BS,DC,RV,LP,LA.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23751754>. [Online]; 2015. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23751754>.

## 6. ANEXOS

### Anexo 1. Algoritmo de búsqueda bibliográfica.



## Anexo 2. Puntuación de esteatosis y fibrosis

Grado de esteatosis		Inflamación lobular		Degeneración balonzante hepatocelular		Puntuación de fibrosis	
Grado	Descripción (%)	Grado	Descripción	Grado	Descripción	Grado	Descripción
0	<5	0	Nada	0	Nada	1	Nada
1	5-33	1	<2 focos/campo óptico 20×	1	Leve, poca	1a	Leve (ligera) fibrosis perisinusoidal en la zona 3
						1b	Moderada (densa) fibrosis perisinusoidal en la zona 3
2	34-66	2	2-4 focos/campo óptico 20×	2	Moderada/marcada, mucha	1c	Solo fibrosis portal/periportal
						2	Fibrosis perisinusoidal en la zona 3, con fibrosis portal/periportal
3	>66	3	>4 focos/campo óptico 20×			3	Puentes de fibrosis
						4	Cirrosis