



*Nutrición en el hígado graso no alcohólico*

*Nutrition in non-alcoholic fatty liver*

*Nutrição no fígado gorduroso não alcoólico*

Yaritza Yelania Quimís-Cantos <sup>1</sup>  
[yaritza.quimis@unesum.edu.ec](mailto:yaritza.quimis@unesum.edu.ec)  
<https://orcid.org/0000-0002-8107-4129>

**Correspondencia:** [yaritza.quimis@unesum.edu.ec](mailto:yaritza.quimis@unesum.edu.ec)

Ciencias de la salud  
Artículo de investigación

\***Recibido:** 25 de enero de 2020 \***Aceptado:** 10 de febrero de 2020 \* **Publicado:** 30 de junio de 2020

- I. Diploma Superior en Gestión de Desarrollo de los Servicios de Salud, Médica Legista, Especialista en Medicina del Trabajo, Doctor en Medicina y Cirugía, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

## Resumen

Una de las causas más comunes de patología hepática crónica es la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD), se caracteriza por acumulación anormal de triacilglicéridos (TAG) en el tejido hepático debido a un desequilibrio entre la síntesis hepática de TAG y la secreción de VLDL, abarca la esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis y cirrosis hepática. Es un factor de riesgo importante para el desarrollo de resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y las enfermedades cardiovasculares. En 2016 se observó una prevalencia mundial de 25.24% con los índices más altos en Oriente Medio y Sudamérica, se observa en de todas las edades, incluyendo niños, afectando por igual a ambos sexos. La mayoría de los individuos se encuentran asintomáticos o tienen síntomas inespecíficos como: Hepatomegalia, fatiga, Dolor o molestia en el hipocondrio derecho. Casi siempre son diagnosticados en forma incidental en estudio de imagen. Se asocia con dietas de alto contenido calórico, grasas saturadas, carbohidratos refinados. El diagnóstico se realiza mediante análisis de sangre, con aumento en las concentraciones de alanino-aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, ecografía, tomografía computarizada, Resonancia magnética nuclear, elastografía, biopsia del hígado. La dieta, el ejercicio y la pérdida de peso constituyen la base terapéutica. En el presente trabajo queda de manifiesto la fuerte asociación que existe entre el sobrepeso/obesidad con la NAFLD y la necesidad de implementar medidas de prevención y tratamiento del sobrepeso/obesidad en etapas tempranas de la vida para disminuir el riesgo de presentar enfermedad hepática en la edad adulta.

**Palabras claves:** Nutrición, patología hepática, alcoholismo, hepatomegalia.

## Abstract

One of the most common causes of chronic liver disease is non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), characterized by abnormal accumulation of triacylglycerides (GAD) in liver tissue due to an imbalance between liver GAD synthesis and secretion of VLDL encompasses steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis, and liver cirrhosis. It is an important risk factor for the development of insulin resistance, type 2 diabetes mellitus (DM2) and cardiovascular diseases. In 2016, a global prevalence of 25.24% was observed with the highest rates in the Middle East and South America, it is observed in all ages, including children, affecting both sexes equally. Most of the individuals are asymptomatic or have nonspecific symptoms such as:

Hepatomegaly, fatigue, Pain or discomfort in the right hypochondrium. They are almost always diagnosed incidentally on imaging study. It is associated with high calorie diets, saturated fat, refined carbohydrates. The diagnosis is made by blood tests, with increased concentrations of alanine-aminotransferase and aspartate aminotransferase, ultrasound, computed tomography, nuclear magnetic resonance, elastography, liver biopsy. Diet, exercise and weight loss form the therapeutic basis. In the present work, the strong association between overweight/obesity with NAFLD and the need to implement prevention and treatment measures for overweight/obesity in early life to reduce the risk of developing liver disease in the adulthood.

**Key words:** Nutrition, liver pathology, alcoholism, hepatomegaly.

### Resumo

Uma das causas mais comuns de doença hepática crônica é a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), caracterizada por acúmulo anormal de triacilglicerídeos (TAG) no tecido hepático devido a um desequilíbrio entre a síntese hepática de GAD e a secreção de O VLDL abrange esteatose, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), fibrose e cirrose hepática. É um importante fator de risco para o desenvolvimento de resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares. Em 2016, foi observada uma prevalência global de 25,24%, com as maiores taxas no Oriente Médio e na América do Sul, em todas as idades, inclusive crianças, afetando igualmente ambos os sexos. A maioria dos indivíduos é assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos, tais como: hepatomegalia, fadiga, dor ou desconforto no hipocôndrio direito. Eles quase sempre são diagnosticados acidentalmente no estudo de imagem. Está associado a dietas ricas em calorias, gordura saturada e carboidratos refinados. O diagnóstico é feito por exames de sangue, com concentrações aumentadas de alanina-aminotransferase e aspartato aminotransferase, ultrassom, tomografia computadorizada, ressonância magnética nuclear, elastografia, biópsia hepática. Dieta, exercício e perda de peso formam a base terapêutica. No presente trabalho, a forte associação entre sobrepeso/obesidade com DHGNA e a necessidade de implementar medidas de prevenção e tratamento para sobrepeso /obesidade no início da vida para reduzir o risco de desenvolver doença hepática no maioridade.

**Palavras-chave:** Nutrição, patologia hepática, alcoolismo, hepatomegalia.

### Introducción

Una de las causas más comunes de patología hepática crónica es la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD), se caracteriza por acumulación anormal (superior al 5% del peso total del hígado) de triacilglicéridos (TAG) en el tejido hepático la cual como su nombre lo dice no está asociada al alcohol, (1) abarca un amplio espectro de condiciones: desde la esteatosis, si va acompañado de inflamación puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica, a la fibrosis y cirrosis hepática. (2)

La importancia de la vigilancia del órgano hepático radica en que puede progresar a enfermedades de carácter terminal, como insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. Además, la NAFLD es un fuerte predictor de diabetes tipo 2, cáncer de hígado, morbilidad y mortalidad cardiovascular (3).

Sí nos introducimos al campo de los factores de riesgo, la obesidad es un factor importante ya que guarda relación con el desarrollo de NAFLD tanto en niños como en adultos. Son muchos los estudios que han demostrado que los adultos obesos tienen 3,5 veces más riesgo de desarrollar NAFLD y la existencia de la asociación entre adiposidad infantil y NAFLD en la adolescencia tardía y en la edad adulta. Sin embargo, esta asociación podría reducirse adquiriendo un peso normal. (3)

En sujetos obesos, la incidencia de NAFLD alcanza entre un 60-90%, la esteatohepatitis un 20-25% y la cirrosis hepática un 2-8%. (1) La resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación serían factores desencadenantes de la enfermedad, siendo su incremento directamente vinculado a una mayor prevalencia de obesidad y diabetes tipo 2.

En la NAFLD se generan importantes alteraciones del metabolismo hepático, que favorecen la lipogénesis de novo e inhibiendo tanto la oxidación como exportación de ácidos grasos desde el hígado a otros órganos. Por otra parte, en asociación con la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación, se observa una significativa y drástica disminución en los niveles hepáticos de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 (AGPICL n-3), específicamente el ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico. El agotamiento de los AGPICL n-3 y la disminución en la actividad del factor de transcripción PPAR- $\alpha$  pueden jugar un papel fundamental en el aumento de la capacidad de unión al ADN de los factores de transcripción pro-inflamatorios NF- $\kappa$ B (del inglés nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) y AP-1 (del inglés activator protein 1), lo que constituiría uno de los mecanismos más importantes para la progresión de la esteatosis a la esteatohepatitis. (1)

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico desde un enfoque nutricional, centrado el tratamiento de esta patología a partir de la reducción del peso (4), la modificación de los factores de riesgo y la resistencia a la insulina, con la búsqueda de la prevención temprana en el desarrollo de hábitos rutinarios alimenticios saludables y el ejercicio físico moderado.

### **Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)**

La NAFLD es actualmente el trastorno hepático más común, y su prevalencia creciente ha tenido aumento hasta alcanzar proporciones epidémicas en todo el mundo. (5) Esta enfermedad abarca un espectro de lesiones hepáticas que van desde la esteatosis hepática, definida por la acumulación excesiva de triglicéridos en el hígado debido a un desequilibrio entre la síntesis hepática de TAG y la secreción de VLDL, (6), (5) hasta la condición más grave de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Además, NAFLD es un factor de riesgo importante para el desarrollo de patologías relacionadas con la obesidad, incluida la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y las enfermedades cardiovasculares. (5)

El NAFLD se define como la presencia de esteatosis hepática en al menos 5% de los hepatocitos en ausencia de otras enfermedades hepáticas, uso de medicamentos que inducen esteatosis o consumo significativo de alcohol. Para realizar este diagnóstico, según las guías de la European Association for the Study of the Liver, la European Association for the Study of Diabetes y la European Association for the Study of Obesity, la ingesta diaria de alcohol no debe exceder de 20g en mujeres y 30g en hombres. (7)

### **Hígado graso simple**

El hígado graso simple (NAFL), también conocido como hígado graso no alcohólico, es un tipo de NAFLD en la que se observa acumulación de grasa en el hígado, pero hay poco o ningún daño o inflamación en las células hepáticas. El hígado graso simple no suele avanzar hasta causar lesión o complicación en el hígado. (8)

### **Esteatohepatitis no alcohólica**

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una forma de NAFLD en la que, además de la acumulación de grasa en el hígado, hay inflamación y daño en las células hepáticas. La inflamación y daño en las células hepáticas pueden causar fibrosis o cicatrización del hígado. La NASH puede provocar la cirrosis o el cáncer de hígado. (8)

Aun cuando el hígado graso simple y la esteatohepatitis no alcohólica son dos tipos de NAFLD, los dos son afecciones distintas. En general, las personas presentan uno de los dos tipos de la enfermedad, aunque a veces las personas afectadas por un tipo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico pueden ser diagnosticadas con el otro tipo más tarde.

### **Epidemiología**

En nuestro medio es difícil saber la verdadera prevalencia de la enfermedad debido a la heterogeneidad de los estudios disponibles. En México se ha reportado una prevalencia de 17.1% en población general asintomática, sin embargo, en un meta-análisis realizado en 2016 se observó una prevalencia mundial de 25.24% con los índices más altos en Oriente Medio y Sudamérica, además de evidenciar un incremento en la prevalencia conforme a la edad. (4)

La prevalencia global de NASH en pacientes con NAFLD se ha reportado hasta en 59.1%. (4) La prevalencia en la población general es del 20-30% en los países occidentales y del 15% en los asiáticos. La NAFLD se ha observado en sujetos de todas las edades, incluyendo niños, donde la prevalencia (10-15%) es menor que en los adultos. Como regla general, la prevalencia aumenta con la edad, afectando por igual a ambos sexos. Entre un 90 al 100% de los pacientes diagnosticados de obesidad presentan algún grado de NAFLD. Entre los que padecen DM-2 la prevalencia oscila del 10 al 75% y en aquellos con hiperlipidemia entre el 20 y el 92%. En cuanto al espectro de la enfermedad, la NASH del 20-35% y la cirrosis alrededor de un 3%.

La prevalencia de NASH es mayor entre pacientes con elevación persistente de las transaminasas, estimándose entre un 21-63% (10). En obesos mórbidos que requieren cirugía derivativa gástrica, la prevalencia de NASH es del 95% y la de NAFLD del 25% (10).

Los niños con sobrepeso/obesidad tienen más probabilidad de tener NAFLD y ALT elevada en la edad adulta. No obstante, esta asociación podría reducirse en gran medida siendo no obesos durante la edad adulta.

### **Cuadro clínico**

La mayoría de los individuos se encuentran asintomáticos o tienen síntomas inespecíficos cuando lo hace, estos pueden incluir:

- Hepatomegalia
- Fatiga
- Dolor o molestia en el hipocondrio derecho (12)

Casi siempre son diagnosticados en forma incidental en un estudio de imagen indicado por otro motivo. A la exploración física no existen datos específicos, pero la obesidad y la hepatomegalia son comunes. La Acantosis nigricans se asocia a la resistencia a la insulina y la presencia de la “joroba dorsocervical” está asociada a la presencia de NAFLD. En caso de que se desarrolle cirrosis hepática, los hallazgos a la exploración física serán los correspondientes a esta entidad. Los posibles signos y síntomas de la esteatosis hepática no alcohólica y de la cirrosis incluyen:

- Ascitis
- Hipertensión portal
- Ginecomastia
- Esplenomegalia
- Ictericia

La probabilidad de desarrollar NAFLD, ya sea hígado graso simple o NASH, es mayor si la persona tiene:

- Sobrepeso u obesidad
- Resistencia a la insulina
- Hipertrigliceridemia
- Hipercolesterolemia: colesterol total elevado, colesterol LDL elevado o colesterol HDL bajo
- Diabetes tipo2 (12,18)

Más de 90% de los pacientes con obesidad mórbida que son llevados a cirugía bariátrica padecen NAFL.

### **Fisiopatología**

La resistencia a la insulina desempeña un papel clave en el desarrollo del hígado graso, resulta de una compleja interacción entre mediadores inflamatorios circulantes, órganos y tejidos, antecedentes genéticos y algunos factores condicionantes como el estilo de vida (dieta y actividad física). (9) Una dieta con alto contenido calórico, con exceso de grasas saturadas, carbohidratos refinados o alta en fructosa se ha asociado a obesidad y más recientemente a NAFL; incluso se han descrito numerosos modificadores genéticos de la enfermedad, siendo el mejor caracterizado el PNPLA3 y la raza, principalmente hispanoamericanos. (9,7)

La fisiopatología no está del todo definida, en la actualidad se acepta la teoría del “doble impacto”.

En el “primer impacto”, la RI desempeña un papel fundamental en el depósito de ácidos grasos y TG en el hepatocito, lo que daría lugar a la esteatosis, la cual puede permanecer estable muchos años. Estos hepatocitos cargados de lípidos son susceptibles de sufrir un “segundo impacto” en el que intervendrían factores adicionales que condicionarían la aparición de estrés oxidativo y peroxidación lipídica, que en algunos pacientes ocasionarían inflamación, necrosis y lesiones típicas de la esteatohepatitis. (12)

Los ácidos grasos libres representan la principal fuente de grasa hepática en los pacientes con NAFLD, provienen sobre todo de la lipólisis del tejido adiposo y son el principal sustrato de combustible para todos los tejidos. (13) Durante el ayuno representan la principal fuente de energía para los tejidos con excepción del cerebro y sus niveles disminuyen después de la ingesta de alimentos debido a la acción «anti-lipólisis» de la insulina; por lo tanto, en presencia de resistencia a la insulina los, niveles de ácidos grasos libres permanecen altos. (10) Los ácidos grasos libres son absorbidos en varios órganos y si no se oxidan, se acumulan en depósitos intracitoplasmáticos donde algunos lípidos como el diacilglicerol promueven la lipotoxicidad celular y la disfunción mitocondrial. Las altas concentraciones de ácidos grasos libres también promueven más resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado. Los ácidos grasos saturados inducen estrés del retículo endoplásmico y causan disfunción celular y apoptosis. La *adiponectina* es una citocina producida principalmente por los adipocitos la misma tiene un mecanismo protector al regular el metabolismo de los lípidos y la glucosa, inhibe el efecto inflamatorio del  $\text{NF-}\kappa\beta$  y  $\text{TNF-}\alpha$  producido por los macrófagos. Se dice que su producción es inversamente proporcional a la resistencia a la insulina, siendo baja en pacientes obesos y con resistencia a la insulina establecida. La *leptina* es una citocina secretada por el tejido adiposo con un importante papel en la regulación del peso corporal. (14) En humanos se ha asociado a la cantidad de tejido adiposo subcutáneo y visceral. Altos niveles de leptina se asocian a una secreción reducida de insulina, al incremento en la gluconeogénesis y al consumo reducido de glucosa que finalmente causa hiperglucemia y resistencia a la insulina y NASH. Se ha descrito que la disbiosis intestinal puede contribuir a la liberación de endotoxinas y a la circulación portal, las cuales a su encuentro con el sistema inmunológico del hígado promueven y perpetúan inflamación con el posterior desarrollo de NASH. La suma de los mecanismos con disfunción



mitocondrial y estrés oxidativo causan la muerte de los hepatocitos, la posterior activación de las células estrelladas y el depósito de colágeno con el desarrollo de fibrosis y con el tiempo cirrosis hepática. El estímulo inflamatorio mantenido puede eventualmente causar cáncer hepatocelular, incluso sin la presencia de cirrosis.

Los niveles de triglicéridos hepáticos están regulados por múltiples mecanismos como la *síntesis de novo*, la oxidación de los ácidos grasos, la lipólisis, el consumo de grasa en la dieta y la secreción y administración hepática de partículas de lipoproteínas. (8)

Recientemente, se ha informado que el receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLR) desempeña un papel importante en el desarrollo de la esteatosis hepática. VLDLR pertenece a la familia de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y se expresa ampliamente en el cerebro, el corazón y el músculo esquelético y tejido adiposo, mientras que su expresión es muy baja en el hígado en condiciones normales. (5) Este receptor se une a la apolipoproteína E (apoE) lipoproteínas ricas en triglicéridos como quilomicrones, VLDL y lipoproteínas de densidad intermedia, lo que lleva a la entrada de lípidos en la célula a través de la lipoproteína lipasa (LPL) o la endocitosis mediada por receptores. (5) Como resultado, se estableció un vínculo entre los niveles de VLDLR y los niveles de triglicéridos en plasma. Los ratones VLDLR nulos son más delgados, muestran lípidos sanguíneos normales y están protegidos de la obesidad inducida por la alimentación con dieta alta en grasa o la deficiencia de leptina. Sin embargo, después del ayuno o la exposición a una dieta alta en grasa, estos animales muestran niveles elevados de triglicéridos en plasma. En los últimos años, se ha informado que VLDLR está regulado por varios factores de transcripción, incluido el receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR)  $\gamma$  en tejido adiposo y el factor  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ) inducido por hipoxia en el corazón, contribuyendo al depósito de lípidos en ambos tejidos, la regulación positiva de VLDLR hepática juega un papel esencial en el efecto de reducción de triglicéridos por fenofibrato a través de la activación de PPAR $\alpha$ . Sin embargo, se sabe poco sobre los efectos de PPAR $\beta/\delta$  en la regulación de VLDLR en el hígado. PPAR $\beta/\delta$  es un factor de transcripción activado por ligando implicado en la regulación de la homeostasis de la glucosa y los lípidos, y se ha propuesto como un objetivo terapéutico para el tratamiento del síndrome metabólico. (5)

## **Diagnóstico**

### **Análisis de sangre**

Aumento en las concentraciones de las enzimas del hígado llamadas alanino-aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). (8) Aunque la elevación de estas enzimas se ha asociado a la resistencia a la insulina en tejido adiposo y el contenido de triglicéridos a nivel hepático, no hay una buena relación con la inflamación y fibrosis, de hecho, de 30 a 60% de los pacientes con NAFL confirmada mediante biopsia presentan niveles normales de ALT. De este modo la ALT aislada es un mal indicador para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

### **Imágenes Diagnósticas**

- **Ecografía** Para el diagnóstico de la esteatosis en general se recomienda el ultrasonido, ya que es más barato y de fácil acceso; sin embargo, su rendimiento diagnóstico disminuye cuando hay menos de 20% de esteatosis o en individuos con un IMC superior a 40.
- **Tomografía computarizada o Resonancia magnética nuclear (RMN)** Tienen una exactitud de casi 100% para identificar esteatosis de más de 5.56%, aunque su uso está limitado debido a su alto costo y a que no se encuentra disponible en muchos centros de atención médica.
- **Elastografía** tiene más utilidad en el diagnóstico de fibrosis. Una de las limitaciones técnicas en estos métodos es la presencia de un IMC alto con una pared torácica más gruesa, lo cual se observa con frecuencia en este tipo de pacientes. (8)

### **Biopsia del hígado**

El diagnóstico de la NAFLD es necesariamente por biopsia hepática, la cual debe mostrar esteatosis, degeneración balonoide de los hepatocitos e inflamación. La biopsia además provee información adicional como la presencia de fibrosis y puede ser de utilidad en el seguimiento de los pacientes para valorar la respuesta al tratamiento; no obstante, ésta es invasiva y puede tener complicaciones serias, por lo que está reservada cuando existe duda diagnóstica o hay una elevación de las transaminasas mayor de 1.5 veces el nivel normal por más de seis meses.

### **Tratamiento**

#### **Tratamiento No Farmacológico**

Los hábitos alimenticios pueden promover la esteatohepatitis modulando directamente la acumulación de triglicéridos hepáticos y la actividad antioxidante, así como indirectamente afectando la sensibilidad a la insulina y el metabolismo posprandial de los triglicéridos. (15)

La dieta, el ejercicio y la pérdida de peso constituyen la base terapéutica del hígado graso (2). En múltiples estudios se ha logrado demostrar que modificar los estilos de vida con dieta y ejercicio puede reducir la inflamación y mejorar la esteatosis hepática determinada mediante biopsia hepática o seguimiento con ultrasonido y resonancia magnética (16). La restricción calórica de 500 calorías al día podemos realizarla a través de una disminución de los hidratos de carbono o de las grasas (17)

### **Dieta**

**Carbohidratos:** Actualmente es aceptable establecer una dieta compuesta entre 45 y 65% de carbohidratos, la fuente de éstos debe ser principalmente de granos integrales y alimentos con bajo índice glucémico, evitando carbohidratos simples y bebidas con fructosa.

**Grasas:** El contenido de lípidos en la dieta debe ser de 30 a 35%.

- Ácidos grasos monoinsaturados como los que se encuentran en los aceites de oliva, de maní y de canola
- Poliinsaturados que se encuentran en mayor cantidad en los aceites de maíz, de soya y de cártamo, y en muchos tipos de nueces.
- Los ácidos grasos omega-3 son un tipo de grasa poliinsaturada y se encuentran en los pescados grasos como el salmón, además de las nueces y el aceite de linaza
- Los ácidos grasos trans son aceites hidrogenados o parcialmente hidrogenados, como las galletas y refrigerios en paquetes, las galletas y pasteles horneadas comercialmente, y los alimentos fritos como donuts y papas a la francesa
- Ácidos grasos saturados se encuentran en la piel o pellejo del pollo y demás aves, la mantequilla, la manteca de cerdo, las grasas vegetales y la leche y sus derivados.

La sustitución de las grasas saturadas y las grasas trans en la dieta por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, especialmente los ácidos grasos omega-3, puede reducir la probabilidad de desarrollar enfermedades del corazón en pacientes con NAFLD

**Proteínas:** éstas deben representar de 15 a 20% del total de calorías diarias, comprende carnes rojas, de aves, pescado, productos y proteínas de origen vegetal, frijoles y leguminosas.

Se recomienda:

- Alimentos con un índice glucémico bajo, como la mayoría de las frutas, verduras y granos enteros. Estos alimentos afectan menos la glucosa en la sangre que los alimentos de alto índice glucémico, como el pan blanco, el arroz blanco y las papas.
- Evitar los alimentos y bebidas con grandes cantidades de azúcares simples, especialmente la fructosa. Este azúcar se encuentra en las bebidas deportivas, los refrescos, jugos de frutas y té azucarados.
- Evitar el consumo excesivo de alcohol, que puede dañar el hígado, se define el consumo excesivo de alcohol en los hombres como más de 4 tragos al día o más de 14 a la semana, y en las mujeres como más de 3 tragos al día o más de 7 a la semana

### **Ejercicio físico**

La práctica de ejercicio de intensidad mediana, como caminar 30-45min al día a un ritmo continuado, o realizar ejercicio durante al menos 150 minutos por semana, independientemente de la intensidad del mismo, mejora la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa, reduce la secreción de VLDL apolipoproteína B y previene la esteatosis, probablemente como resultado de la estimulación de la oxidación de lípidos y la inhibición de la síntesis de lípidos en el hígado a través de la activación de la vía AMPK. Estos beneficios del ejercicio son independientes de la pérdida de peso. Combinando la pérdida de peso mantenida por la dieta hipocalórica con el aumento de la actividad física, se reducen significativamente las enzimas hepáticas en pacientes obesos con NASH.

El adelgazamiento por medio de la dieta y el ejercicio debe ser gradual, con un ritmo aproximado de 1 a 1,6kg por semana, ya que una pérdida mayor conlleva paradójicamente un mayor daño hepático y empeorar la NAFLD. Estas medidas mejoran la RI. (19)

Se demostró que en el 82% de los pacientes con NASH sometidos a cirugía bariátrica esta enfermedad se resolvió tras la pérdida aproximada de 40kg. A su vez, esto se atribuye a la disminución de los niveles de citoquinas y de la inflamación crónica vinculados con la obesidad.

La mayoría de los estudios plantean que la disminución gradual del peso (5% a 10%), la dieta baja en calorías y el ejercicio físico practicado regularmente mejora las enzimas hepáticas y hacen desaparecer la esteatosis.

### **Tratamiento Farmacológico**

**Pioglitazona y Vitamina E:** En el estudio PIVENS29 se aleatorizaron 247 pacientes con NASH sin presencia de diabetes a tres grupos. El primero recibió pioglitazona 30mg diarios (80 pacientes), el segundo vitamina E 800 UI diarias (84 pacientes) y el tercero placebo (83 pacientes) por 96 semanas. (20) Se observó que la terapia con vitamina E comparada con placebo mostró mejoría de la esteatohepatitis 43% versus 19% con diferencia estadísticamente significativa. La pioglitazona también mostró mejoría histológica. Se detectó además una disminución de los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) en ambos grupos de estudio; sin embargo, no hubo mejoría del grado de fibrosis con vitamina E o pioglitazona. Actualmente las principales guías de manejo consideran el uso de estos fármacos sólo en pacientes con NASH o NAFL con alto riesgo de progresión.

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

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

## Conclusión

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es actualmente una patología de prevalencia en aumento que guarda íntima relación con la obesidad y se tiende a asociar con la resistencia a la Insulina y DM tipo 2. En su patogenia intervienen factores como el estrés oxidativo y las citocinas proinflamatorias.

El tratamiento de la NAFLD se debe basar principalmente en modificar el estilo de vida, con una intervención nutricional que incluya una dieta balanceada y el ejercicio físico, para de esta forma corregir y evitar la progresión de la NAFLD a cirrosis, fibrosis y cáncer. Con respecto al

tratamiento farmacológico en la presente revisión se observó que los ensayos con los que se cuenta en la actualidad no han sido efectivos de una manera significativa siendo más utilizados en la NASH y basándose sobre todo en la corrección de los factores causales como la diabetes y obesidad. En última instancia, en estadios avanzados de la enfermedad hepática secundaria a la NASH, el trasplante hepático puede ser una alternativa.

La prueba de elección actual para el diagnóstico de la NAFLD es la biopsia hepática pero dado a sus características invasivas generalmente se opta por pruebas diagnósticas “no invasivas”, que pueden ayudar a limitar el uso de la biopsia. Entre ellas destacan las pruebas de imagen siendo la ecografía la más usada por su accesibilidad y costo.

En el presente trabajo queda de manifiesto la fuerte asociación que existe entre el sobrepeso/obesidad con la NAFLD, que se puede dar tanto en la infancia como en la edad adulta y en ambos sexos, sobre todo si se mantiene un peso elevado desde la niñez hasta la adultez constituye un riesgo cardiovascular mayor en las mujeres que en los hombres. Más allá de los otros factores de riesgo reconocidos, pone de manifiesto la necesidad de implementar medidas de prevención y tratamiento del sobrepeso/obesidad en etapas tempranas de la vida para disminuir el riesgo de presentar enfermedad hepática en la edad adulta, ya que la NASH puede llegar a ser, en el futuro, la principal causa de insuficiencia hepática, si bien se desconoce con claridad su etiopatogenia y aún no existen normativas definitivas y el tratamiento sigue centrado en el adelgazamiento, la modificación de los factores de riesgo y la RI.

## Referencias

1. Valenzuela R, Hernández-Rodas M, Barrera C, Pérez F, Ruz M. Reducción de la esteatosis hepática, insulino resistencia y pérdida de la defensa antioxidante en ratones alimentados con dieta alta en grasa suplementados con AGPICL n-3 más aceite de oliva extra virgen, Rev. chil. endocrinol. diabetes 2015; 8 (4), pp 154-161
2. Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, García Buey L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica, Revista Española de Enfermedades Digestivas. Vol. 105, N.º 7, pp. 409-420, 2013

3. Yinkun Yan, Dongqing Hou, Xiaoyuan Zhao, Junting Liu, Hong Cheng y cols; Adiposidad en la infancia e hígado graso en la edad adulta Estudio de cohorte sobre la relación de la adiposidad en la infancia y su cambio en la edad adulta con el hígado graso no alcohólico y los niveles anormales de enzimas hepáticas en la adultez, *Pediatrics* April 2017;139
4. Pasumarthy L, Srour J Esteatosis hepática no alcohólica; *SIIC Southern Medical Journal* 103(6):547-550, Jun 2010
5. Vasquez Carrera, M. (2018)La regulación hepática del receptor de VLDL por PPAR $\beta$  /  $\delta$  y FGF21 modula la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Metabolismo Molecular Volumen 8* , febrero 2018 , páginas 117-131
6. Denise R. Ferrier, Ph.D; *Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*, Barcelona, España, Wolters Kluwer 6ed 2014; p 231
7. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). Guía de práctica clínica de la EASL-EASD-EASO para el tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Journal of Hepatology* 2016; pp 1388-1402
8. National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-higado/esteatohepatitis-no-alcoholica>, recuperado 20 de octubre de 2018
9. Delgado-Cortés HM y cols. La enfermedad por hígado graso no alcohólico y el trabajo del internista *Rev Hosp Jua Mex* 2018; 85(2): 87-93
10. Pérez-Aguilar F, Benlloch S, Berenguer M, Beltrán B, Berenguer J. Esteatohepatitis no alcohólica: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, vol.96 no.9 Madrid sep. 2004
11. Mayo Clinic, Enfermedad hepática del hígado graso no alcohólico, disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/nonalcoholic-fatty-liver-disease/symptoms-causes/syc-20354567>, recuperado 20 de octubre de 2018
12. Sahuquillo Martínez A, Esteatosis Hepática No Alcohólica en Pacientes Con Síndrome Metabólico, Universidad Autónoma De Madrid Facultad De Medicina Departamento De Cirugía, 2017, pp 5

13. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, Svegliati-Baroni G, Valenti L, Bonino F, Fisiopatología de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, International Journal of Molecular Sciences. 2016 dic; 17
14. Pérez Blanco L A, Vilar Gómez E, Martínez Pérez Y, Calzadilla Bertot L; Enfermedad hepática por depósitos grasos. Una perspectiva actual; Instituto de Gastroenterología, La Habana, Cuba. Acta Gastroenterológica Latinoamericana - Vol 43 / N° 3 / Septiembre 2013.
15. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Hábitos dietéticos y sus relaciones con la resistencia a la insulina y la lipemia posprandial en la esteatohepatitis no alcohólica. 2003; pp 909
16. Farrell G, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrosis. Hepatology. 2006; 43:99-112.
17. Aller de La Fuente R, Fernández Angulo N, de Luis Roman D, Nutrición en el hígado graso no alcohólico, Nutrición Clínica en Medicina 2019, Vol. XIII - Número 2 - 2019 pp. 89-98.
18. Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Diabetes Care 2004;27:2057-66.
19. Cobo Martin M, Fernandez Gil P, Crespo J. Treatment of fatty liver
20. Disease. Gastroenterol Hepatol 2008;31:229-38.
21. Vélez J, Crespo G, Restrepo G J. Tratamiento con vitamina E en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica Rev Col Gastroenterol vol.29 no.4 Bogotá Oct./Dec. 2014.

## References

1. Valenzuela R, Hernández-Rodas M, Barrera C, Pérez F, Ruz M. Reduction of hepatic steatosis, insulin resistance and loss of antioxidant defense in mice fed a high-fat diet supplemented with AGPICL n-3 plus extra olive oil virgin, Rev. chil. endocrinol. diabetes 2015; 8 (4), pp 154-161
2. Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, García Buey L, Moreno-Otero R. Etiopathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease, Spanish Journal of Digestive Diseases. Vol. 105, No. 7, pp. 409-420, 2013
3. Yinkun Yan, Dongqing Hou, Xiaoyuan Zhao, Junting Liu, Hong Cheng et al; Adiposity in childhood and fatty liver in adulthood Cohort study on the relationship of adiposity in



- childhood and its change in adulthood with non-alcoholic fatty liver and abnormal levels of liver enzymes in adulthood, *Pediatrics* April 2017 ; 139
4. Pasumarthy L, Srour J Nonalcoholic hepatic steatosis; *SIIC Southern Medical Journal* 103 (6): 547-550, Jun 2010
  5. Vasquez Carrera, M. (2018) Hepatic regulation of the VLDL receptor by PPAR $\beta/\delta$  and FGF21 modulates non-alcoholic fatty liver disease. *Molecular Metabolism* Volume 8, February 2018, pages 117-131
  6. Denise R. Ferrier, Ph.D; Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica, Barcelona, Spain, Wolters Kluwer 6ed 2014; p 231
  7. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guideline for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016; pp 1388-1402
  8. National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases available at: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-higado/esteatohepatitis-no-alcoholica>, retrieved October 20 from 2018
  9. Delgado-Cortés HM et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the work of the internist *Rev Hosp Jua Mex* 2018; 85 (2): 87-93
  10. Pérez-Aguilar F, Benlloch S, Berenguer M, Beltrán B, Berenguer J. Non-alcoholic steatohepatitis: pathophysiological, clinical and therapeutic considerations. *Spanish Journal of Digestive Diseases*, vol.96 no.9 Madrid sep. 2004
  11. Mayo Clinic, Nonalcoholic Fatty Liver Liver Disease, available at: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/nonalcoholic-fatty-liver-disease/symptoms-causes/syc-20354567>, retrieved 20 October 2018
  12. Sahuquillo Martínez A, Non-alcoholic Hepatic Steatosis in Patients with Metabolic Syndrome, Universidad Autónoma de Madrid Faculty of Medicine Department of Surgery, 2017, pp 5
  13. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, Svegliati-Baroni G, Valenti L, Bonino F, Pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease, *International Journal of Molecular Sciences*. Dec 2016; 17

14. Pérez Blanco L A, Vilar Gómez E, Martínez Pérez Y, Calzadilla Bertot L; Liver disease due to fatty deposits. A current perspective; Institute of Gastroenterology, Havana, Cuba. Latin American Gastroenterological Act - Vol 43 / No. 3 / September 2013.
15. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relationships with insulin resistance and postprandial lipemia in non-alcoholic steatohepatitis .. 2003; pp 909
16. Farrell G, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. Hepatology. 2006; 43: 99-112.
17. Aller de La Fuente R, Fernández Angulo N, by Luis Roman D, Nutrition in non-alcoholic fatty liver, Clinical Nutrition in Medicine 2019, Vol. XIII - Number 2 - 2019 pp. 89-98.
18. Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Diabetes Care 2004; 27: 2057-66.
19. Cobo Martin M, Fernandez Gil P, Crespo J. Treatment of fatty liver
20. Disease. Gastroenterol Hepatol 2008; 31: 229-38.
21. Vélez J, Crespo G, Restrepo G J. Vitamin E treatment in patients with non-alcoholic steatohepatitis Rev Col Gastroenterol vol.29 no.4 Bogotá Oct./Dec. 2014.

## Referências

1. Valenzuela R, Hernández-Rodas M, Barrera C, Pérez F, Ruz M. Redução da esteatose hepática, resistência à insulina e perda de defesa antioxidante em camundongos alimentados com uma dieta rica em gordura suplementada com AGPICL n-3 mais azeite extra virgem, Rev. chil. endocrinol. diabetes 2015; 8 (4), pp 154-161
2. Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, García Buey L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico e tratamento de doença hepática gordurosa não alcoólica, Spanish Journal of Digestive Diseases. Vol. 105, No. 7, pp. 409-420, 2013
3. Yinkun Yan, Dongqing Hou, Xiaoyuan Zhao, Junting Liu, Hong Cheng et al; Adiposidade na infância e fígado gorduroso na idade adulta Estudo de coorte sobre a relação da adiposidade na infância e sua mudança na idade adulta com fígado gorduroso não alcoólico e níveis anormais de enzimas hepáticas na idade adulta, Pediatrics Abril de 2017 ; 139

4. Pasumarthy L, Srour J Esteatose hepática não alcoólica; Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 11, n. 1, p.
5. Vasquez Carrera, M. (2018) A regulação hepática do receptor VLDL por PPAR $\beta/\delta$  e FGF21 modula a doença hepática gordurosa não alcoólica. Metabolism Molecular Volume 8, fevereiro de 2018, páginas 117-131
6. Denise R. Ferrier, Ph.D; Revisões ilustradas de Lippincott: Bioquímica, Barcelona, Espanha, Wolters Kluwer, 6 de 2014; p 231
7. Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (EASD), Associação Europeia para o Estudo da Obesidade (EASO). Diretriz de Prática Clínica EASL-EASD-EASO para o tratamento de doença hepática gordurosa não alcoólica. Journal of Hepatology 2016; pp 1388-1402
8. Instituto Nacional de diabetes e doenças digestivas e renais disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-higado/esteatohepatitis-no-alcoholica>, recuperado em 20 de outubro a partir de 2018
9. Delgado-Cortés HM et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica e o trabalho do internista Rev Hosp Jua Mex 2018; 85 (2): 87-93
10. Pérez-Aguilar F, Benlloch S, Berenguer M, Beltrán B, Berenguer J. Esteato-hepatite não alcoólica: considerações fisiopatológicas, clínicas e terapêuticas. Revista Espanhola de Doenças Digestivas, vol.96 no.9 Madrid sep. 2004
11. Mayo Clinic, Doença hepática não-alcoólica do fígado gorduroso, disponível em: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/nonalcoholic-fatty-liver-disease/symptoms-causes/syc-20354567>, recuperado 20 Outubro 2018
12. Sahuquillo Martínez A, Esteatose hepática não alcoólica em pacientes com síndrome metabólica, Universidade Autônoma de Madri Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina, 2017, pp 5
13. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, Svegliati-Baroni G, Valenti L, Bonino F, Fisiopatologia da doença hepática gordurosa não alcoólica, International Journal of Molecular Sciences. Dez 2016; 17
14. Pérez Blanco LA, Vilar Gómez E, Martínez Pérez Y, Calzadilla Bertot L; Doença hepática devido a depósitos de gordura. Uma perspectiva atual; Instituto de Gastroenterologia,

Havana, Cuba. Ato Gastroenterológico da América Latina - Vol. 43 / Nº 3 / setembro de 2013.

15. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Hábitos alimentares e suas relações com resistência à insulina e lipemia pós-prandial em esteato-hepatite não alcoólica. 2003; pp 909
16. Farrell G, Larter CZ. Doença hepática gordurosa não alcoólica: da esteatose à cirrose. *Hepatology*. 2006; 43: 99-112.
17. Aller de La Fuente R, Fernández Angulo N, de Luis Roman D, Nutrição em fígado gorduroso não alcoólico, *Nutrição Clínica em Medicina* 2019, Vol. XIII - Número 2 - 2019 pp. 89-98.
18. Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Abordagem da patogênese e tratamento da esteato-hepatite não alcoólica. *Diabetes Care* 2004; 27: 2057-66.
19. Cobo Martin M, Fernandez Gil P, Crespo J. Tratamento do fígado gordo
20. Doença. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 229-38.
21. Vélez J, Crespo G, Restrepo G J. Tratamento da vitamina E em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica *Rev Col Gastroenterol* vol.29 no.4 Bogotá Oct./Dec. 2014.

©2020 por el autor. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).