



*Principales factores relacionados a la esteatohepatitis no alcohólica y su
progresión a hepatopatía crónica*

*Main factors related to non-alcoholic steatohepatitis and its progression to
chronic liver disease*

*Principais fatores relacionados à esteato-hepatite não alcoólica e sua progressão
para doença hepática crônica*

Erika Paola Llamuca Salazar ^I
ellamuca6112@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-9659-8750>

Mercedes Isabel Guamán Guamán ^{II}
ismerint@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7405-8895>

Cinthia Katherine Galarza Galarza ^{III}
ckgalarzata.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-6822-7875>

Correspondencia: ellamuca6112@uta.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de mayo de 2022 * **Aceptado:** 12 de junio de 2022 * **Publicado:** 18 de julio de 2022

- I. Interno Rotativo de la Carrera de Medicina, Ecuador.
- II. Médico tratante en el servicio de Gastroenterología del Hospital Docente Ambato y Docente en la Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- III. Docente de la Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

Resumen

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una entidad muy común en la población, puede no ser detectada de manera oportuna progresando a fibrosis, cirrosis e incluso cáncer hepático. La EHNA, es una complicación necro inflamatoria de una esteatosis hepática (EH) previa persistente; etiológicamente se asocia con la interacción de factores ambientales y genéticos, en donde resalta la obesidad. La presencia de síntomas inespecíficos ha provocado que sea catalogada como una patología silente. El aumento moderado de las transaminasas o la detección de infiltración grasa en la ecografía abdominal suelen ser hallazgos incidentales que provocan su diagnóstico. Objetivo: Describir los principales factores relacionados a la esteatohepatitis no alcohólica y su progresión a hepatopatía crónica. Metodología es una revisión bibliográfica descriptiva sobre los factores de riesgo en la EHNA y su progresión en diferentes bases, como PubMed, Medline, New England Journal of Medicine y revistas de mediano y alto impacto como Scielo y revistas médicas de diferentes países. En conclusión, se destaca que, un cambio en el estilo de vida es fundamental en el manejo conjunto, ya que pocos fármacos tienen una evidencia clara para ser utilizados en esta patología.

Palabras Clave: Esteatosis hepática simple; Esteatohepatitis; Hepatopatía crónica; obesidad; factores de riesgo.

Abstract

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a very common entity in the population, it may not be detected in a timely manner, progressing to fibrosis, cirrhosis and even liver cancer. NASH is a necro-inflammatory complication of previous persistent hepatic steatosis (HE); etiologically it is associated with the interaction of environmental and genetic factors, where obesity stands out. The presence of nonspecific symptoms has caused it to be classified as a silent pathology. The moderate increase in transaminases or the detection of fatty infiltration on abdominal ultrasound are usually incidental findings that lead to its diagnosis. Objective: To describe the main factors related to non-alcoholic steatohepatitis and its progression to chronic liver disease. Methodology is a descriptive literature review on risk factors in NASH and its progression in different databases, such as PubMed, Medline, New England Journal of Medicine and medium and high impact journals such as Scielo and medical journals from different countries. In conclusion, it is highlighted that a

change in lifestyle is essential in joint management, since few drugs have clear evidence to be used in this pathology.

Keywords: Simple hepatic steatosis; Steatohepatitis; Chronic liver disease; obesity; risk factor's.

Resumo

A esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) é uma entidade muito comum na população, podendo não ser detectada em tempo hábil, evoluindo para fibrose, cirrose e até câncer de fígado. NASH é uma complicação necro-inflamatória de esteatose hepática persistente prévia (HE); etiológicamente está associada à interação de fatores ambientais e genéticos, onde se destaca a obesidade. A presença de sintomas inespecíficos fez com que fosse classificada como uma patologia silenciosa. O aumento moderado das transaminases ou a detecção de infiltração gordurosa na ultrassonografia abdominal geralmente são achados incidentais que levam ao seu diagnóstico. Objetivo: Descrever os principais fatores relacionados à esteatohepatite não alcoólica e sua progressão para doença hepática crônica. A metodologia é uma revisão descritiva da literatura sobre fatores de risco em NASH e sua progressão em diferentes bases de dados, como PubMed, Medline, New England Journal of Medicine e periódicos de médio e alto impacto como Scielo e periódicos médicos de diversos países. Em conclusão, destaca-se que a mudança no estilo de vida é essencial no manejo conjunto, visto que poucos medicamentos possuem evidências claras para serem utilizados nesta patologia.

Palavras-chave: Esteatose hepática simples; Esteatohepatite; Doença hepática crônica; obesidade; Fatores de risco.

Introducción

La EHNA, es la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis), que provoca inflamación del tejido hepático y es la causa más común de progresión a la enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) la cual es considerada la enfermedad hepática crónica. Su etiología se debe a la interacción de factores ambientales y genéticos, en combinación con factores de riesgo como la obesidad, hipertensión arterial o diabetes. (1) (2)

Desde el punto de vista epidemiológico la incidencia ha incrementado rápidamente a nivel mundial, la prevalencia es de aproximadamente el 25% en donde se destaca el sud este Asiático que presenta aproximadamente el 42% de la población. Entre el 2005 y 2015 se desarrolló un estudio que

involucraba a varios países de América de Sur donde se demostró que el 4.6% de la población presentaba carcinoma hepatocelular (CHC), secundaria a EHNA y el 14.6 % era debido a cirrosis criptogénica. (3)

La esteatosis hepática se manifiesta con resistencia a la insulina lo que genera reducción del efecto antilipolítico e incrementa la lipólisis aumentando así, el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado y provocando de esta manera el aumento de la lipogénesis y la reesterificación con lo que se reduce de inmediato la oxidación de los ácidos grasos logrando una acumulación de triglicéridos y la disminución de su exportación. La acumulación excesiva de triglicéridos tiene como consecuencia la aparición de esteatosis hepática no alcohólica, responsable de generar lipotoxicidad y un estrés oxidativo. (4)(5)

Dentro de los factores de riesgo que desencadena EHNA son la edad, el estilo de vida el índice de masa corporal (IMC), etnia, síndrome metabólico, la dieta, factores genéticos, son algunos factores que determina la progresión a EHNA, los cuales si nos son detectados de manera oportuna serán un factor importante en la progresión a hepatopatías crónicas. (6)

Clínicamente la EHNA es mal catalogada como una enfermedad silente o asintomática debido a que en ocasiones se presenta con síntomas muy inespecíficos como cansancio o dolor en la parte superior derecha del abdomen, lo que afecta la calidad de vida de los pacientes y su aspecto social y emocional. (7)(8) (9)

El EHGNA puede desencadenar una rápida progresión a CHC, actualmente es la cuarta causa principal de muerte por cáncer mundialmente, generalmente se presenta en pacientes con una edad media de 73 años aproximadamente. El CHC relacionado con el EHGNA se puede desarrollar en ausencia de cirrosis hepática, lo que no ocurre en otras hepatopatías. (3)

Para el diagnóstico de EHNA, el cual se sospecha por hallazgos incidentales del aumento moderado de las transaminasas o la detección de infiltración grasa en la ecografía abdominal que suelen ser solicitados por otra causa. (10)

Existen scores indirectos de diagnóstico para esteatosis hepática como el Steato test, Fatty liver index (FLI), NAFLD liver fast score, Lipid accumulation product (LAP), Hepatic steatosis index (HSI), y para determinar el índice de fibrosis hepática con el NAFLD fibrosis score (NFS) y FIB-4 SCORE, los cuales son índices que ayudan para su diagnóstico. (6)

Sin embargo, el gold estándar para el diagnóstico de EHNA es la biopsia, pero su uso es reducido debido a que es un método invasivo que no está exento de complicaciones como la hemorragia y

la perforación. También se considera a la ecografía abdominal por ser un método más accesible no invasivo y de bajo costo económico, teniendo en cuenta que su resultado es operador dependiente, influye la calidad del equipo y no permite cuantificar la infiltración grasa. Existen métodos diagnósticos más especializados elastografía (ecografía y resonancia), así como la tomografía axial computarizada abdominal(TAC), ó la resonancia magnética (RM); consideradas estas últimas de mayor especificidad .(2)(11) (12)

El principal objetivo terapéutico de la EHNA es reducir la resistencia a la insulina para evitar problemas cardiovasculares en órganos diana y eventos clínicos patológicos ya que impiden la supervivencia prolongada en las personas. La mejor prevención es cambiar el estilo de vida (13)

Metodología

Diseño: Se realizó una revisión sistemática de documentos bibliográficos dedicados a gastroenterología, endocrinología y estudios científicos.

Estrategia de búsqueda: Se llevó a cabo una búsqueda en internet en bibliotecas virtuales de documentos y artículos científicos para la obtención de estudios originales. Se consultaron diferentes bases de datos como PubMed, Medline, New England Journal of Medicine y revistas de mediano y alto impacto como Scielo y revistas médicas de diferentes países. Como criterios de inclusión se tomaron en consideración documentos durante los últimos 5 años hasta la actualidad.

Extracción de datos: Los registros iniciales obtenidos tras la combinación de diversas palabras claves oscilaron entre 30 y 35 estudios, se excluyeron 6 que no fueron relevantes para esta revisión. Finalmente se seleccionaron 29 documentos entre revisiones sistemáticas, estudios originales, artículos científicos y guías de práctica clínica.

Discusión

Definición

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), es la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis), que provoca inflamación del tejido hepático y es la causa más común de progresión a la enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) la cual es considerada la enfermedad hepática crónica. Su etiología se debe a la interacción de factores ambientales y genéticos, en combinación con factores de riesgo como la obesidad, hipertensión arterial o diabetes (1) (2)

Epidemiología

Se estima que la incidencia de EHNA aumente hasta un 56 % en los próximos 10 años. La incidencia de CHC relacionado con EHGNA está incrementado de manera rápida a nivel mundial, presenta una prevalencia aproximadamente del 25%, destaca el sud este Asiático en donde se presenta el 42%. Se estima un incremento en diferentes países industrializados. En la población de América se estima que 30.1 millones de personas adultas presentan obesidad con esteatosis hepática, de estos 8.6 millones desarrollan esteatohepatitis confirmada por biopsia. (3) (14). Entre el 2005 y 2015 se desarrolló un estudio que involucraban varios países de América de Sur donde se demostró que el 4.6% de la población presentaba CHC secundaria a EHNA y el 14.6 % era debido a cirrosis criptogénica. (3)

En estudios realizados es evidente la prevalencia de obesidad y dislipidemia a predominio de hipertrigliceridemia siendo un factor clave en la patogenia de la diabetes tipo 2, también se lo considera un factor de riesgo de severidad por la enfermedad de hígado graso no alcohólico, así como de desarrollo de complicaciones de la misma diabetes mellitus tipo 2 bajo la teoría actual que relaciona la esteatosis hepática y diabetes mellitus bajo la ya conocida teoría de los "múltiples hits", este hecho apoya fuertemente el concepto vigente de que la EHNA influye en la homeostasis de la glucosa y que podría ser el punto de partida de nuevas investigaciones que permitan implementar medidas de intervención más óptimas para disminuir la progresión a esteatohepatitis y cirrosis, así como, lograr el retraso de la progresión y severidad de la Diabetes Mellitus tipo 2 definir de reciente inicio en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica.(15)

Las tasas de incidencia de CHC se hicieron más elevadas con un seguimiento más prolongado y el alto riesgo relativo, persistió después de ajustar las características de la raza y el síndrome metabólico. El riesgo de CHC fue mayor en hombres y pacientes mayores, mientras que, fue significativamente menor en mujeres y pacientes menores de 45 años en el momento del índice EHGNA. Hubo un efecto de raza significativo donde los hispanos tenían un riesgo más alto y Afroamericanos tenían un riesgo más bajo de desarrollar CHC que los blancos. El riesgo absoluto de CHC fue el más alto entre los hispanos mayores, con una incidencia anual de 0,93 por 1000 años-persona en este subgrupo de pacientes. Esta disparidad racial persistió en pacientes con EHGNA con o sin cirrosis. (16)

Existe una fuerte asociación entre EHGNA y la enfermedad arterial coronaria, ya que la enfermedad cardiovascular ha sido identificada como la causa más común de muerte en pacientes con EHGNA con fibrosis hepática avanzada. Al evaluar 12 estudios con un total de 42.410 pacientes se encuentra que hay una mayor prevalencia de arterosclerosis subclínica en sujetos con EHGNA en comparación con sujetos sin esteatosis hepática, ya que datos han demostrado la transcripción de varios genes que podrían ser responsables de EHNA sugiriendo una mayor gravedad (17)

Fisiopatología

La EHNA es una manifestación de la progresión de la EH, cuya fisiopatología se basa al inicio principalmente con la resistencia a la insulina lo que genera una reducción del efecto antilipolítico de la misma e incrementa la lipólisis aumentando así el flujo de ácido grasos libres hacia el hígado y provocando un incremento de lipogénesis y la reesterificación, con esto, se reduce de inmediato la oxidación de los ácidos grasos y se logra una acumulación de triglicéridos y disminución de su exportación. La acumulación excesiva de triglicéridos tiene como consecuencia la aparición de esteatosis hepática no alcohólica, responsable de generar lipotoxicidad y un estrés oxidativo lo que en algunos casos desencadena una inflamación crónica y EHNA. (4)(5).

Las características histológicas específicas de esta progresión son la inflamación lobulillar con distinto daño hepatocelular, predominando en la zona 3. También se ha observado el incremento en la expresión del citocromo 2 E1 (CYP2E1) una familia del citocrome P450, que actúan en la síntesis de colesterol, esteroides y otro lípidos, originando un aumento en la producción de radicales libres que indican a la lipoperoxidación de los lípidos de la membrana del hepatocito y un decremento en la expresión del glutatión, la oxidación origina la acumulación de especies reactivas de oxígeno(ROS) provocando una progresión de esteatosis hepática siempre a EHNA (4)

Adicionalmente una de las consecuencias de la esteatohepatitis es padecer enfermedad cardiovascular no tradicional, la cual fisiopatológicamente experimentan hiperuricemia, hipoadiponectinemia e hipovitaminosis D, que pueden contribuir a la elevación de marcadores inflamatorios circulantes como la proteína C reactiva, interleucina 6 (IL6), factor de necrosis tumoral (TNF)- α y otras proteínas hepáticas de fase aguda, factores procoagulantes (fibrinógeno y plasminógeno inhibidor del activador-1) y moléculas de adhesión (proteína de adhesión vascular-1) que probablemente se sintetizan en el hígado, especialmente en presencia de EHNA.(18)

Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de EHNA existen los modificables y no modificables, de los cuales la edad y el estilo de vida y el índice de masa corporal (IMC) pueden modificar su prevalencia.(4)

Tabla 1. FACTORES DE RIESGO (2)

<i>Edad</i>
<i>Género</i>
<i>Obesidad</i>
<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>
<i>Estilos de vida</i>
<i>Síndrome metabólico</i>
<i>Nivel de aminotransferasa</i>
<i>Dieta</i>
<i>Factores genéticos</i>
<i>Etnia</i>

Gordon XT, Imbeth PL. iMedPub Journals Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica : Tomás Rodríguez Yánez 1 , Perspectiva General y Riesgo Cardiovascular Almanza Non-alcoholic Fatty Liver Disease : General Martínez Ávila 2 , Juan Camilo Resumen Introducción. 2021;1-7.

La edad es un factor de riesgo muy importante en EHNA, especialmente en personas de 40 a 49 años que tienen mayor riesgo de padecer una enfermedad progresiva por ser un a población joven. (12)

Estudios han demostrado que una variante del alelo I148M del gen PNPLA3 en personas homocigóticas tienden a tener mayores niveles de grasa en el hígado constituyéndose un modificar genético de la esteatosis en el hígado y factor de riesgo para el desarrollo de EHNA, fibrosis y CHC. (12)

El IMC es un indicador de sobrepeso y obesidad que son factores claves que aumentan el riesgo tanto para la identificación de EHGNA y su progresión a EHNA. Es importante conocer que el IMC alto, la diabetes, y la hipertensión contribuyen al desarrollo de EHNA. (12)

Los estilos de vida modernos son un pilar fundamental para el desarrollo de EHNA ya que en ellos se destaca malos hábitos alimentarios, la composición de los alimentos y la poca actividad física que realizan las personas. (19) (20)

En cuanto a la asociación de EHNA con otras enfermedades, se ha demostrado que en personas hispanas y asiáticas son más prevalentes. Otros factores de riesgo en orden de importancia son la diabetes tipo 2 en quienes la prevalencia se eleva al 70 % y dislipidemia llega al 80%. (6) (12)

La enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD), se utiliza para describir de mejor manera a la enfermedad hepática asociada con la disfunción metabólica, la cual se encuentra relacionada en gran parte con el sobrepeso y la obesidad, existe la posibilidad de que un paciente delgado pueda desarrollarlo, su prevalencia es de entre un 6 al 20%, un estudio reciente de 1000 biopsias hepáticas con MAFLD demostró que la gravedad histológica de la enfermedad en pacientes con IMC < 23 kg/m² no fue diferente a aquellos con un IMC > 25 kg/m² (21)

El síndrome metabólico, por lo tanto, debe tenerse en cuenta a la hora de la prevención de la EHNA. Sus criterios deben ser al menos 2 anomalías metabólicas como: Circunferencia de cintura > 102 en hombre y > 88 en mujeres, presión arterial > 130/85, triglicéridos plasmáticos > 150 mg/dl, colesterol- HDL plasmático <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres, prediabetes (glucosa e ayunas 100 a 125 mg/dl, glucosa de 2 horas de 140 a 199mg/dl) o HbA1c de 5.7 % a 6.4 %, resistencia a la insulina >2.5 y proteína C reactiva >2 mg/l, para el diagnóstico de EHNA. (22) (23)(21)

La EHGNA puede desencadenar una rápida progresión a (CHC) y actualmente es la cuarta causa principal de muerte asociada a neoplasias en todo el mundo, generalmente se presenta en pacientes con una edad media de 73 años aproximadamente. Es importante tener en consideración que el CHC relacionado con el EHGNA se puede desarrollar en ausencia de cirrosis hepática, lo que no ocurre en otras hepatopatías. (3)

La tasa de progresión de la EHNA a cirrosis o CHC es baja pero existe una elevada prevalencia de hígado graso en la población general, en los pacientes con algún grado de obesidad y Diabetes tipo 2, la EH Y EHNA se ha transformado en la primera causa de cirrosis y CHC en países desarrollados. (6)

La presencia de EHNA parece tener mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en pacientes con EH en comparación con aquellos que presentan esteatosis siempre, siendo así considerada la causa de muerte extrahepática la presencia de fibrosis en estadio temprano, la cual va incrementando su mortalidad conforme va avanzando los estadios de la fibrosis especialmente en presencia de cirrosis.(13) (18)

Manifestaciones clínicas

Clínicamente la EHNA ha sido durante años mal catalogada como una enfermedad silente o asintomática debido a que en ocasiones puede presentarse con síntomas muy inespecíficos entre los cuales podemos describir al cansancio o al dolor en la parte superior derecha del abdomen lo que afecta evidentemente la calidad de vida de los pacientes, su aspecto social y su salud emocional. (7)(8) (9)

Evaluación inicial cuando se sospecha de EHNA

Las guías de manejo de esta proponen que la evaluación inicial debe ser utilizando los siguientes parámetros de la historia clínica muy validos en la atención de primer nivel.(6)

La ingesta de alcohol, Historia personas y familia de diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, infecciones virales B y/o C, e ingesta de fármacos de riesgo. Valorar en el examen físico el Índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal y cambios en el peso corporal se ha convertido en uno de los parámetros fundamentales al momento de evaluar a estos pacientes. (6)

Estudios complementarios de diagnostico

Métodos no invasivos

Laboratorio

No hay determinantes específicos que permitan identificar esteatosis, sin embargo, el glutamato-piruvato transaminasa (TGP), se ha utilizado como screening para el diagnóstico. Las transaminasas no son marcadores confiables para EHNA ya que pueden mostrar parámetros normales aun en presencia de fibrosis avanzada. La relación de las transaminasas TGO/TGP sea mayor a 0.8 se sospecha estadios avanzados de fibrosis, en ocasiones existe la elevación de enzimas

y proteínas tales como GT, α 2 macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A y TIMP1, pero ninguno es marcador específico de EHGNA.(6)

Las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α e interleucina 6 (IL-6), se encuentran elevados en pacientes con EHNA en relación con aquellos que presentan hígado graso sin inflamación. (6)

Los citokeratina 18 (CK18), son productos de degradación de la apoptosis de los hepatocitos mediada por caspasa 3, se han determinado como biomarcadores de esteatohepatitis en pacientes con EHGNA con alta sensibilidad y especificidad.(6)

Índices de esteatosis hepática

Los más importantes que permiten cuantificar y diagnosticar la esteatosis son los siguientes.

SteatoTest: Comprende 6 parámetros como; α 2 macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A, GGT, bilirrubina y TGP más IMC, colesterol total, triglicéridos y glucemia sexo y edad, cuando el valor es de 0.3 tiene una sensibilidad mayor a 85% para enfermedad hígado graso. (6)

Fatty liver index (FLI): Se toman en cuenta parámetros como IMC, circunferencia de cintura, triglicéridos y GGT, un puntaje menor a 30 se descarta esteatosis con una sensibilidad de 87% y un puntaje mayor a 60 se considera la presencia de esteatosis en un 86%. (6)

NAFLD liver fast score: Incluyen 5 parámetros; Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, insulina de ayuno, TGP Y ratio TGO/TGP. Valores -0.640 es un predictor del aumento de grasa hepática. Con sensibilidad del 86% y especificidad 71%. (6)

Lipid accumulation product (LAP): Incluyen 3 parámetros como; circunferencia de cintura, triglicéridos y género, que predicen la presencia de esteatosis severa. (6)

Hepatic steatosis index (HSI): Basado en 3 parámetros como: ratio TGO/TGP, IMC y diabetes, cuando el valor es menor a 30 tiene una sensibilidad de 93% para el diagnóstico de esteatosis. (6)

Índices de esteatohepatitis no alcohólica

Se han propuesto varios modelos predictivos combinando tantos parámetros clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de EHNA, dentro de los cuales podemos mencionar NASH diagnostics, Nice Model, HAIR y el NASH score, pero actualmente no han sido validados ya que los estudios se han realizados en poblaciones muy pequeñas y seleccionadas. (6)

Índices de fibrosis hepática

El NAFLD fibrosis score (NFS), uno de los mejores validados, en los cuales incluyen 6 parámetros como son; edad, IMC, presencia o ausencia de hiperglucemia, recuento de plaquetas, albumina y ratio TGO/TGP), los cuales fueron asociados con la presencia de fibrosis severa en pacientes con EHNA confirmada con biopsia, valores mayores a 0.67 predispone a fibrosis avanzada con una sensibilidad del 33% y especificidad del 98%.(6)

Otras de las alternativas es el FIB-4 Una de las alternativas para el diagnóstico de fibrosis hepática se logra con el análisis de los resultados de laboratorio, nos centraremos en el FIB-4 SCORE. Inicialmente este método fue considerado para cuantificar el nivel de fibrosis hepática en pacientes.(16)

$$FIB - 4 = \frac{Edad (años) \times AST \left(\frac{U}{L}\right)}{[PLT ((10)^9/L) \times (ALT)^{1/2} (U/L)]}$$

Formula: Kanwal F. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic.

Para determinar la gravedad de la fibrosis hepática en EHNA se utilizan los resultados de transaminasas y plaquetas con un intervalo de 6 meses en cada toma de muestras, un criterio importante dentro de la aplicación de esta fórmula es que en aquellas personas que han sido diagnosticadas de CHC hace 1 año no se pueden tomar en consideración esos valores con la finalidad de evitar confusiones diagnosticas relacionadas con CHC. Si en un mismo año se han realizado múltiples pruebas lo indicado es calcular la mediana para definir el valor anual de las pruebas solicitadas. (16)

Para la valoración del resultado se utiliza el punto de corte ≥ 2.67 ya que la evidencia ha demostrado su alto nivel predictivo en cuanto a la presencia de fibrosis o cirrosis en pacientes con EHGNA, sin embargo los valores pueden cambiar con el tiempo, es por ello que se considera un FIB-4 persistentemente alto si los valores son >2 puntos; cabe recalcar que si los valores obtenidos son >2.67 durante el seguimiento o son el resultado de una sola prueba diagnóstica es muy probable que el paciente pertenezca al 95% de personas que pueden desarrollar CHC. (16)

Imágenes

También son métodos no invasivos que permiten valorar de manera cualitativa y cuantitativa la grasa hepática. Entre ellos se encuentra la ecografía, la tomografía, la resonancia y la elastografía

La severidad de la esteatosis hepática es valorable por medio de la ecografía abdominal este método diagnóstico al ser no invasivo presenta una alta disponibilidad y bajo costo económico, su sensibilidad es del 89% y su especificidad es del 93%, pese a todo lo mencionado una de sus limitaciones es que requiere de personal capacitado, sumado a esto cuando un paciente es obeso, tanto la cirrosis como la fibrosis hepática pueden presentarse de maneras similares, por lo tanto se recomienda el uso de métodos diagnósticos más especializados como la tomografía axial computarizada abdominal (TAC) o la resonancia magnética ya que estas permitirán un diagnóstico adecuado. (2)(11) (12)

La evaluación de EHNA y fibrosis, se puede evaluar mediante la elastografía transitoria (FibroScan) método que se realiza con pulso ultrasonográfico, y consta de una sonda emisora-receptora que emite dos tipos de ondas: una onda pulsátil vibratoria que penetra en el tejido hepático y una onda de ultrasonidos que capta la velocidad a la que se propaga la primera onda. Estudios han demostrado una alta sensibilidad de 88,9 a 100% y especificidad de 75 a 100%. La FibroScan incluye una nueva tecnología conocida como medición de controlled attenuation parameter (CAP) que ayuda a determinar la severidad de EH, actuando en la reducción de la amplitud de ultrasonido que puede ser estimada ya que esta es amplificada a través del tejido hepático para estimar la rigidez hepática. La velocidad está reducida cuando hay infiltración grasa. La elastografía con RM es superior a la elastografía transitoria para evaluar fibrosis y tiene la ventaja de que sus resultados no se ven afectados por la obesidad. Tiene muy alto costo y baja disponibilidad. (6)

Método invasivo

Actualmente el Gold estándar para el diagnóstico de infiltrado graso en el hígado es la biopsia, sin embargo, al ser un método invasivo su uso es reducido. (12)

La biopsia hepática puede proporcionar información clínicamente útil en EHGNA, incluidas las características y la gravedad de esteatohepatitis no alcohólica y la estadificación de la fibrosis. En los casos en los que no se haya establecido fibrosis o cirrosis avanzada a través de histología o imágenes, las pruebas no invasivas ofrecen la oportunidad de identificar pacientes con fibrosis grave que los coloca en un riesgo de CHC lo suficientemente alto como para justificar la vigilancia de CHC. (24)

Tratamiento no farmacológico

El consumo regular de cafeína en el café se asoció significativamente con una reducción de la fibrosis hepática de EHGNA, el efecto beneficioso del café se basa en reducir las enzimas hepáticas (GGT, ALT) debido a que la cafeína modifica las vías de señalización que conducen a la disminución de la actividad del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), considerada un importante estimulador de la fibrosis hepática, se cree que muchos de los efectos antioxidantes citoprotectores del café son independientes de la cafeína real.(25)

Tratamiento farmacológico

El principal objetivo terapéutico de la EHGNA es reducir la resistencia a la insulina y con ello evitar problemas cardiovasculares en los órganos diana, y eventos clínicos patológicos, por tanto se recomienda el inicio de farmacoterapia cuando el paciente presenta EHNA o factores de riesgo para hígado graso no alcohólico, como DM tipo 2 o valores de ALT elevados; como primera línea de tratamiento se utiliza la vitamina E y pioglitazona, este último logra reducir el riesgo de fibrosis ya que altera la evolución natural de la enfermedad sin embargo, los efectos adversos de su ingesta incluyen edema de miembros inferiores y ganancia de peso de máximo 3,1 Kg, en el caso de los pacientes diabéticos se considera su uso de forma precoz tras el inicio de la terapia con metformina.(26)(27)

El uso de vitamina E se recomienda sobre todo cuando los cambios en el estilo de vida no son favorables y se ha demostrado que tiene un efecto eficaz en la histología hepática y en la reducción de enzimas hepáticas, el uso de análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es otra alternativa para tratar ambas patologías ya que promueve la secreción de insulina y disminuye valores de glucagón posprandial además de reducir la producción de glucosa a nivel hepático y propagar la pérdida de peso, también se recomienda el uso de estatinas para disminuir el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular sobre todo en pacientes con dislipidemias y en caso de que las transaminasas séricas se dupliquen después de tres meses del inicio del tratamiento.(26)

Otros estudios indican que aquellos pacientes que recibieron 25 mg de ácido obeticoólico en comparación con los que recibieron un placebo mostraron una mejoría en el EHNA de al menos dos puntos sin empeoramiento de la fibrosis lo que evita la progresión de la enfermedad evaluada.
(28)

Prevención

Es importante en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico establecer precozmente la presencia de EHNA y a partir de ello incidir en un control más estricto no solo de los niveles de glicemia sino también de la actividad física, la alimentación saludable y hábitos de vida positivos. En cuanto al cuidado hepático es de vital importancia evitar subir de peso y no aumentar la grasa abdominal, sobre todo, se aconseja efectuar dos veces por año una prueba de laboratorio para analizar la función hepática, para así evitar una progresión más rápida e irreversible de la EHNA y por ende disminuir la progresión a esteatohepatitis, cirrosis y un mayor riesgo de hepatocarcinoma.(15)

Es importante mejorar las practicas medicas con respecto a la evaluación del riesgo de CHC entre los pacientes con EHGNA y las estrategias de detección y vigilancia adecuadas. La detección de un paciente con CHC está determinada por su nivel de riesgo, tomando en cuenta la edad del paciente, la salud general, el estado funcional y la disposición y capacidad para cumplir con la evaluación de detección y determinar si es candidato apropiado para el tratamiento. Se debe ofrecer la detección de CHC a los pacientes con cirrosis de diversas etiologías cuando el riesgo de CHC es aproximadamente $\geq 1,5$ % por año, como se ha observado con la cirrosis EHNA.(24)

Estudios han demostrado que es necesario una reducción del 5% del peso corporal para evidenciar mejorías en la actividad de la EHNA en el hígado, en caso de padecer fibrosis mejoraría su cuadro con reducción de más del 10%. Varios estudios han demostrado que existe una relación directamente proporcional entre la pérdida de peso y la mejoría en la histología hepática y por ende una mejoría en la función del hígado, de esta manera va a ocurrir el control glucémico que se espera en el tratamiento no farmacológico. (13)

Es importante la realización de ejercicio de manera diaria ya que mejora la salud cardiovascular y contribuye a la pérdida de peso, además de esto se debe recomendar al paciente dejar el hábito de fumar ya que esto puede asociarse al desarrollo de fibrosis hepática de la mano con el aumento de la resistencia a la insulina.(26)

*Tabla 2. ESTILOS DE VIDA
RECOMENDADOS EN PACIENTES CON
EHNA (26)*

<i>Pérdida de peso</i>	Reducir 5% del peso ponderal
------------------------	------------------------------

<i>Consumo calórico diario</i>	Restricción calórica de 500-1.000 calorías/día
<i>Dieta recomendada</i>	Dieta mediterránea con porciones individualizadas
<i>Alcohol</i>	Mujer: reducir a menos de 20 gramos diarios. Hombres: reducir a menos de 30 gr diarios
<i>Ejercicio Físico</i>	Ejercicio aeróbico moderado: sesión de 30. minutos diarios Ejercicio de resistencia: 2 sesiones por semana.
<i>Tabaco</i>	Abandonar el tabaco

María C, Zelaya P, Escalada J, Martín S. Endocrinología y Nutrición en la diabetes mellitus tipo 2 : ¿ por qué tratar el hígado graso no alcohólico ? 2017;1(2):21-7

Es fundamental el papel de los médicos en atención de primer nivel ya que ayudaran al diagnóstico y control de factores de riesgo de EHNA, por lo que es esencial mejorar la formación para tomar conciencia sobre la magnitud del problema y proporcionar a los centros de salud con más métodos diagnosticas no invasivas que ayuden a confirmar las sospecha y comenzar con un abordaje inicial, de igual manera proponer opciones terapéuticas encaminadas a una vida más saludable para la reducción de peso en pacientes con sobrepeso y evitar con ello posibles complicaciones propias de la enfermedad. (29)

Aquellos pacientes de bajo riesgo los controles se los puede realizar en atención primaria, teniendo un control de la respuesta al tratamiento, factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares, y realizando evaluaciones de fibrosis hepática mediante las diferentes escalas como el score FIB-4 cada 3 años y con ello reducir la incidencia de progresión a fibrosis. En caso de detectar progresión referir a una atención de segundo nivel por parte del especialista.(19)

Conclusiones

La EHNA es de alta prevalencia y se ha relacionado con factores de riesgo principalmente la obesidad y el síndrome metabólico entre otros por lo que es fundamental su sospecha ante valores elevados de transaminasas o la detección de infiltración grasa hepática, hallazgos que generalmente son incidentales. Todo esto radica en la necesidad de conocer las principales herramientas no invasivas de diagnóstico temprano, lo que tiene un impacto en la disminución de la morbimortalidad de pacientes que la padecen, como también en su progresión hacia a hepatopatía crónica, cirrosis hepática y cáncer hepatocelular.

Los índices de evaluación como el NALD y FIB-4 han demostrado buena correlación con las técnicas más complejas debido a su bajo costo amplia disponibilidad en la evaluación inicial de estos pacientes. Los estudios de imagen como la ecografía también son útiles sin embargo en que caso que esta sea negativa y la sospecha de EHNA se debe complementar con métodos diagnósticos como la resonancia elastografía sin embargo su uso es limitado por su poca disponibilidad y alto costo

La biopsia hepática que es el gold estándar que debe ser indicado en situaciones puntuales debido a ser un método invasivo que conlleva ciertos riesgos.

Finalmente identificar a los pacientes con factores de riesgo para esteatohepatitis e intervenir de manera temprana, nos hace partícipes de la necesidad de implementar medidas tempranas como el cambio en el estilo de vida que lleva a disminución de la morbimortalidad de nuestros pacientes.

Referencias

1. José F, Madueño T. Diabetes mellitus y esteatosis hepática. Diabetes Práctica [Internet]. 2015;6(2):8–12. Available from: http://www.diabetespractica.com/files//docs/publicaciones/138512782404_Tinahones.pdf
2. Risk C, Ariza G, Cristina M, Gordon XT, Imbeth PL. iMedPub Journals Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica : Tomás Rodríguez Yáñez 1 , Perspectiva General y

- Riesgo Cardiovascular Almanza Non-alcoholic Fatty Liver Disease : General Martínez Ávila 2 , Juan Camilo Resumen Introducción. 2021;1-7.
3. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;18(4):223-38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>
 4. Aguilera A. Artículos de revisión Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2018;56(6):544-9. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im186g.pdf>
 5. Manne V, Handa P, Kowdley K V. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis [Internet]. Vol. 22, *Clinics in Liver Disease*. Elsevier Inc; 2018. p. 23-37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.007>
 6. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. *Endocrinología y metabolismo*. 2017;4(1):37-46.
 7. Povsic M, Wong OY, Perry R, Bottomley J. A Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Adv Ther* [Internet]. 2019;36(7):1574-94. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00960-3>
 8. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Yilmaz Y, George J, Fan J, et al. Corresponding author mail id:-. :0-1.
 9. Younossi ZM, Stepanova M, Lawitz EJ, Reddy KR, Wong VWS, Mangia A, et al. Patients with nonalcoholic steatohepatitis experience severe impairment of health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(10):1636-41.
 10. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2016;45(4):639-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.003>
 11. Martínez AS, Ignacio J, Manent R, Torres MP, Albero JS, López PJT. La ecografía , técnica diagnóstica en esteatosis hepática no alcohólica. 2020;(Imc):392-427.
 12. Eskridge W, Vierling JM, Gosbee W, Wan GA, Hyunh ML, Chang HE. Screening for undiagnosed non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A population-based risk factor assessment using vibration

- controlled transient elastography (VCTE). PLoS One [Internet]. 2021;16(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0260320>
13. Roeb E, Geier A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) – current treatment recommendations and future developments Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) – aktuelle Behandlungsempfehlungen und zukünftige Entwicklungen Authors. 2019;
 14. Quevedo Ramírez N, Pérez Castillo R, Sánchez Gendriz IV. Correlación entre marcadores serológicos y ecográficos en pacientes con hígado graso no alcohólico y diabetes mellitus tipo 2. *Rev Medica Sinerg*. 2019;4(8):e264.
 15. Manrique GM. Parámetros metabólicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y diabetes tipo 2 controlados versus no controlados. 2016;36(4):2–5.
 16. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;(November):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.024>
 17. Kapuria D, Takyar VK, Etzion O, Surana P, O’Keefe JH, Koh C. Association of Hepatic Steatosis With Subclinical Atherosclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun*. 2018;2(8):877–87.
 18. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-Alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66(6):1138–53.
 19. Jeffrey Lazarus, José Luis Calleja, Javier Crespo, Manuel Romero, Salvador Agustín, Marina Berenguer, et al. Enfermedad de hígado graso no alcohólico: un estudio integral Asociación Española para el Estudio del Hígado. Fundación Gaspar Casal. 2021.
 20. Huber DA. Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Syndrome. *Gastroenterol Nurs*. 2004;27(2):55–8.
 21. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* [Internet]. 2020;73(1):202–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
 22. Review C. N 2004. 2020;323(12):1175–83.

23. Schulz M. Identifying High-Risk NASH Patients : What We Know so Far. 2020;
24. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-serag HB. CLINICAL PRACTICE UPDATE AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Expert Review. Gastroenterology [Internet]. 2020;158(6):1822–30. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.053>
25. Shen H, Rodriguez AC, Shiani A, Lipka S, Shahzad G, Kumar A, et al. Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease : a systemic review and meta-analysis. 2016;113–20.
26. María C, Zelaya P, Escalada J, Martín S. Endocrinología y Nutrición en la diabetes mellitus tipo 2 : ¿ por qué tratar el hígado graso no alcohólico ? 2017;1(2):21–7.
27. Iogna Prat L, Tsochatzis EA. The effect of antidiabetic medications on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Hormones. 2018;17(2):219–29.
28. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Articles Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis : interim analysis from a multicentre , randomised , placebo-controlled phase 3 trial. 2019;6736(19):1–12.
29. Caballeria L, Torán P. The fatty liver epidemic: An analysis from the primary care. Aten Primaria. 2019;51(9):525–6.

© 2022 por los autores. 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/>).