

Enfermedad de hígado graso no alcohólico

Un enfoque multidisciplinario



Coordinadores:

Brian González Pérez
Ricardo Salas Flores
Raúl de León Escobedo
Josefina Altamira García

editorial
fontamara



Enfermedad de hígado graso no alcohólico

Un enfoque multidisciplinario

Enfermedad de hígado graso no alcohólico. Un enfoque multidisciplinario/ Brian González Pérez, Ricardo Salas Flores, Raúl de León Escobedo y Josefina Altamira García, coordinadores.—Cd. Victoria, Tamaulipas : Universidad Autónoma de Tamaulipas ; Ciudad de México : Editorial Fontamara , 2024.

106 págs. ; 17 x 23 cm.

Educación. investigación. enfermería. temas relacionados

LC: RC779 E5.4 2024

DEWEY: 610.7 MB

Universidad Autónoma de Tamaulipas
Matamoros SN, Zona Centro
Ciudad Victoria, Tamaulipas C.P. 87000
D. R. © 2024

Consejo de Publicaciones UAT
Centro Universitario Victoria
Centro de Gestión del Conocimiento. Segundo Piso
Ciudad Victoria, Tamaulipas, México. C.P. 87149
Tel. (52) 834 3181-800 • extensión: 2905 • www.uat.edu.mx
cpublicaciones@uat.edu.mx

Libro aprobado por el Consejo de Publicaciones UAT
ISBN UAT: 978-607-8888-37-5

Editorial Fontamara, S.A. de C.V.
Av. Hidalgo No. 47-B, Colonia Del Carmen
Alcaldía de Coyoacán, 04100, CDMX, México
Tels. 555659-7117 y 555659-7978
contacto@fontamara.com.mx • coedicion@fontamara.com.mx • www.fontamara.com.mx
ISBN Fontamara: 978-607-736-890-8

Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra incluido el diseño tipográfico y de portada, sea cual fuera el medio, electrónico o mecánico, sin el consentimiento del Consejo de Publicaciones UAT.
Libro digital

Esta obra y sus capítulos fueron sometidos a una revisión de pares a doble ciego, la cual fue realizada por especialistas pertenecientes al Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores. Así mismo, fueron aprobados para su publicación por el Consejo de Publicaciones de la Universidad Autónoma de Tamaulipas y el Comité Interno de la editorial Fontamara.

Enfermedad de hígado graso no alcohólico

Un enfoque multidisciplinario

Coordinadores:

Brian González Pérez

Ricardo Salas Flores

Raúl de León Escobedo

Josefina Altamira García

editorial
fontamara



VERDAD, BELLEZA, PROBIIDAD



MVZ MC Dámaso Leonardo Anaya Alvarado
PRESIDENTE

Dr. Fernando Leal Ríos
VICEPRESIDENTE

Dr. Arturo Mora Olivo
SECRETARIO TÉCNICO

Mtro. Eduardo García Fuentes
VOCAL

Dra. Rosa Issel Acosta González
VOCAL

MVZ Rogelio de Jesús Ramírez Flores
VOCAL

Comité Editorial del Consejo de Publicaciones de la Universidad Autónoma de Tamaulipas

Dra. Lourdes Arizpe Slogher • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Amalio Blanco** • Universidad Autónoma de Madrid, España | **Dra. Rosalba Casas Guerrero** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Francisco Díaz Bretones** • Universidad de Granada, España | **Dr. Rolando Díaz Lowing** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Manuel Fernández Ríos** • Universidad Autónoma de Madrid, España | **Dr. Manuel Fernández Navarro** • Universidad Autónoma Metropolitana, México | **Dra. Juana Juárez Romero** • Universidad Autónoma Metropolitana, México | **Dr. Manuel Marín Sánchez** • Universidad de Sevilla, España | **Dr. Cervando Martínez** • University of Texas at San Antonio, E.U.A. | **Dr. Darío Páez** • Universidad del País Vasco, España | **Dra. María Cristina Puga Espinosa** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Luis Arturo Rivas Tovar** • Instituto Politécnico Nacional, México | **Dr. Aroldo Rodríguez** • University of California at Fresno, E.U.A. | **Dr. José Manuel Valenzuela Arce** • Colegio de la Frontera Norte, México | **Dra. Margarita Velázquez Gutiérrez** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. José Manuel Sabucedo Cameselle** • Universidad de Santiago de Compostela, España | **Dr. Alessandro Soares da Silva** • Universidad de São Paulo, Brasil | **Dr. Akexandre Dorna** • Universidad de CAEN, Francia | **Dr. Ismael Vidales Delgado** • Universidad Regiomontana, México | **Dr. José Francisco Zúñiga García** • Universidad de Granada, España | **Dr. Bernardo Jiménez** • Universidad de Guadalajara, México | **Dr. Juan Enrique Marciano Medina** • Universidad de Puerto Rico-Humacao | **Dra. Ursula Oswald** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Arq. Carlos Mario Yori** • Universidad Nacional de Colombia | **Arq. Walter Debenedetti** • Universidad de Patrimonio, Colonia, Uruguay | **Dr. Andrés Piqueras** • Universitat Jaume I, Valencia, España | **Dra. Yolanda Troyano Rodríguez** • Universidad de Sevilla, España | **Dra. María Lucero Guzmán Jiménez** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dra. Patricia González Aldea** • Universidad Carlos III de Madrid, España | **Dr. Marcelo Urra** • Revista Latinoamericana de Psicología Social | **Dr. Rubén Ardila** • Universidad Nacional de Colombia | **Dr. Jorge Gissi** • Pontificia Universidad Católica de Chile | **Dr. Julio F. Villegas †** • Universidad Diego Portales, Chile | **Ángel Bonifaz Ezeta †** • Universidad Nacional Autónoma de México

Índice

Capítulo 1	9
¿Qué es la enfermedad de hígado graso no alcohólico y por qué es importante?	
<i>Karla Andrea Cisneros Rodríguez, Ana Keren Abundis Silva y Brian González Pérez</i>	
Capítulo 2	27
Historia natural y patogénesis de la enfermedad de hígado graso no alcohólico	
<i>Oscar Xavier Hernández Rodríguez y Anehely Loya Hernández</i>	
Capítulo 3	39
Diagnóstico de hígado graso no alcohólico	
<i>Raúl de León Escobedo y Erick Eduardo Hernández Molina</i>	
Capítulo 4	51
Tratamiento del hígado graso no alcohólico	
<i>Josefina Altamira García</i>	
Capítulo 5	65
Enfermedad de hígado graso no alcohólico en población pediátrica	
<i>Ricardo Salas Flores</i>	
Capítulo 6	79
Enfermedad de hígado graso no alcohólico y enfermedad cardiovascular	
<i>Guillermo Crespo Flores</i>	
Capítulo 7	89
Enfermedad de hígado graso no alcohólico y la mujer	
<i>José Eugenio Guerra Cárdenas y Jaime Paz Ávila</i>	
Capítulo 8	99
Enfermedad del hígado graso no alcohólico y alteraciones gastrointestinales	
<i>Gerardo Rivera Fernández</i>	

Capítulo 1

¿Qué es la enfermedad de hígado graso no alcohólico y por qué es importante?

Karla Andrea Cisneros Rodríguez¹

Ana Keren Abundis Silva¹

Brian González Pérez²

La enfermedad de hígado graso no alcohólico -EHGNA, por sus siglas en español es una patología que ha tomado gran relevancia debido a que la prevalencia ha aumentado a nivel mundial. Existen factores de predisposición genética, factores de riesgo y nutricionales que contribuyen al desarrollo de esteatosis por hígado graso. El término fue acuñado por primera vez hacia el año 1980 por el patólogo J. Ludwig al observar laminillas con muestras de tejido hepático de 20 sujetos sin evidencia de consumo excesivo de alcohol, los cortes histológicos mostraron esteatohepatitis no alcohólica de causa desconocida. Se observó fibrosis en la mayoría de las biopsias y cirrosis en 3 pacientes (Ludwig et al., 1980).

Definición

La Asociación Americana de Endocrinología Clínica -AACE- define la enfermedad de hígado graso no alcohólico como la presencia de esteatosis hepática en más del 5% de los hepatocitos ante la ausencia de consumo significativo de alcohol u otras causas de enfermedad hepática (Cusi et al., 2022). La definición establecida por el consenso mexicano para EHGNA, respecto al consumo excesivo de alcohol en hombres (30 gr/día) y mujeres (20 gr/día), tiene como objetivo proporcionar pautas claras y específicas para identificar y caracterizar dicho consumo, contribuyendo así a la evaluación de la salud pública y a la implementación de políticas efectivas de prevención y tratamiento en la población mexicana (Bernal-Reyes et al., 2019).

¹Médico Cirujano en la Facultad de Medicina “Dr. Alberto Romo Caballero” de la Universidad Autónoma de Tamaulipas. Programa Institucional para el Fortalecimiento de la Investigación y el Posgrado del Pacífico. Contacto: a2203310023@alumnos.uat.edu.mx y a2193310001@alumnos.uat.edu.mx

² Profesor de Tiempo Completo. Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Tampico, Tamaulipas, México. Servicio de Atención Familiar. Unidad de Medicina Familiar No. 38 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Tampico, Tamaulipas, México. Contacto: bgperez@docentes.uat.edu.mx

La progresión de la enfermedad es lenta, comienza por el acumulo en vacuolas de grasa que afecta al 5% de los hepatocitos -esteatosis primaria- hasta su evolución a estadios de fibrosis e inflamación -esteatohepatitis y cirrosis- que puede progresar a carcinoma hepatocelular (Ratziu, 2015). La esteatohepatitis no alcohólica es resultado de la progresión de la esteatosis, se evidencia mediante biopsia hepática que muestra inflamación y daño hepático; puede o no haber fibrosis. El deterioro de la sensibilidad a la insulina se identifica como el mecanismo principal. Existe una estrecha relación entre la resistencia a la insulina y la regulación del depósito de grasa en el parénquima hepático.

La EHGNA es una compleja interacción entre alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico -conformado por obesidad abdominal, hiperlipidemia, diabetes *mellitus* e hipertensión arterial-, se considera que es la manifestación hepática del síndrome metabólico. Recientemente se ha propuesto utilizar el término *enfermedad metabólica asociada a hígado graso* -MAFLD, por sus siglas en inglés- como un término más adecuado, ya que EHGNA, no representa de manera adecuada la implicación metabólica, de la enfermedad.

En 2020, la American Gastroenterology Association publicó un consenso internacional en el que se propone cambiar la terminología actual -NAFLD-, por MAFLD, argumentando la necesidad de un término que refleje la heterogeneidad de la enfermedad (Eslam et al., 2020). El uso de una nueva nomenclatura ha generado controversia entre la comunidad; asociaciones como la Indian National Association for Study of the Liver -INASL- y la South Asian Association for Study of the Liver -SAASL- han publicado sus propios consensos donde expresan discrepancia ante el cambio de terminología (Singh et al., 2023).

En un estudio reciente, se evaluó el índice de preparación para abordar la EHGNA en 102 países, lo que representó alrededor del 86% de la población mundial. Los resultados indicaron que, a pesar de ser un problema de salud pública urgente, ningún país se encontraba preparado para enfrentar este desafío. Esto subraya la necesidad imperiosa de desarrollar estrategias tanto a nivel nacional como mundial para abordar la EHGNA de manera efectiva (Lazarus et al., 2022).

El alelo G en riesgo del gen PNPLA3 es más común en el este de Asia que en el sur, en individuos blancos y negros no hispanos, esto explica la alta prevalencia de EHGNA en el este de Asia a pesar de un perfil metabólico relativamente saludable. Según una revisión sistemática y un metaanálisis reciente de Younossi et al. (2023), la prevalencia combinada de EHGNA en 1990-2019 fue del 33.8% en el sur de Asia, 33.1% en el sudeste asiático, 29.7% en el este de Asia y 28% en Oceanía.

La EHGNA se ha demostrado en diferentes grupos poblacionales -desde infantes hasta mujeres con síndrome de ovario poliquístico y embarazadas-, y en varias enfermedades multisistémicas extrahepáticas como hipotiroidismo, osteopenia, deficiencia de hormona del crecimiento, hipercortisolismo, etcétera -condiciones especiales-, esto se debe a que la EHGNA comparte mecanismos fisiopatológicos.

Epidemiología

Panorama mundial

Según datos recientes, la prevalencia más alta de EHGNA se registró en América Latina con un 44.37% (intervalo de confianza -IC- del 95%: 30.66% - 59%). Le siguen el Medio Oriente y África del Norte -MENA- con un 36.53% (IC del 95%: 28.63% - 45.22%), Asia del Sur con un 33.83% (IC del 95%: 22.91% - 46.79%), el Sudeste Asiático con un 33.07% (IC del 95%: 18.99% - 51.03%), América del Norte con un 31.20% (IC del 95%: 25.86% - 37.08%), Asia Oriental con un 29.71% (IC del 95%: 25.96% - 33.76%), Asia Pacífico con un 28.02% (IC del 95%: 24.69% - 31.6%), y Europa Occidental con un 25.1% (IC del 95%: 20.55% - 30.28%). (Younossi et al., 2023). La incidencia reportada en 12 estudios es de 48.89 por 1000 personas. Los reportes sobre la incidencia de la EHGNA son escasos, sin embargo, se ha estimado una cifra de 20-86/1 000 personas-año basada en la elevación de las enzimas hepáticas y/o en ultrasonido (Bernal-Reyes et al., 2019).

La esteatohepatitis no alcohólica -EHGNA- se encuentra entre las primeras causas de carcinoma hepatocelular y es la segunda causa de indicación para trasplante hepático en Estados Unidos (Chrysavgis, 2022). Se estima que la prevalencia de EHGNA es de 5.27%, las 3 primeras regiones que encabezan la estadística son América Latina con 7.11%, seguido de Medio Este y África del norte con 5.85% y Asia del Sur con 5.42%. La prevalencia de EHGNA en pacientes obesos es de 25% - 30%, mientras que en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 ronda entre 30% - 40%.

Epidemiología del polimorfismo de PNPLA3

El polimorfismo en el gen PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain containing 3) ha emergido como un factor genético significativo asociado con la EHGNA en diferentes grupos étnicos. En un estudio amplio que incluyó poblaciones adultas de diferentes orígenes étnicos, se encontró que este polimorfismo estaba fuertemente asociado con niveles elevados de grasa e inflamación hepáticas. Específicamente, se observó que la prevalencia de esta mutación era un 49% más alta en la población hispana, lo que destaca su importancia en esta comunidad (Romeo et al., 2008).

Además, se ha documentado que la prevalencia de esta mutación alcanza hasta un 77% dentro de la población mexicana. Estudios posteriores han revelado que los portadores de polimorfismos en este gen tienen un riesgo significativamente aumentado de desarrollar esteatohepatitis no alcohólica, con un riesgo 3.8 veces mayor, así como un riesgo 2.3 veces mayor de fibrosis hepática (Martínez et al., 2017). Estos hallazgos resaltan la importancia de los factores genéticos en la predisposición y progresión de la EHGNA, así como su relevancia clínica en diversas poblaciones.

Dificultades diagnósticas

Los estudios de población son escasos, debido a las diferencias en el rendimiento de las pruebas. Los estudios que utilizan diferentes modalidades de diagnóstico pueden arrojar resultados muy diferentes. Los estudios que utilizaron códigos de diagnóstico y enzimas hepáticas elevadas para definir EHGNA informaron las tasas de prevalencia más bajas debido a la subcodificación y al fenómeno bien conocido de enzimas hepáticas normales entre pacientes con EHGNA, respectivamente. Los estudios que utilizan la resonancia magnética como método diagnóstico -estándar de oro- inevitablemente tienen tamaños de muestra más pequeños, pero informan estimaciones de prevalencia más altas.

Tendencias en Asia-Pacífico

La región de Asia-Pacífico se compone de 62 países y una población de 4800 millones de habitantes. Con una población tan grande, un cambio del 1% en la prevalencia de cualquier enfermedad significa decenas de millones de pacientes, además el crecimiento económico de la región asiática comenzó varias décadas más tarde que en Occidente, lo que da forma a la tendencia secular de EHGNA.

Teniendo en cuenta el tamaño de la población, estas estimaciones de prevalencia se traducen en 375 millones de casos prevalentes de EHGNA en el este de Asia, 325 millones en el sur de Asia, 109 millones en el sudeste de Asia y 46 millones en Oceanía. La prevalencia de EHGNA fue: Asia del Sur con un 33.83%, el Sudeste Asiático con un 33.07%, Asia Oriental con un 29.71% y Asia Pacífico con un 28.02%. En China, la prevalencia de EHGNA aumentó del 25.4% en 2008-2010 al 26.1% en 2011-2014 y luego al 32.3% en 2015-2018. La EHGNA fue más común en hombres y la prevalencia alcanzó su punto máximo entre los 50 y 69 años. Por región, la prevalencia de EHGNA entre personas no obesas fue del 11.7% en el este de Asia y del 10% en el sur de Asia. Entre los pacientes con EHGNA, la proporción que no era obesa fue del 37.8% en el este de Asia, 40.9% en el sur de Asia, 12.9% en el sudeste de Asia y 52.9% en el oeste de Asia.

Tendencias en Europa

Varios metaanálisis han estimado la prevalencia de EHGNA en Europa, con cifras que oscilan entre el 23.7% y el 26.9%. Sin embargo, según un metaanálisis más reciente con datos actualizados hasta 2019, esta cifra parece haber aumentado al 30.9% (Bedossa y Tordjman, 2021). La prevalencia de EHGNA varía significativamente según el grupo de población estudiado. Por ejemplo, en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, donde se realizó una biopsia hepática, la prevalencia de EHGNA se sitúa entre el 63% y el 78% (Ballestri et al., 2016). En contraste, en la población pediátrica la prevalencia de EHGNA es considerablemente más baja. Un metaanálisis estimó que en niños y adolescentes no seleccionados la prevalencia es del 2.7% (Anderson et al., 2015). Sin embargo, entre los niños y adolescentes con obesidad o sobrepeso la prevalencia aumenta significativamente hasta el 31.6% (Anderson et al., 2015). Estos datos resaltan la importancia de considerar la edad y el estado ponderal al evaluar la prevalencia de EHGNA en diferentes grupos de población.

Tendencias en las Américas

Dado que la obesidad está estrechamente relacionada con la EHGNA, es lógico suponer que los cambios en esta reflejarán los cambios en los niveles de obesidad. En Estados Unidos, aproximadamente el 73.6% de la población adulta tenía sobrepeso u obesidad en 2017-2018, según datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Además, casi el 20% de los niños estadounidenses de 2 a 19 años eran obesos (Stierman et al., 2021)

Las estimaciones de prevalencia de EHGNA en América del Norte provienen principalmente de estudios en Estados Unidos; en 2016, la prevalencia agrupada fue del 24%, que había aumentado al 31.2% -incluida Australia- en el metaanálisis. En la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición -NHANES- 2017-2018 se estimó que la prevalencia de EHGNA era del 57% y del 38%, utilizando puntuaciones de parámetros de atenuación controlada de ≥ 248 dB/m y ≥ 285 dB/m, respectivamente, en elastografía transitoria controlada por vibración (Zhang et al., 2021). Hay pocos datos sobre la prevalencia de EHGNA en América del Sur. Estudios previos han reportado una prevalencia de 35.2% en Brasil, 23% en Chile, 17% en México y 26.6% en Colombia. La última revisión sistemática informó que la tasa de prevalencia más alta de EHGNA se observó en América Latina, con 44.4% (Díaz et al., 2022).

Tendencias en África y Oriente Medio

La incidencia exacta de la EHGNA en África es poco conocida. Sin embargo, se ha observado una menor prevalencia del alelo de riesgo G del gen PNPLA3 en personas de ascendencia africana (Romeo et al., 2008). En Sudáfrica, un estudio encontró que el 36% de los pacientes con EHGNA que se sometieron a biopsia hepática presentaban la enfermedad, y el 17% mostraba fibrosis avanzada. En la región de Oriente Medio y Norte de África -MENA- se ha documentado una prevalencia de EHGNA del 36.5%. Algunos países específicos de esta región, como Kuwait e Irán, informaron estimaciones de prevalencia del 33.3% y 33.9%, respectivamente, utilizando diferentes metodologías de evaluación.

Factores de riesgo

La patogenia de EHGNA implica una compleja interacción de factores de riesgo metabólicos, ambientales, demográficos, genéticos y alteraciones del microbioma intestinal. Estos diversos factores etiológicos interactúan de manera compleja en el desarrollo de la enfermedad. Por lo tanto, las personas con predisposición genética a la EHGNA que están expuestas a diversas condiciones ambientales, como el tabaquismo, la contaminación del aire y/o una dieta con un contenido energético superior al gasto calórico del individuo, y que además presentan alguna patología metabólica, tienen mayor riesgo de desarrollar EHGNA (Juanola et al., 2021).

Obesidad

Todo el espectro de la obesidad, desde el sobrepeso hasta la obesidad mórbida, se asocia con la EHGNA (González Ballerga et al., 2020). De hecho, la obesidad se considera el principal factor de riesgo debido a que el aumento del índice de masa corporal -IMC- y la circunferencia de la cintura incrementan la prevalencia y la progresión de la EHGNA. La obesidad contribuye a la acumulación de grasa en el hígado y a la resistencia a la insulina, ambos factores clave en el desarrollo de la EHGNA. Aunque la obesidad es un factor de riesgo predominante, también se ha observado la presencia de EHGNA en pacientes delgados. Estos individuos, a pesar de tener un IMC normal, presentan anomalías metabólicas, como niveles elevados de triglicéridos en circulación sistémica y resistencia a la insulina, aunque su circunferencia de cintura y la prevalencia del síndrome metabólico suelen ser menores en comparación con los pacientes obesos con EHGNA (Juanola et al., 2021).

En Latinoamérica, la EHGNA está estrechamente relacionada con la obesidad, siendo esta una conexión significativa entre ambas condiciones. Por el contrario, la proporción de individuos delgados con la enfermedad es menor en esta

región. Sin embargo, en la población asiática el escenario es notablemente diferente, ya que se ha informado que entre el 6% y el 20% de los pacientes con EHGNA no presentan sobrepeso ni obesidad. Estas diferencias destacan la importancia de considerar los factores regionales y étnicos al evaluar la relación entre la EHGNA y la obesidad (González Ballerga et al., 2020).

Los pacientes con obesidad generalmente siguen una dieta alta en grasas y carbohidratos, lo cual favorece el depósito de grasa en el hígado por diferentes mecanismos, que incluyen los defectos mitocondriales y del retículo endoplásmico y el estrés oxidativo, este último ocurre debido a que la lipotoxicidad y la glucotoxicidad son capaces de provocar el desarrollo de la esteatosis hepática simple y su progresión a esteatosis hepática no alcohólica (Juanola et al., 2021).

Además, la obesidad estimula la reducción de niveles de adiponectina y la resistencia hepática a la leptina. La adiponectina es una hormona que solo es secretada por el tejido adiposo que se encarga de regular el metabolismo de los lípidos, favoreciendo la beta oxidación de ácidos grasos en el músculo, y también tiene efectos antiinflamatorios directos en el hígado, no obstante, los niveles bajos de adiponectina se han correlacionado con la presencia de EHGNA, fibrosis hepática y la severidad del síndrome metabólico (Hernández-Osorio y Luján-Ramos, 2021).

Los pacientes con obesidad tienen una secreción aumentada de leptina, pero presentan resistencia a ella; a su vez, la leptina produce que los hepatocitos sean más resistentes a la insulina, mediante la inducción de la desfosforilación del sustrato de insulina; esto puede contribuir al desarrollo de fibrosis en la EHGNA (Hernández-Osorio y Luján-Ramos, 2021).

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico -SM- se define como el conjunto de trastornos metabólicos que incluyen la obesidad abdominal, la resistencia a la insulina, la dislipidemia aterogénica, la hipertensión arterial, y un estado proinflamatorio y protrombótico (American Diabetes Association, 2019). Los pilares de la asociación estrecha entre EHGNA y el síndrome metabólico son la resistencia a la insulina y un estado de inflamación crónico sistémico. Un individuo que presenta un perfil metabólico alterado tiene mayor riesgo de desarrollar EHGNA, mientras que el tratamiento de la enfermedad podría mejorar algunos de los componentes del síndrome metabólico. Igualmente, el síndrome metabólico actúa como factor de riesgo para eventos cardiovasculares adversos y aumenta la mortalidad en pacientes con EHGNA (Burgos-Santamaría et al., 2020). En los pacientes con síndrome metabólico, la resistencia a la insulina provoca un aumento de las hormonas contrarreguladoras, en su caso glucagón, estimulando la gluconeogénesis, lo que

resulta en hiperglucemia, que a su vez estimula la secreción de insulina provocando un estado de hiperinsulinemia. La insulina juega un papel crucial en la disminución de la cantidad del VLDL, al suprimir su producción hepática o al inhibir la lipólisis del tejido adiposo (Juanola et al., 2021).

Sin embargo, en los pacientes con EHGNA o SM esta función de la insulina se ve afectada, generando así el principal mecanismo que contribuye al aumento de los triglicéridos séricos, la reducción del colesterol HDL y la producción de partículas LDL pequeñas y densas que son altamente aterogénicas. Por ello, estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (Juanola et al., 2021).

La resistencia a la insulina

La esteatosis hepática es un hallazgo histológico frecuente en los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, la cual está directamente relacionada con la resistencia periférica a la insulina e intolerancia a la glucosa. La resistencia a la insulina es un factor componente del síndrome metabólico que predispone al desarrollo de EHGNA, y que además es uno de los determinantes de su progresión de EHGNA, a fibrosis hepática acelerada y carcinoma hepatocelular (Hernández-Osorio y Luján-Ramos, 2021).

El principal mecanismo patogénico de la resistencia a la insulina para la aparición de esteatosis hepática se explicó anteriormente, el cual se basa en las alteraciones en el metabolismo de los lípidos. En la actualidad, se ha reconocido que las vías inflamatorias también están involucradas en la patogenia de la EHGNA.

El incremento en el transporte de triglicéridos como VLDL inhibe la beta-oxidación, lo que genera estrés oxidativo en los hepatocitos. Esta sobrecarga hepática de ácidos grasos libres da lugar a la formación de radicales libres de oxígeno -RLO-, que actúan sobre los ácidos grasos presentes en las membranas celulares, provocando peroxidación lipídica, es decir, la degradación oxidativa de los lípidos mediada por los RLO. A su vez, los RLO inducen la síntesis de citocinas proinflamatorias, las cuales, junto con los productos de la peroxidación lipídica, causan lesiones hepáticas por toxicidad directa (Hernández-Osorio y Luján-Ramos, 2021). Este proceso patológico puede explicar la progresión de la EHGNA hacia complicaciones necroinflamatorias, fibrosis y cirrosis hepática.

Factores de riesgo genéticos y epigenéticos

Los factores genéticos y ambientales interactúan entre sí, y determinan el riesgo interindividual para desarrollar EHGNA, así como la severidad de la progresión. Estudios genéticos y epidemiológicos han demostrado el aspecto hereditario de la enfermedad, evidenciando la variabilidad de presentación fenotípica de cada individuo y la prevalencia en los diferentes grupos étnicos (Jonas y Schürmann, 2021).

Además de la predisposición genética, los cambios epigenéticos que ocurren en respuesta a los factores ambientales contribuyen al riesgo de EHGNA. Las modificaciones producidas por los factores epigenéticos alteran la expresión genética y el fenotipo del individuo, diversos estudios han revelado que estas modificaciones epigenéticas están asociadas con los mecanismos patológicos de la EHGNA (Jonas y Schürmann, 2021).

Se han identificado diferentes variantes de genes implicados en el metabolismo celular de los lípidos en el hígado que definen los factores de riesgo genéticos para la enfermedad. Los principales genes involucrados con la EHGNA son: PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 y HSD17B13 (Juanola et al., 2021).

Gen PNPLA3

El gen PNPLA3 se encarga de codificar una enzima llamada adiponutrina que, dentro del hígado, se expresa en los hepatocitos y en las células estrelladas hepáticas para regular el metabolismo de los lípidos; asimismo, la expresión de este gen está regulada por la insulina, aumentando los niveles de esta proteína después de comer (Juanola et al., 2021). Un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs7384409 C>G, que codifica el alelo I148M del gen PNPLA3, inhibe la adiponutrina provocando una mayor acumulación de lípidos (Aguilera-Méndez, 2019). Esta variante genética está asociada con esteatosis hepática, esteatohepatitis, niveles elevados de enzimas hepáticas en plasma, fibrosis hepática y cirrosis (Carlsson et al., 2020).

La prevalencia del polimorfismo PNPLA3 I148M en un estudio de población hispana reveló que el 89% de los participantes mostraron la presencia del alelo de riesgo G, con las siguientes distribuciones genotípicas: CC: 23 (10.5%), GC: 73 (34.7%), GG: 115 (54.7%). La frecuencia del alelo G fue del 77%. Se observó una asociación significativa entre la presencia del alelo G y la presencia de EHGNA, con tasas más altas de esteatohepatitis -NASH- en aquellos con el genotipo GG (71%) y esteatosis hepática simple -SS- (80%). Los portadores del genotipo GG mostraron un aumento significativo en el riesgo de desarrollar esteatohepatitis (3.8 veces) y fibrosis hepática (2.3 veces). Además, la presencia del alelo G se asoció con niveles más bajos de colesterol HDL, mayor probabilidad de SS, incluso en individuos con peso normal, resistencia a la insulina medida por el índice HOMA,

puntajes de fibrosis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico superiores a 0.675, y niveles elevados de alanina aminotransferasa sérica. Estas asociaciones fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$ en todos los casos) (Martínez, 2017).

Gen TM6SF2 o miembro 2 de la superfamilia transmembrana 6

El gen TM6SF2 codifica una proteína que se expresa en los hepatocitos, donde su función consiste en regular el tránsito intracelular y la secreción de VLDL y colesterol. Su polimorfismo SNP, rs58542926 (G > A) que resulta en la variante E167K, se ha relacionado con niveles altos de triglicéridos hepáticos y riesgo incrementado de fibrosis avanzada (Prieto Ortiz et al., 2022).

La variante TM6SF2 E167K está asociada con una síntesis alterada de lípidos centrales de VLDL a partir de ácidos grasos poliinsaturados y falla en la secreción de VLDL ricas en triglicéridos grandes. En consecuencia, la producción y secreción anormal de VLDL y colesterol por parte de los hepatocitos genera una mayor acumulación de grasa en el hígado e induce el desarrollo y la progresión de la EHGNA (Juanola et al., 2021).

Regulador de glucocinasa GCKR

El gen GCKR se expresa en el hígado y codifica la proteína P446L que actúa como inhibidor alostérico de la glucoquinasa -GCK-, una enzima que se encarga de la homeostasis de la glucosa en sangre. Cuando la función de esta proteína falla, aumenta la actividad de la GCK causando la estimulación constante de la vía glucolítica, y que a partir de esta se generen productos metabólicos en exceso, que son los precursores para la síntesis de ácidos grasos; esto explica la acumulación de lípidos en el hígado (Juanola et al., 2021).

Los polimorfismos del gen GCKR que se han relacionado con el fallo de la actividad de la proteína P445L son los siguientes: su variante genética de pérdida de función SNP rs1260326, la cual está asociada con la esteatosis hepática y el riesgo de EHGNA. Por otro lado, su variante SNP rs780094, se asocia a mayores niveles séricos de triacilglicerol en ayunas en pacientes con hígado graso, desarrollo de EHGNA y la gravedad de la fibrosis hepática (Juanola et al., 2021).

Gen MBOAT7, dominio 7 de O-aciltransferasa unido a la membrana

Se expresa en el hígado produciendo la enzima lisofosfatidilinositol -LPI- aciltransferasa, una proteína de endomembrana que cataliza la producción de fosfatidilinositol -PI-, un componente de las membranas celulares. Un estudio encontró que la esteatosis hepática en individuos que portan un gen MBOAT7 defectuoso puede deberse a una síntesis de triglicéridos impulsada por el aumento de PI (Juanola et al., 2021). Su variante genética SNP rs641738 se ha asociado con la susceptibilidad a desarrollar EHGNA y con el incremento de la fibrosis hepática (Prieto Ortíz et al., 2022).

Gen HSD17B13, hidroxisteroide 17-deshidrogenasa

El gen HSB17B13 se expresa en los hepatocitos y codifica la enzima retinol deshidrogenasa que participa en el metabolismo de los lípidos. Curiosamente, sus polimorfismos rs72613567, rs143404524 y rs62305723 tienen una función protectora en el hígado, ya que se han asociado con niveles séricos disminuidos de alanina aminotransferasa -ALT- y aspartato aminotransferasa -AST- y menor riesgo de lesión hepática (Juanola et al., 2021).

Factores epigenéticos

Los cambios epigenéticos incluyen modificaciones hereditarias y reversibles que alteran la expresión genética y, en última instancia, el fenotipo, sin involucrar alteraciones en la secuencia del ADN (Jonas y Schürmann, 2021). El fenómeno epigenético es originado por factores ambientales como la dieta, la enfermedad o el estilo de vida e influyen en la expresión genética activando y desactivando genes (Sodum et al., 2021).

Estudios recientes han descrito mecanismos epigenéticos durante el desarrollo embrionario correlacionados con la exposición intrauterina a la obesidad materna, la resistencia a la insulina y una dieta hipercalórica, y que estos contribuyen a la alteración de la función mitocondrial en el hígado fetal que podría preceder al riesgo de desarrollar EHGNA en niños (Baker y Friedman, 2018).

Las tres principales modificaciones epigenéticas son: la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los microARN no codificantes (miARN). La EHGNA se ha asociado sobre todo con la hipometilación, quizá causada por una disminución en el suministro de donantes de metilo, es decir, niveles reducidos de folato. Sin embargo, se han encontrado ejemplos de genes hipermetilados que codifican proteínas como *insulin like growth factor binding protein 2* (IGFBP-2) y el coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas

(PGC-1 alfa), relacionados al inicio del desarrollo de esteatosis hepática (Juanola et al., 2021). En el caso de las modificaciones de las histonas, se han identificado algunas; por ejemplo, la sobreexpresión de la histona desmetilasa y la histona acetiltransferasa p300 inducen el aumento del contenido de grasa en el hígado. Por otro lado, los miARN se han asociado fuertemente con la patogenicidad de EHGNA, ya que estos regulan múltiples mecanismos del metabolismo de los lípidos, desde su síntesis de novo y captación, hasta su oxidación y exportación fuera del hígado, aunque también están implicados en la apoptosis, la proliferación celular y la fibrosis. Los miARN involucrados con el desarrollo de esteatosis hepática son miR-33a, miR-33b y miR-34. En cambio, la disminución de los niveles hepáticos de miR-122 se ha asociado con esteatohepatitis y su progresión a fibrosis (Juanola et al., 2021).

Factores de riesgo ambientales

El estilo de vida tiene impacto en el desarrollo de la enfermedad hepática. Las dietas hipercalóricas caracterizadas por el consumo excesivo de grasas saturadas, carbohidratos, proteínas animales y azúcares refinados y aditivos, así como el sedentarismo y el tabaquismo, fomentan la obesidad, la resistencia a la insulina y la EHGNA (Burgos-Santamaría et al., 2020).

Múltiples estudios han sugerido que la composición de la dieta y los hábitos dietéticos pueden predisponer al desarrollo de EHGNA, por ejemplo, Leslie T. et al. describieron en 2014 que los pacientes con EHGNA recurrían con frecuencia a lugares donde obtenían comida rápida, y que además tenían más probabilidad de tener malos hábitos alimenticios. También se ha documentado que las personas con esta enfermedad tenían niveles más bajos de ejercicio físico y que pasan más tiempo sentados en comparación con las personas sanas (Juanola et al., 2021).

La asociación entre EHGNA y el tabaquismo es controversial, sin embargo, diversos estudios han demostrado que el fumar tabaco incrementa la gravedad histológica de EHGNA. En un estudio transversal de pacientes con EHGNA, tanto fumadores como no fumadores, se evidenció que la proporción de pacientes fumadores con fibrosis hepática avanzada era significativamente más alta comparada con la proporción de pacientes no fumadores (Pouwels et al., 2022).

Factores demográficos

A medida que incrementa la edad, también incrementa la prevalencia de EHGNA y su progresión a fibrosis hepática. Además, se han observado más individuos de avanzada edad con estadios severos de fibrosis, de hecho, estos índices de prevalencia podrían deberse a la frecuencia de alteraciones metabólicas en esta etapa de la vida (Younossi, 2019).

Por otro lado, está en discusión la influencia del sexo en la prevalencia y evolución de la EHGNA. Algunos estudios disponibles han mostrado la preponderancia de la enfermedad en el sexo masculino. Briseño et al. (2014) concluyeron que la presencia de la enfermedad en el sexo masculino tuvo una mayor prevalencia -59.86 %- de algún grado de esteatosis, en comparación con el sexo femenino -23.61 %- . Además, el consenso mexicano sobre la enfermedad de hígado graso no alcohólico afirma que la enfermedad se ha observado con mayor frecuencia en hombres, en personas mayores de 50 años y en población de origen mexicano (Bernal-Reyes et al., 2019).

Microbioma intestinal

El papel de la microbiota intestinal en la patología de la EHGNA es uno de los mecanismos más recientemente investigados. Los individuos adultos poseen una microbiota intestinal abundante y compleja, con aproximadamente 10 a 100 billones de microorganismos. Durante la vida adulta, la microbiota intestinal puede ser influenciada por una combinación de factores como la alimentación, estilo de vida, sistema inmunológico, ubicación geográfica y el uso de fármacos (Tumani et al., 2021).

La microbiota intestinal es susceptible a alteraciones ambientales y fisiopatológicas. Estudios recientes han informado que la microbiota intestinal está involucrada en el metabolismo hepático de los carbohidratos y lípidos, asimismo influye en el equilibrio entre los factores proinflamatorios y antiinflamatorios en el hígado, lo que afecta de forma directa a la EHGNA y a su progresión (Juanola et al., 2021).

La microbiota intestinal humana se ha asociado a lesión directa e indirecta de las células hepáticas mediante varios mecanismos que producen lipotoxicidad, daño oxidativo y fibrosis secundaria, por ejemplo, los cambios de la microbiota normal debido a un sobrecrecimiento bacteriano o alteración en la composición de la microbiota intestinal, aumento de la permeabilidad intestinal, mayor producción de endotoxinas y generación de metabolitos tóxicos que reducen la oxidación de ácidos grasos, y conduce a la esteatosis hepática (Prieto Ortíz et al., 2022).

Referencias bibliográficas

- Aguilera-Méndez, A. (2019). Nonalcoholic hepatic steatosis: a silent disease. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 56(6), 544-549.
- American Diabetes Association. (2019). Standards of medical care in diabetes-2019 abridged for primary care providers. *Clin. Diabetes*, 37(1), 11-34.

- Anderson, E.L., Howe, L. D., Jones, H. E., Higgins, J. P., Lawlor, D. A. (2015). The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, *10*(10), e0140908.
- Ballestri, S., Zona, S., Targher, G., Romagnoli, D., Baldelli, E., Nascimbeni, F. et al. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, *31*(5), 936-944.
- Baker, P. R., y Friedman, J. E. (2018). Mitochondrial role in the neonatal predisposition to developing nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Investigation*, *128*(Duell, 2021), 3692-3703. <https://doi.org/10.1172/JCI120846>
- Bedossa, P., y Tordjman, J. (2021). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in France: Results of the FLAM study. *J. Hepatol.*, *75*(4), 708-713.
- Bernal-Reyes, R., Castro-Narro, G., Malé-Velázquez, R., Carmona-Sánchez, R., González-Huezo, M. S., García-Juárez, I., Chávez-Tapia, N., Aguilar-Salinas, C., Aiza-Haddad, I., Ballesteros-Amozurrutia, M. A., Bosques-Padilla, F., Castillo-Barradas, M., Chávez-Barrera, J. A., Cisneros-Garza, L., Flores-Calderón, J., García-Compeán, D., Gutiérrez-Grobe, Y., Higuera de la Tijera, M. F., Kershenobich-Stalnikowitz, D., ... Velarde- Ruíz Valazco, J. A. (2019). The Mexican consensus on nonalcoholic fatty liver disease. *Revista de Gastroenterología de México*, *84*(1), 69-99. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.11.007>
- Burgos-Santamaría, D., Sánchez-Aldehuelo, R., Figueroa-Tubío, A., y Mateos Muñoz, B. (2020). Enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Medicine*, *13*(Powell, 2021), 173-181. <https://doi.org/10.1016/j.j.med.2020.02.001>
- Briseño-Bass, P., Chávez-Pérez, R., y López-Zendejas, M. (2019). Prevalencia y relación de esteatosis hepática con perfil lipídico y hepático en pacientes de chequeo médico. *Revista de Gastroenterología de México*, *84*(3), 290-295. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.05.007>
- Carlsson, B., Lindén, D., Brolén, G., Liljeblad, M., Bjursell, M., Romeo, S., y Loomba, R. (2020). Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *51*(12), 1305-1320. <https://doi.org/10.1111/apt.15738>
- Chrysavgis, L. et al. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: Clinical challenges of an intriguing link. *World Journal of Gastroenterology*, *28*(3), 310-331. doi:10.3748/wjg.v28.i3.310
- Cusi, K., Isaacs, S., Barb, D., Basu, R., Caprio, S., Garvey, W. T., Kashyap, S., Mechanick, J. I., Mouzaki, M., Nadolsky, K., Rinella, M. E., Vos, M. B., y Younossi, Z. (2022). American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care

- and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocrine Practice*, 28(5), 528-562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>
- Díaz, L. A., Ayares, G., Arnold, J., Idalsoaga, F., Corsi, O., Arrese, M., y Arab, J. P. (2022). Liver Diseases in Latin America: Current Status, Unmet Needs, and Opportunities for Improvement. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 20(3), 261-278. <https://doi.org/10.1007/s11938-022-00382-1>
- Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., Sanyal, A., Neuschwander-Tetri, B., Tiribelli, C., Kleiner, D. E., Brunt, E., Bugianesi, E., Yki-Järvinen, H., Grønbaek, H., Cortez-Pinto, H., Fan, J., Valenti, L., Abdelmalek, M., Romero-Gomez, M., Rinella, M., Arrese, M., Bedossa, P., ... Younossi, Z. (2020). MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1999-2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
- González Ballerga, E., Curia, A., y Cusi, K. (2020). Hígado graso no alcohólico: certezas e incertidumbres de una epidemia silenciosa. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, 50(3). <https://doi.org/10.52787/zojs3069>
- Hernández-Osorio, I. C., y Luján-Ramos, M. A. (2021). Aspectos relevantes de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Hepatología*, 310-324. <https://doi.org/10.52784/27112330.137>
- Jonas, W., y Schürmann, A. (2021). Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. *Molecular Metabolism*, 50(101111), 101111. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101111>
- Juanola, O., Martínez-López, S., Francés, R., y Gómez-Hurtado, I. (2021). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(10), 5227. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105227>
- Lazarus, J. V., Mark, H. E., Villota-Rivas, M., Palayew, A., Carrieri, P., Colombo, M., Ekstedt, M., Esmat, G., George, J., Marchesini, G., Novak, K., Ocama, P., Ratziu, V., Razavi, H., Romero-Gómez, M., Silva, M., Spearman, C. W., Tacke, F., Tsochatzis, E. A., ... Sinkala, E. (2022). The global NAFLD policy review and preparedness index: Are countries ready to address this silent public health challenge? *Journal of Hepatology*, 76(Powell, 2021), 771-780. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.025>
- Martínez, L. A., Larrieta, E., Calva, J. J., Kershenobich, D., y Torre, A. (2017). The expression of PNPLA3 polymorphism could be the key for severe liver disease in NAFLD in hispanic population. *Annals of Hepatology*, 16(6), 909-915. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5282>
- OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. (n.d.). [https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles#:~:text=Las%20enfermedades%20no%20transmisibles%20\(ENT,muertes%20por%20ENT%20cada%20a%C3%B1o](https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles#:~:text=Las%20enfermedades%20no%20transmisibles%20(ENT,muertes%20por%20ENT%20cada%20a%C3%B1o)

- Panorama epidemiológico de las enfermedades no transmisibles, cierre 2021. (s.f.), https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/745354/PanoEpi_ENT_Cierre2021.pdf
- Pouwels, S., Sakran, N., Graham, Y., Leal, A., Pintar, T., Yang, W., Kassir, R., Singhal, R., Mahawar, K., y Ramnarain, D. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management, and effects of weight loss. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
- Prieto Ortíz, J. E., Sánchez Luque, C. B., y Ortega Quiróz, R. J. (2022). Hígado graso (parte 1): aspectos generales, epidemiología, fisiopatología e historia natural. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 37(Powell, 2021), 420-433. <https://doi.org/10.22516/25007440.952>
- Ratziu, V. et al. (2015). Current efforts and trends in the treatment of NASH. *Journal of Hepatology*, 62(1 Suppl. 2015), S65-75. doi:10.1016/j.jhep.2015.02.041
- Romeo, S., Kozlitina, J., Xing, C., Pertsemlidis, A., Cox, D., Pennacchio, L. A., Boerwinkle, E., Cohen, J. C., Hobbs, H. H., Reynolds, D. W., conceived, D., y Genet Author manuscript, N. (2008). Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease HHS Public Access Author manuscript. *Nat. Genet.*, 40(12), 1461-1465. <https://doi.org/10.1038/ng.257>
- Singh, S. P., Duseja, A., Mahtab, M. al, Anirvan, P., Acharya, S. K., Akbar, S. M. F., Butt, A. S., Dassanayake, A., De, A., Dhakal, G. P., Hamid, S., Madan, K., Panigrahi, M. K., Rao, P. N., Saigal, S., Satapathy, S. K., Shalimar, Shrestha, A., Shukla, A., ... Wijewantha, H. (2023). INASL-SAASL Consensus Statements on NAFLD Name Change to MAFLD. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.12.011>
- Sodum, N., Kumar, G., Bojja, S. L., Kumar, N., y Rao, C. M. (2021). Epigenetics in NAFLD/NASH: Targets and therapy. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society*, 167(105484), 105484. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105484>
- Stierman, B., Ogden, C. L., Yanovski, J. A., Martin, C. B., Sarafrazi, N., y Hales, C. M. (2021). Changes in adiposity among children and adolescents in the United States, 1999-2006 to 2011-2018. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 114(Powell, 2021), 1495-1504. <https://doi.org/10.1093/AJCN/NQAB237>
- Tumani, M. F., Tapia, G., Aguirre, C., Obregón, A. M., y Pettinelli, P. (2021). Rol de la microbiota intestinal en el desarrollo del hígado graso no alcohólico. *Revista Médica de Chile*, 149(Powell, 2021), 570-579. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872021000400570>

- Younossi, Z. M., Golabi, P., Paik, J. M., Henry, A., Van Dongen, C., y Henry, L. (2023). The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*, 77(Powell, 2021), 1335-1347. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000004>
- Zhang, X., Heredia, N. I., Balakrishnan, M., y Thrift, A. P. (2021). Prevalence and factors associated with NAFLD detected by vibration controlled transient elastography among US adults: Results from NHANES 2017-2018. *PLoS One*, 16(6 June). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252164>

Capítulo 2

Historia natural y patogénesis de la enfermedad de hígado graso no alcohólico

Oscar Xavier Hernández Rodríguez¹

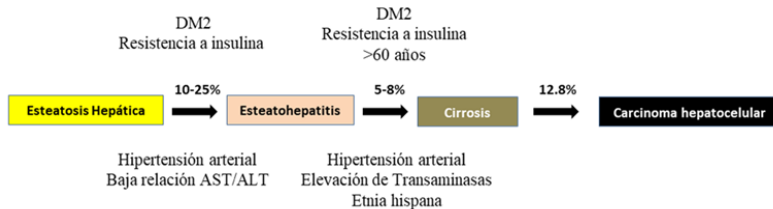
Anehely Loya Hernández²

Introducción

La enfermedad de hígado graso no alcohólico -EHGNA- es un término que abarca un espectro de condiciones que representan diferentes etapas de progresión de una misma enfermedad. Dentro de este término se incluye: esteatosis hepática -EH-, esteatohepatitis -EHS-, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (White et al., 2012) y su evolución dependerá de la presencia de factores asociados (Schuppan et al., 2018) (Figura 1).

Figura 1

Espectro de la enfermedad de hígado graso no alcohólico -EHGNA-



Fuente: elaboración propia.

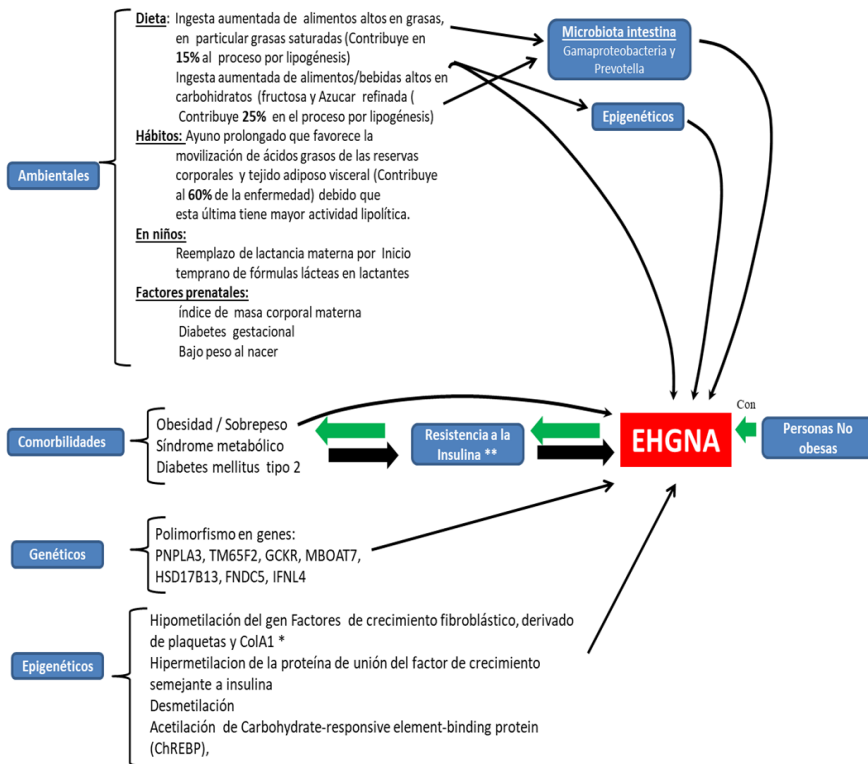
Diversos factores de riesgo están asociados con el desarrollo de EHGNA (Figura 2) y su prevalencia aumenta conforme cambian los hábitos de la vida moderna, afectando tanto a personas con y sin obesidad, a adultos y niños.

¹Especialista en Anatomía Patológica. Subespecialidad en Patología Oncológica. Profesor de Horario Libre en Facultad de Medicina de Tampico, “Dr. Alberto Romo Caballero” Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto: xhernandez@uat.edu.mx

² Médico Especialista en Medicina Familiar. Servicio de Atención Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social. Tampico, Tamaulipas, México. Contacto: anehely.pz92@gmail.com

Figura 2

Factores de riesgo asociados con esteatosis hepática no alcohólica



Fuente: elaboración propia.

En edades pediátricas, la EH representa la enfermedad hepática crónica más frecuente y está ligada con incremento de prevalencia de obesidad infantil (Jernej y Rok, 2021). Hoy en día, se sugiere evitar el uso del término EHGNA por ser inapropiado aplicarlo en pacientes pediátricos. En su lugar, *disfunción metabólica complicada asociada a enfermedad de hígado graso* es el término apropiado para representar la patogenia de esta enfermedad en cualquier grupo de edad (Eslam et al., 2020).

Debido al incremento acelerado de la prevalencia, es necesario comprender el mecanismo de la génesis de la EHGNA, así como los factores asociados y sus complicaciones, con la finalidad de intervenir en algún punto de su evolución con medidas generales para su prevención o para evitar las complicaciones asociadas a esta enfermedad a falta de tratamiento médico establecido (véase apartado de “Historia natural de la enfermedad”).

Factores asociados con la fisiopatogenia de la EHGNA

Anteriormente se describía la fisiopatogenia de la EHGNA en términos de “2 hits” o dos golpes haciendo referencia al depósito de lípidos en el hígado y el consecuente desarrollo de inflamación que caracteriza a la esteatohepatitis (Dowman et al., 2010). Sin embargo, para tener una mejor comprensión de la génesis de la enfermedad, se recomienda abordar la EHGNA bajo la teoría de “múltiples hits” que incluye múltiples factores asociados: I) acumulación de lípidos y resistencia a la insulina, II) vías de Inflamación, III) eje hígado-intestino, IV) factor dieta: fructosa y azúcar, V) factor genético (Fang et al., 2018).

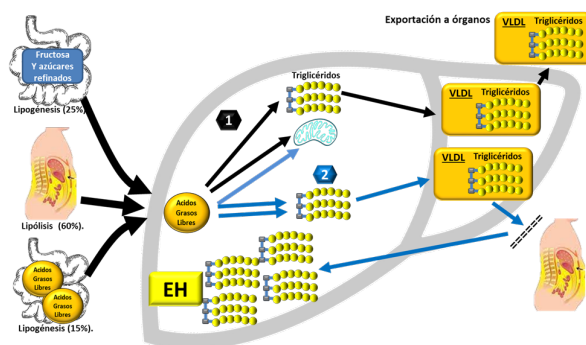
Acumulación de lípidos y resistencia a la insulina

Existen tres fuentes de lípidos de las que se abastece el hígado para sus diversas funciones:

- 1) Proceso de lipólisis del tejido adiposo periférico durante los procesos de ayuno. Los ácidos grasos provenientes de este proceso representan un 60% de lípidos que ingresa al hígado.
- 2) Lípidos provenientes de la comida alta en grasas que representan un 15% del influjo al hígado.
- 3) Lípidos provenientes de la conversión de azúcares refinados y fructosa contenidos en los alimentos.

Figura 3

Mecanismo de desarrollo de la esteatosis hepática -EH-



Fuente: elaboración propia.

En condiciones normales, los ácidos grasos libres -AGL- de estas 3 fuentes se destinan al hígado para ser utilizados en la producción de triglicéridos -TG-, o bien para el proceso de la beta oxidación (Figura 3. Vía 1). Los cambios en los hábitos

alimenticios de la vida moderna condicionan un influjo excesivo de AGL con la ingesta excesiva de alimentos altos en grasas saturadas al igual que el consumo elevado de bebidas con exceso de azúcares y fructosa.

Al mantener constante el influjo al hígado de AGL, el tejido adiposo satura su capacidad de almacenar TG, generando así obesidad, por lo que el hígado comienza a almacenarlos de manera ectópica, iniciando así la EH (Figura 3. Vía 2). La acumulación de TG en los hepatocitos no es hepatotóxica, razón por la cual los pacientes con EH en fases iniciales son asintomáticos o con ligero aumento de enzimas hepáticas (Gao y Fan, 2013); sin embargo, el influjo continuo de AGL empeora la EH ya establecida al saturar la vía de la beta-oxidación, provocando desregulación mitocondrial (Fromenty, 2004).

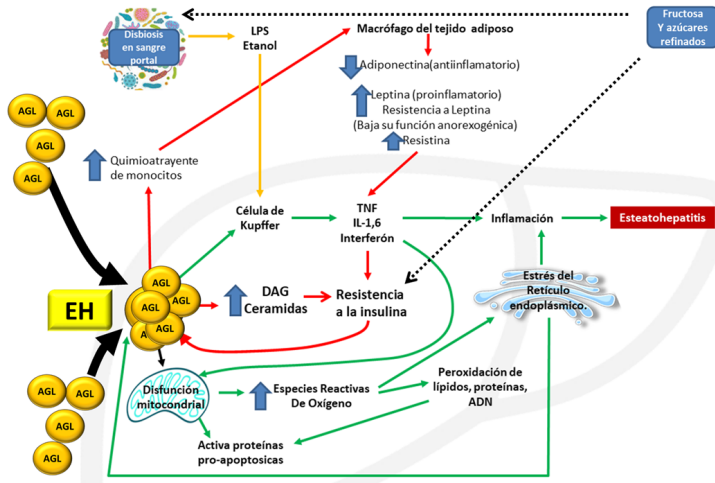
Al igual que el tejido adiposo periférico de la obesidad que ocasiona un estado inflamatorio sistémico crónico, la acumulación de AGL dentro de los hepatocitos tiene diferentes efectos: por un lado, permite la activación de la vía de señalización NF kB en los macrófagos hepáticos -células de Kupffer- con actividad proinflamatoria. Por otro lado, los ácidos grasos excesivos en los hepatocitos generan segundos mensajeros lipídicos como diacilglicerol y ceramidas, productos que interfieren con el receptor de insulina, provocando así una resistencia a la insulina (Machado et al., 2012). El estado hiperinsulinémico resultante contribuye aún más al proceso de lipogénesis en el hígado, perpetuando el cambio graso en el órgano (Asaoka et al., 2013).

En la obesidad, la producción de citocinas por parte del tejido adiposo periférico se incrementa conforme lo hacen las reservas adiposas; estas contribuyen al proceso de EHGNA con la producción de citocinas propias del tejido, particularmente leptina y resistina que favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina (Figura 4, flechas rojas). El incremento de la leptina ocasiona una resistencia a la misma y una disminución de su efecto anorexogénico (C et al., 2011; Mantzoros, 1999). Por otro lado, la obesidad condiciona otros padecimientos como síndrome metabólico que también están asociados con el desarrollo, evolución y progresión de la EHGNA.

Existe un grupo de personas que no cumple requisitos para diagnóstico de sobrepeso/obesidad -no obesas- que pueden padecer EH; sin embargo, estos pacientes tienen un riesgo más elevado de desarrollar obesidad, resistencia a la insulina, DM2 y síndrome metabólico comparado con personas con obesidad sin otras comorbilidades -metabólicamente sanos- por razones aún desconocidas (Chrysavgis et al., 2020). La patogenia de este grupo de personas se ha atribuido a la grasa visceral central (Lei et al., 2022).

Figura 4

Esteatosis hepática con influjo continuo de ácidos grasos genera lipotoxicidad y esteatohepatitis



Fuente: elaboración propia.

Vías de inflamación

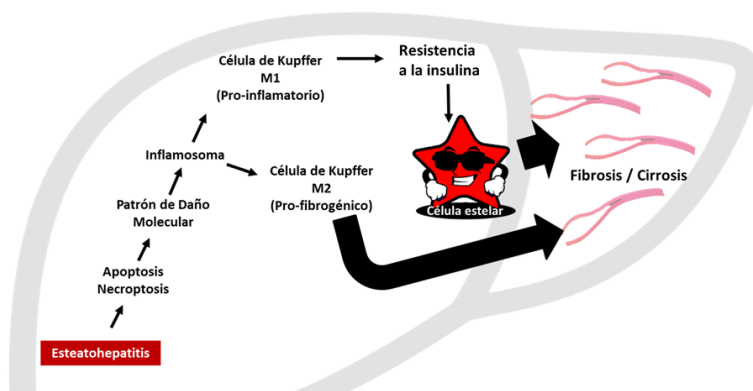
El simple acúmulo de lípidos en el tejido adiposo e hígado activa macrófagos de ambos tejidos que desempeñan un papel proinflamatorio con la producción de *factor de necrosis tumoral* (TNF), interleucinas 1 y 6, e interferón gamma, productos de la vía de señalización NF- κ B, ocasionando además disfunción mitocondrial representada por incremento en su capacidad oxidativa de los ácidos grasos generando *especies reactivas de oxígeno* con peroxidación de lípidos, proteínas, ADN y estrés al retículo endoplásmico subsecuente (Hotamisligil, 2006). Por ello, la lesión de este organelo favorece la esteatohepatitis debido a la gran actividad metabólica de lípidos, carbohidratos, producción de proteínas, entre otras funciones (Ashraf y Sheikh, 2015).

El estrés continuo al retículo endoplásmico es resultado de la exposición constante de especies reactivas de oxígeno producidas por la disfunción mitocondrial ya descrita, reduciendo con esto la lipólisis y favoreciendo la acumulación de lípidos hepáticos que contribuyen además al proceso inflamatorio ya instaurado (Figura 4, flechas verdes) (Mota et al., 2016; Flessa et al., 2021). El daño celular continuo, muerte celular por apoptosis y necroptosis, ocasiona la liberación de proteínas conocidas como *proteínas de patrón de daño molecular*, estimulando más a las células de Kupffer (tipo 1) con actividad proinflamatoria y a otro subtipo de macrófagos (tipo 2) con actividad fibrogénica lo que conlleva a un estado de fibrosis hepática progresiva (Linkermann y Green, 2012).

Por otro lado, la hiperinsulinemia resultante de la resistencia de la insulina contribuye a la fibrosis hepática estimulando a las células estelares hepatocíticas (células de Ito), cuya función normal es de almacenar vitamina A, pero ante una lesión hepática, se diferencia en miofibroblasto, cuya función es la de producir fibras de colágeno como medida de reparación tisular, desarrollando así fibrosis y más adelante cirrosis hepática (Figura 5) (Svegliati-Baroni et al., 1999). El constante daño celular y la estimulación regenerativa hepática consecuente activan las células madre progenitoras hepáticas que desarrollan carcinoma hepatocelular; sin embargo, algunos pacientes pueden desarrollar carcinoma hepatocelular sin pasar por la fase de cirrosis (Yasui et al., 2012).

Figura 5

Progresión de esteatohepatitis a fibrosis-cirrosis



Fuente: elaboración propia.

Eje hígado-intestino

En años recientes la alteración del microbiota intestinal ha cobrado relevancia como agente etiológico en el desarrollo de diversas enfermedades. En la EHGNA, esta desregulación conocida como disbiosis está asociada con los hábitos alimenticios, particularmente una dieta alta en grasas y en carbohidratos, en especial de fructosa. La disbiosis, así como una disrupción de la barrera intestinal, provoca la translocación bacteriana hacia la sangre portal, contribuyendo así al efecto proinflamatorio con la activación de células de Kupffer en el hígado mediante sus productos bacterianos de lipopolisacáridos -LPS- y producción de etanol. Esto último ocasiona también daño directo al hígado, semejante al daño por alcoholismo crónico (Figura 4, flechas amarillas) (Fang et al., 2018; Thomson y Knolle, 2010).

Factor dieta: azúcares y fructosa

Las dietas modernas de comida rápida han propiciado una ingesta excesiva de alimentos ricos en carbohidratos, especialmente de azúcares refinadas y de bebidas endulzadas con exceso de jarabe de maíz de alta fructosa, y también han incrementado la prevalencia de EHGNA. La fructosa en cantidades excesivas en la dieta estimula enzimas lipogénicas, convirtiéndolas en triglicéridos en el hígado y favoreciendo su almacenaje en el órgano, es decir, la fructosa es inductora y sustrato para la lipogénesis en el hígado, lo que puede explicar la EHGNA en pacientes no obesos (Roeb y Weiskirchen, 2021). Así mismo, la fructosa en exceso propicia el crecimiento bacteriano intestinal generando un desequilibrio entre el microbiota intestinal -disbiosis-. Otra forma de contribuir en la patogenia es provocar una resistencia a la leptina disminuyendo así su acción anorexogénica (Figura 4. Flechas punteadas) (Shapiro, 2008; 2011).

Factor genético

Representa el factor asociado a EHGNA menos frecuente, pero no menos importante. El grupo de edad más afectado por este factor son niños y adolescentes. Algunas mutaciones descritas que contribuyen al desarrollo de EHGNA tienen relevancia clínica, como sucede con la mutación que con más frecuencia se ha identificado: polimorfismo en PNPLA3. Los pacientes con este polimorfismo se pueden controlar con restricción de fructosa en la dieta, así como con actividad física con buenos resultados, previniendo la progresión de la enfermedad. Otras alteraciones asociadas y menos frecuentes son: alteraciones en proteínas reguladoras de glucoquinasa, en apolipoproteínas III, en TM6SF2 implicada en la síntesis de esteroides, PPARC1A, entre otras (McGeoch, 2018).

Historia natural de la EHGNA

Periodo prepatogénico

La EHGNA abarca un espectro histológico que inicia con un desequilibrio entre el huésped -ser humano y específicamente en el hígado-, y diversos agentes implicados, entre ellos la microbiota, algunos factores genéticos, ciertos péptidos y hormonas que junto con el medio ambiente, compuesto por el alto consumo de carbohidratos y grasas saturadas, el sedentarismo y la interrupción del ciclo de sueño-vigilia, promueven la adiposidad, el síndrome metabólico y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (Prieto-Ortiz et al., 2022).

La promoción de la salud, como parte de la prevención primaria, juega un papel importante. Es fundamental que los pacientes reciban la educación necesaria para lograr un estilo de vida saludable con una dieta equilibrada, actividad física

adecuada, realización de las detecciones oportunas para cada grupo etario y la aplicación de las inmunizaciones correspondientes (Chopra y Lai, 2023). Dentro de la protección específica para la esteatosis hepática no alcohólica, evitar el consumo de alcohol, tener una dieta baja en carbohidratos y grasas saturadas y la realización de actividad física disminuirá el acúmulo excesivo de lípidos (Ekstedt et al., 2009; Juanola, 2021). Es importante vacunarse respecto del virus de la hepatitis A y la hepatitis B, sobre todo los pacientes sin evidencia serológica de inmunidad (Murthy et al., 2023).

Periodo patogénico

Con los primeros cambios tisulares, el inicio de esta enfermedad es asintomático, por lo que la sospecha diagnóstica es necesaria para iniciar con la prevención secundaria. La regresión de la esteatosis hepática no alcohólica depende de un diagnóstico y tratamiento oportuno, sin embargo, algunas personas pudieran llegar a presentar mejoría espontánea (Matteoni et al., 1999). Durante este periodo, el control de las enfermedades que favorecen a la progresión como la diabetes *mellitus*, la hipertensión arterial y la hiperlipidemia junto con la pérdida de peso y el evitar el consumo de alcohol, logrará limitar el daño y evolución de la enfermedad (Chopra y Lai, 2023).

Conclusiones

Entre el 10% y el 25% de los pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico desarrollan esteatohepatitis y entre el 5% y el 8% de ellos desarrollarán cirrosis hepática en 5 años (Milić, 2014) (Tabla 1).

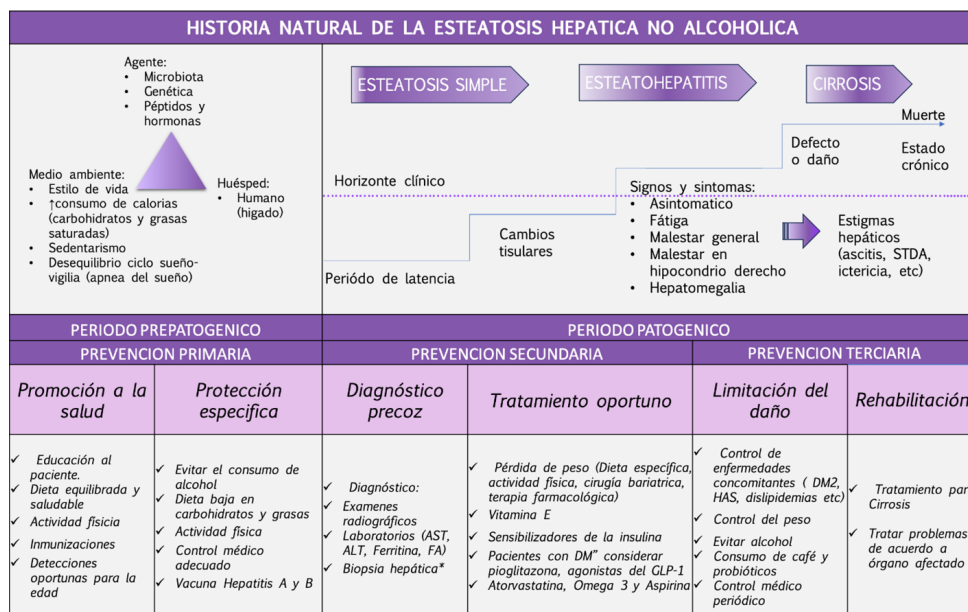
A medida que progresa la enfermedad del hígado graso no alcohólico -EHGNA-, se avanza hacia etapas más avanzadas que pueden incluir complicaciones graves como la cirrosis hepática y, en última instancia, el cáncer hepatocelular. En las etapas avanzadas de la EHGNA, el hígado experimenta cambios estructurales y funcionales significativos, lo que conduce a la formación de tejido cicatricial -fibrosis- y, eventualmente, a la cirrosis hepática. La cirrosis hepática es una condición crónica en la que el tejido cicatricial reemplaza al tejido hepático sano, lo que altera gravemente la función del hígado y aumenta el riesgo de complicaciones graves, como hemorragias varicosas, ascitis y encefalopatía hepática.

En este último estadio de la historia natural de la EHGNA, la prevención terciaria se centra en el tratamiento de los problemas relacionados con la cirrosis hepática y las complicaciones específicas del órgano blanco. Sin embargo, no existe una posibilidad significativa de regresión de la enfermedad hepática.

El enfoque principal se centra en la gestión de los síntomas, la prevención de nuevas complicaciones y la mejora de la calidad de vida del paciente. Además, el riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular aumenta significativamente en los pacientes con cirrosis hepática, lo que subraya la importancia de una detección y manejo oportunos para prevenir esta complicación grave y potencialmente mortal (Tendrel, 2022).

Tabla 1

Historia natural de la esteatosis hepática no alcohólica



Fuente: elaboración propia.

Referencias

- Asaoka, Y., Terai, S., Sakaida, I., y Nishina, H. (2013). The expanding role of fish models in understanding non-alcoholic fatty liver disease. *Disease Models and Mechanisms*, 6(4), 905-914. <https://doi.org/10.1242/dmm.011981>
- Ashraf, N. U., y Sheikh, T. A. (2015). Endoplasmic reticulum stress and Oxidative stress in the pathogenesis of Non-alcoholic fatty liver disease. *Free Radical Research*, 49(12), 1405-1418. <https://doi.org/10.3109/10715762.2015.1078461>
- Brecelj, J. y Orel, R. (2021) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Medicina*, 57.

- Buechler, C., Wanninger, J., y Neumeier, M. (2011). Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 17(23), 2801-2811. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i23.2801>
- Chopra, S., y Lai, M. (2023). Management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *UpToDate*. https://uptodate.udemproxy.elogim.com/contents/management-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?search=hepatic%20steatosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H5
- Chrysavgis, L., Ztriva, E., Protopapas, A., Tziomalos, K., y Cholongitas, E. (2020). Nonalcoholic fatty liver disease in lean subjects: Prognosis, outcomes, and management. *World Journal of Gastroenterology*, 26(42), 6514-6528. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i42.6514>
- Dowman, J. K., Tomlinson, J. W., Newsome, P. N. (2010). Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 103., 71-83.
- Ekstedt, M., Franzén, L. E., Holmqvist, M. et al. (2009). El consumo de alcohol se asocia con la progresión de la fibrosis hepática en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Scand J. Gastroenterol.* 44. 366.
- Eslam, M., Sanyal, A. J., y George, J. (2020). International Consensus Panel. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*, 158. 1999-2014.
- Fang, Y., Chen, H., Wang, C. H., y Liang, L. (2018) Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model”. *World J. Gastroenterol*, 24(27), 2974-2983
- Flessa, C. M., Kyrou, I., Nasiri-Ansari, N., Kaltsas, G., Papavassiliou, A. G., Kassi, E., y Randeva, H. S. (2021). Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy in the Pathogenesis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Evidence and Perspectives. *Current Obesity Reports*, 10(2), 134-161. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00431-3>
- Fromenty, B., Robin, M. A., Igoudjil, A., Mansouri, A., y Pessayre, D. (2004). The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes and Metabolism*, 30(2), 121-138. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(07\)70098-8](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70098-8)
- Gao, X., y Fan, J. G. (2013). Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease and related metabolic disorders: consensus statement from the Study Group of Liver and Metabolism. *Chinese Society of Endocrinology. J. Diabetes*, 5. 406-415
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860-867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
- Juanola, O., Martínez-López, S., Francés, R., y Gómez-Hurtado, I. (2021). Non-alcoholic Fatty Liver Disease Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health* (18), 1-24.

- Lei, L., Changfa, W., Jiangan, W., Zhiheng, C., Ting, Y., Xiaoling, Z., Yuling, D., y Yaqin, W. (2022). Association between non-alcoholic fatty liver disease and metabolically healthy deterioration across different body shape phenotypes at baseline and change patterns. *Scientific Reports*, 12(1), 14786. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18988-x>
- Linkermann, A., y Green, D. (2014). Necroptosis. *N. Engl. J. Med.*, 370(5), 455-465.
- Machado, M. V., Ferreira, D. M., Castro, R. E., Silvestre, A. R., Evangelista, T., Coutinho, J., Carepa, F., Costa, A., Rodrigues, C. M., y Cortez-Pinto, H. (2012). Liver and muscle in morbid obesity: the interplay of fatty liver and insulin resistance. *PLoS One*, 7(2), e31738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031738>
- Mantzoros C. S. (1999). The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Annals of Internal Medicine*, 130(8), 671-680. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-8-199904200-00014>
- Matteoni, C. A., Younossi, Z. M., Gramlich, T., Boparai, N., Liu, Y. C., y McCullough, A. J. (1999). Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, 116(6), 1413-9. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70506-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70506-8)
- McGeoch, L. J., Patel, P. R., y Mann, J. P. (2008). PNPLA3: A Determinant of Response to Low Fructose Diet in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 154, 1207-1208.
- Milić, S., Lulić, D., y Štimac, D. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic, and clinical presentations. *WJG*. (20), 9330-9337.
- Mota, M., Banini, B. A., Cazanave, S. C., Sanyal, A. J. (2016). Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 65(8), 1049-61.
- Murthy, N., Wodi, A. P., McNally, V. et al. (2023). Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización Calendario de vacunación recomendado para adultos de 19 años o más - Estados Unidos, 2023. *MMWR Morb Mortal WklyRe*. 72, 141.
- Prieto-Ortiz, J. E., Sánchez-Luque, C. B., y Ortega-Quiroz, R. (2022) Hígado graso (parte 1): aspectos generales, epidemiología, fisiopatología e historia natural. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 420-433. <https://doi.org/10.22516/25007440.95>
- Roeb, E., y Weiskirchen, R. (2021). Fructose and Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Front. Pharmacol*, 12, 47.
- Shapiro, A., Mu, W., Roncal, C., Cheng, K. Y., Johnson, R. J., y Scarpace, P. J. (2008). Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 295.
- Shapiro, A., Tümer, N., Gao, Y., Cheng, K. Y., y Scarpace, P. J. (2011). Prevention and reversal of diet-induced leptin resistance with a sugar-free diet despite high fat content. *Br. J. Nutr.*, 106, 390-397.

- Schuppan, D., Surabattula, R., y Wang, X. Y. (2018). Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. *J. Hepatol.*, 68, 238-250.
- Svegliati-Baroni, G., Ridolfi, F., Di Sario, A., Casini, A., Marucci, L., Gaggiotti, G., Orlandoni, P., Macarri, G., Perego, L., Benedetti, A., y Folli, F. (1999). Insulin and insulin-like growth factor-1 stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells: differential effects on signal transduction pathways. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 29(6), 1743-1751. <https://doi.org/10.1002/hep.510290632>
- Szabo, G., y Csak, T. (2012). Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol.*, 57, 642-654.
- Tendrel, D. (2022). Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. UpToDate. *QJM: An International Journal of Medicine*, 103(2), 71-83. https://uptodate.udemproxy.elogim.com/contents/pathogenesis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease?search=natural%20history%20of%20hepatic%20steatosis&topicRef=3625&source=see_
- Thomson, A. W., y Knolle, P. A. (2010). Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat. Rev. Immunol.*, 10, 753-766.
- White, D. L., Kanwal, F., y El-Serag, H. B. (2012) Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 10, 1342-1359.e2
- Yasui, K., Hashimoto, E., Tokushige, K., Koike, K., Shima, T., Kanbara, Y., Saibara, T., Uto, H., Takami, S., Kawanaka, M., Komorizono, Y., Okanoue, T., y Japan NASH Study Group (2012). Clinical and pathological progression of non-alcoholic steatohepatitis to hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, 42(8), 767-773. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2012.00986.x>

Capítulo 3

Diagnóstico de hígado graso no alcohólico

Raúl de León Escobedo¹

Erick Eduardo Hernández Molina²

Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico -EHGNA- ha emergido como un desafío creciente en el espectro de enfermedades hepáticas, afectando a una proporción sustancial de la población mundial. Este trastorno metabólico, caracterizado por la acumulación de grasa en el hígado en ausencia de un consumo significativo de alcohol, ha ganado atención clínica debido a su asociación con graves complicaciones, como la esteatohepatitis no alcohólica, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. El diagnóstico temprano de la EHGNA se ha convertido en un imperativo médico y de salud pública. La detección y evaluación precisas en las etapas iniciales de la enfermedad permiten la implementación de estrategias de manejo y cambios en el estilo de vida que pueden retrasar o prevenir la progresión hacia etapas avanzadas de la enfermedad hepática. Sin embargo, a pesar de su relevancia clínica, la EHGNA sigue siendo una entidad subdiagnosticada, especialmente en unidades de atención de primer nivel.

El reto del diagnóstico temprano de EHGNA radica en su naturaleza asintomática en las etapas iniciales y la falta de sensibilidad de las pruebas de laboratorio convencionales para detectar la acumulación de grasa en el hígado. A menudo, los pacientes pueden presentar signos sutiles o no específicos, lo que dificulta su detección en una etapa en la que las intervenciones pueden tener un impacto positivo significativo. Además, la complejidad de la patogénesis de la EHGNA y su relación con factores metabólicos y genéticos hacen que su diagnóstico sea un desafío aún mayor. A pesar de su prevalencia y la creciente conciencia de la enfermedad, las unidades de atención de primer nivel a menudo carecen de protocolos y herramientas adecuadas para la detección temprana de EHGNA, lo que resulta en una oportunidad perdida para intervenir en etapas más manejables de la enfermedad. En este capítulo se explora la importancia del diagnóstico

¹ Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor de Tiempo Completo. Director de la Facultad de Medicina “Dr. Alberto Romo Caballero” Universidad Autónoma de Tamaulipas.

Contacto: raul.deleon@docentes.uat.edu.mx

² Médico Cirujano en la Facultad de Medicina “Dr. Alberto Romo Caballero” Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto: a2173310001@alumnos.uat.edu.mx

temprano de EHGNA, las barreras que impiden su reconocimiento en unidades de primer nivel y la necesidad de implementar estrategias efectivas de detección y diagnóstico en todas las etapas de atención médica.

Desarrollo

El abordaje diagnóstico de la EHGNA requiere de los siguientes elementos (Chalasaní, 2018):

- Detección y comprobación de la existencia de acumulación de grasa en el hígado a través de imágenes o procedimientos de biopsia.
- Verificación de la ausencia de un consumo sustancial de alcohol.
- Eliminar la posibilidad de otras razones subyacentes para la acumulación de grasa en el hígado.
- Confirmación de la falta de enfermedades hepáticas crónicas simultáneas.

Como un denominador común de los elementos, es necesario excluir otras causas de hígado graso, y la evidencia de esteatosis hepática; los elementos diagnósticos para la EHGNA se clasifican en métodos invasivos y no invasivos.

Métodos no invasivos

Hallazgos de laboratorio

Las pruebas de laboratorio, entre ellas los niveles séricos de aminotransferasa y ferritina, en la mayoría de los casos se encuentran anormales en EHGNA. Sin embargo, estas anomalías no son necesarias ni suficientes para hacer un diagnóstico definitivo de la enfermedad, ya que las pruebas de laboratorio se pueden encontrar normales en pacientes con EHGNA y pueden ser anormales en pacientes con muchas otras afecciones existentes.

- Por lo general, se observa un incremento en las transaminasas que suele superar las 400 unidades por litro, presentando una relación donde la alanina aminotransferasa -ALT- es mayor que la aspartato aminotransferasa -AST-. Sin embargo, en etapas avanzadas de fibrosis o cirrosis, esta relación puede revertirse, con valores donde la AST puede superar a la ALT.
- La ferritina en suero se encuentra elevada en alrededor del 60% de los casos, aunque raramente alcanza valores por encima de 1 000 microgramos por litro.
- Se registra un aumento en la fosfatasa alcalina en cerca del 30% de los pacientes (Lin, 2020).

Sin embargo, se requieren pruebas de laboratorio para evaluar otras condiciones en el diagnóstico diferencial de la esteatosis hepática. Los pacientes con EHGNA pueden tener elevaciones leves o moderadas de la AST y ALT (Kozumi, 2021), aunque los niveles normales de aminotransferasa no excluyen la EHGNA.

No se ha podido determinar de manera correcta la prevalencia de transaminasas anormales en pacientes con EHGNA, ya que la mayor cantidad de pacientes que se detecta con EHGNA son diagnosticadas por un valor anormal en las transaminasas. Cuando están elevadas, la AST y la ALT suelen ser de dos a cinco veces el límite superior de lo normal, con una proporción de AST a ALT de menos de uno -a diferencia de la enfermedad del hígado graso alcohólico, que generalmente tiene una proporción superior a dos- (Scapaticci, 2021). El grado de elevación de la aminotransferasa no predice el grado de inflamación o fibrosis hepática, y una alanina aminotransferasa normal no excluye una lesión histológica clínicamente importante (Pafili, 2021)

La fosfatasa alcalina se puede encontrar elevada de dos a tres veces más de su valor máximo normal. Los niveles de albúmina y bilirrubina se suelen mantener en parámetros normales, pero pueden ser anormales en pacientes que han desarrollado cirrosis. Otras anomalías de laboratorio que pueden observarse en pacientes que han desarrollado cirrosis incluyen un tiempo de protrombina prolongado, trombocitopenia y neutropenia.

Los pacientes con EHGNA pueden tener una concentración de ferritina sérica elevada o una saturación de transferrina (Tamaki, 2022). Existe evidencia de que una ferritina sérica superior a 1.5 veces el límite superior normal en pacientes con EHGNA se encuentra asociado con una actividad más alta de EHGNA y con fibrosis hepática avanzada (Kowdley, 2012). En los pacientes con EHGNA también se pueden encontrar autoanticuerpos séricos positivos, entre ellos los anticuerpos antinucleares y anticuerpos contra el músculo liso; aunque la importancia de estos hallazgos no se encuentra clara (Chalasani, 2018).

Se recomienda realizar pruebas para la detección de infección por el virus de la hepatitis C en todos los pacientes con datos de esteatosis hepática y para detectar la hepatitis A y B. La finalidad de la detección de los virus de hepatitis es descartar otras causas y la infección en pacientes con aminotransferasas elevadas, así como determinar la inmunidad para la guía en futuras inmunizaciones. De igual manera, se descartan otras enfermedades hepáticas crónicas como la hepatitis autoinmune y la hemocromatosis.

Imagenología

Varios métodos imagenológicos pueden detectar con sus criterios correspondientes EHGNA, pero no está indicado de manera rutinaria ninguno de los métodos para diferenciar los subtipos histológicos de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica (Virarkar, 2021). La estrategia para individuos que aún no han pasado por procedimientos de imagen consiste en realizar una ecografía. No obstante, la esteatosis hepática también puede ser identificada a través de técnicas como la tomografía computarizada -TC- y la resonancia magnética nuclear -RMN-.

Un diagnóstico radiográfico es suficiente para diagnosticar EHGNA si se cumplen las siguientes condiciones:

- Imágenes y datos consistentes con infiltración de grasa.
- Descartar otras causas de esteatosis hepática.
- No se observan manifestaciones ni indicios de cirrosis en el paciente.
- El paciente no exhibe una probabilidad significativa de padecer fibrosis en estado avanzado.

En caso de cumplir con las características previas, generalmente los pacientes requerirán la toma de biopsia hepática para hacer un diagnóstico y evaluar el grado de lesión hepática (Sheka, 2020).

Ultrasonido

En la ecografía, los datos que se presentan en la EHGNA son textura hiperecoica o un hígado brillante debido a la infiltración grasa difusa (Leonardo, 1995). Para referirse a la sensibilidad y especificidad del ultrasonido, se toma como referencia un metaanálisis de 49 estudios con 4720 pacientes en donde se encontró que la sensibilidad y la especificidad de la ecografía eran del 85 y el 94 %, respectivamente, tomando como *gold standard* la biopsia hepática (Hernaiz, 2011).

Sin embargo, la sensibilidad parece disminuir en pacientes obesos. Este dato se obtiene del estudio de 187 pacientes con obesidad de clase 2 que se sometieron a cirugía bariátrica, la esteatosis hepática estaba presente histológicamente en el 95 %, pero solo fue posible detectar mediante ecografía en el 49 % (Liu, 2021).

Elastografía transitoria controlada por vibración

La aplicación común de la elastografía transitoria controlada por vibración, destinada a categorizar la rigidez hepática en términos de fibrosis, también está en proceso de desarrollo para la categorización de la acumulación de grasa en el hígado, conocida como esteatosis hepática. No obstante, se requiere información adicional para demostrar la reproducibilidad, validez y la relación con resultados

clínicos de las mediciones obtenidas mediante la elastografía transitoria. En un análisis conjunto de 19 estudios controlados con biopsias que involucraron a más de 2 700 pacientes, se identificó un umbral óptimo para la clasificación de esteatosis. Para el grado de esteatosis mayor que S0, el umbral fue de 248 dB/m (intervalo de confianza del 95 %: 237-261), y para el grado de esteatosis mayor que S1, se determinó en 268 dB/m (intervalo de confianza del 95 %: 257-284) (Karlas, 2016).

CT, MRI y espectroscopía de resonancia magnética

Tanto la tomografía computarizada -CT- como la resonancia magnética -MRI- pueden identificar la acumulación de grasa en el hígado, pero carecen de la suficiente sensibilidad para detectar procesos inflamatorios o fibrosis. La espectroscopía de resonancia magnética -MRS- presenta la ventaja de ser cuantitativa en lugar de cualitativa o semicuantitativa, aunque su disponibilidad es limitada (Hellmann, 2022).

Una de las dificultades en la evaluación de la sensibilidad y especificidad de la TC y la RM para diagnosticar la esteatosis hepática radica en que no todos los pacientes se someten a una confirmación a través de biopsia hepática. En un estudio que utilizó la histología como patrón de referencia, se observó que la tomografía computarizada presentaba una baja sensibilidad para detectar esteatosis hepática, mientras que la resonancia magnética mostraba una baja especificidad (Ding, 2022). Este estudio incluyó a un total de 131 pacientes que se sometieron a evaluación radiológica mediante TC sin contraste, TC con contraste o RM antes de una hepatectomía parcial, mayormente debido a malignidad. Las tasas de sensibilidad para la TC sin contraste, TC con contraste y RM en la detección de esteatosis hepática fueron del 33 %, 50 % y 88 %, respectivamente, mientras que las tasas de especificidad fueron del 100 %, 83 % y 63 %. Además, se notó que la precisión de la TC sin contraste disminuyó con el incremento del índice de masa corporal. Sin embargo, en un estudio con 33 pacientes en riesgo de esteatohepatitis no alcohólica -EHGNA- debido a la diabetes, la resonancia magnética en fases y fuera de fase demostró una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 98 % en la detección de esteatosis hepática (Tamaki, 2022).

A diferencia de la TC y la RM, la MRS permite la cuantificación precisa de la grasa hepática, resultando útil en pacientes con niveles reducidos de acumulación de grasa en el hígado. En un estudio que comparó MRS con biopsia hepática en 12 pacientes, se encontró una correlación estrecha entre las mediciones de lípidos intrahepatocelulares por medio de MRS y las evaluaciones histológicas de la cirrosis ($r = 0,94$). Sin embargo, no todos los escáneres tienen la capacidad de realizar secuencias espectroscópicas y su uso no es rutinario (Zhou, 2019).

Fibroscan

El *fibroscan* es una técnica sencilla, rápida y que evalúa una parte de hígado 100 veces mayor que una biopsia hepática. Inicialmente, con la sonda original M había un número no despreciable de exploraciones fallidas en los pacientes obesos (4-16 % según los estudios), pero la introducción de la sonda ha disminuido este porcentaje (Sanyal, 2023). La capacidad diagnóstica del fibroscan para detectar fibrosis en pacientes con hígado graso ha sido ampliamente evaluada y un reciente metaanálisis demuestra que es una técnica excelente para detectar fibrosis avanzada, con una sensibilidad y una especificidad $\geq 82\%$ con un valor de corte de entre 8-10,4 kPa, y cirrosis con una sensibilidad y una especificidad del $\geq 92\%$, valor de corte 10,3-17,5 kPa, siendo algo menor su capacidad para detectar fibrosis significativa (fibrosis ≥ 2 , escala Metavir), con una sensibilidad y una especificidad del $\geq 75\%$, valor de corte 6,8-7,7 kPa³⁷. Algunas circunstancias pueden sobreestimar la rigidez hepática, como transaminasas elevadas, colestasis, congestión hepática, ingesta reciente o el uso de la sonda XL (European, 2022).

Métodos invasivos

Biopsia

Aunque la biopsia hepática se considera el patrón de referencia para diagnosticar la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), en muchas instancias es posible realizar un diagnóstico provisional basado en la historia clínica del paciente, pruebas de laboratorio y hallazgos de imágenes, siempre que se hayan excluido otras afecciones. No obstante, algunos pacientes pueden continuar con un diagnóstico incierto tras una evaluación no invasiva. En tales situaciones, se recomienda la biopsia hepática. Además, los análisis de imágenes y las pruebas de laboratorio no logran distinguir de manera fiable entre pacientes con hígado graso no alcohólico y aquellos con esteatohepatitis no alcohólica, ni anticipan con precisión la gravedad del trastorno hepático.

La única forma definitiva de confirmar o descartar el diagnóstico de EHGNA y determinar la gravedad de la enfermedad es a través de una biopsia hepática. Estos resultados pueden servir de guía para la atención del paciente e incentivar a realizar ajustes en el estilo de vida. Por ejemplo, pacientes con cirrosis requerirán vigilancia de várices esofágicas y carcinoma hepatocelular, mientras que aquellos con fibrosis en sus etapas iniciales pueden sentir la motivación de perder peso para reducir el riesgo de progresar a cirrosis.

Un método no invasivo que podría resultar valioso para descartar la fibrosis avanzada es la medición de la rigidez hepática mediante elastografía transitoria. No obstante, esta estrategia no se encuentra ampliamente disponible y su aplicación en

EHGNA aún no ha sido tan estudiada. Además, se están explorando otros indicadores indirectos de cirrosis, como la relación entre el aspartato aminotransferasa y el recuento de plaquetas, para identificar a los pacientes con fibrosis.

Con relación a qué pacientes deberían someterse a una biopsia hepática, no existe un consenso definitivo. Se recomienda realizar una biopsia hepática en pacientes con sospecha de EHGNA si el diagnóstico no es concluyente tras realizar pruebas de laboratorio estándar y análisis de imágenes hepáticas. Además, está indicada en casos de evidencia de cirrosis, cuando el paciente desea esclarecer la presencia de inflamación o fibrosis, o si existe un riesgo aumentado de desarrollar fibrosis avanzada o cirrosis (Neuschwander, 2010).

Específicamente, se opta por realizar una biopsia hepática en caso de que el paciente:

- Presente signos periféricos que sugieren enfermedad hepática crónica (indicativo de cirrosis).
- Muestre esplenomegalia (sugere de cirrosis).
- Experimente citopenias (que sugieren cirrosis).
- Posea un nivel de ferritina en suero superior a 1.5 veces el límite superior de lo normal -indicativo de EHGNA y fibrosis avanzada-.
- Sea mayor de 45 años con obesidad o diabetes concomitante -lo que conlleva un mayor riesgo de fibrosis avanzada-.

Hallazgos histológicos

La EHGNA se divide en dos categorías, hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica, consideradas partes de un espectro. El requisito mínimo para el diagnóstico histológico de EHGNA es la presencia de más del 5% de hepatocitos que contienen grasa en una sección de tejido hepático. Además de la acumulación de grasa, los pacientes con EHGNA pueden también presentar depósitos de hierro en el hígado.

La diferenciación entre hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica se basa en los hallazgos histológicos. La categoría de esteatohepatitis no alcohólica se confirma cuando la biopsia hepática muestra cualquiera de los siguientes aspectos:

- Presencia de esteatosis exclusivamente.
- Esteatosis acompañada de inflamación en el área lobulillar o portal, sin presentar hinchazón en los hepatocitos.
- Esteatosis con hinchazón de hepatocitos, pero sin signos de inflamación.

El diagnóstico histológico de esteatohepatitis no alcohólica requiere la presencia de esteatosis hepática junto con degeneración de hepatocitos balonizados e inflamación en el área lobulillar hepática -habitualmente en la zona acinar 3-. Aunque la fibrosis no es un criterio diagnóstico obligatorio, puede estar presente. La presentación de EHGNA puede ser indistinguible histológicamente de la esteatohepatitis alcohólica (Kleiner, 2012). Los hallazgos histológicos adicionales de la esteatohepatitis no alcohólica incluyen:

- Cuerpos apoptóticos de naturaleza acidófila.
- Presencia de una inflamación portal crónica de grado leve -cuando la inflamación es severa o excede la que correspondería a las lesiones acinares, puede indicar una infección concurrente por hepatitis C-.
- Acumulación de colágeno en la región perisinusoidal, pudiendo generar un patrón en la zona 3 similar a una apariencia de “alambre de gallina” -esto se relaciona con los depósitos de colágeno y otras fibras de la matriz extracelular en las sinusoides de la zona 3 y alrededor de los hepatocitos-.
- Presencia de fibrosis en la región portal, pero sin fibrosis en la zona perisinusoidal ni alrededor de las células hepáticas.
- En casos de progresión hacia cirrosis, es común que no se puedan identificar de manera confiable la esteatosis y la inflamación, lo que resulta en un diagnóstico de “cirrosis criptogénica”. La fibrosis portal por sí sola puede representar una variante de esteatohepatitis. En biopsias hepáticas tomadas de niños, la inflamación portal puede ser más marcada que en adultos.

La presencia de esteatohepatitis no alcohólica puede coexistir con otras enfermedades hepáticas, aunque diagnosticar esteatohepatitis en este contexto puede ser complicado. Por ejemplo, pacientes con esteatohepatitis no alcohólica también pueden padecer de hepatopatía alcohólica, sin embargo, no es posible discernir las contribuciones relativas de estos dos procesos a partir de una biopsia hepática. En un análisis de 3 581 biopsias hepáticas de pacientes con diversas enfermedades hepáticas crónicas, se descubrió la coexistencia de esteatohepatitis en un 5.5 % de los pacientes con hepatitis C -algunos de los cuales también consumían alcohol de manera significativa-. Entre pacientes con otras enfermedades hepáticas crónicas de etiología no alcohólica, la prevalencia varió entre el 1.6% -hepatitis autoinmune- y el 7.9% (deficiencia de alfa-1 antitripsina). Ninguno de los pacientes con esteatohepatitis y enfermedad hepática crónica no asociada a hepatitis C tenía un consumo de alcohol importante (Kleiner, 2012).

Conclusiones

En resumen, el capítulo aborda de manera exhaustiva el diagnóstico del hígado graso no alcohólico, presentando enfoques tanto no invasivos como invasivos. Se resalta la importancia de la acumulación de grasa en el hígado, la exclusión de consumo de alcohol y la confirmación de la ausencia de enfermedades hepáticas crónicas. Se exploran pruebas de laboratorio, métodos de imagenología y la biopsia hepática como medios para detectar y diferenciar entre hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. Las limitaciones y ventajas de cada enfoque son discutidas, subrayando la necesidad de un diagnóstico integral que considere aspectos clínicos e histológicos para garantizar detección precisa y manejo efectivo de la enfermedad.

En conclusión, el capítulo enfatiza la necesidad de un abordaje holístico en el diagnóstico de la EHGNA. Además, resalta que, mientras los métodos no invasivos proveen información valiosa, la biopsia hepática sigue siendo crucial para confirmar el diagnóstico y determinar la gravedad de la enfermedad. La detección temprana y precisa permite una atención personalizada y estrategias para mejorar la calidad de vida de los pacientes, especialmente en casos de esteatohepatitis no alcohólica, donde la evaluación histológica es esencial para una gestión efectiva.

Referencias

- Chalasanani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S. A., Brunt, E. M., y Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* (Baltimore, Md.), *67*(1), 328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- Ding, S., Yang, W., Sun, X., Guo, Y., Zhao, G., Yang, J., Zhang, L., y Lv, G. (2022). Computed Tomography-Based Radiomic Analysis for Preoperatively Predicting the Macrovesicular Steatosis Grade in Cadaveric Donor Liver Transplantation. *BioMed Research International*, 2022, 2491023. <https://doi.org/10.1155/2022/2491023>
- European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline Panel, Chair: EASL Governing Board representative, & Panel members: (2021). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *Journal of Hepatology*, *75*(3), 659-689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>
- Hellmann, P. H., Bagger, J. I., Carlander, K. R., Forman, J., Chabanova, E., Svenningsen, J. S., Holst, J. J., Gillum, M. P., Vilsbøll, T., y Knop, F. K. (2022). The effect of curcumin on hepatic fat content in individuals with obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *24*(11), 2192-2202. <https://doi.org/10.1111/dom.14804>

- Hernaez, R., Lazo, M., Bonekamp, S., Kamel, I., Brancati, F. L., Guallar, E., y Clark, J. M. (2011). Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* (Baltimore, Md.), *54*(3), 1082-1090. <https://doi.org/10.1002/hep.24452>
- Karlas, T., Petroff, D., Sasso, M., Fan, J. G., Mi, Y. Q., de Lédighen, V., Kumar, M., Lupsor-Platon, M., Han, K. H., Cardoso, A. C., Ferraioli, G., Chan, W. K., Wong, V. W., Myers, R. P., Chayama, K., Friedrich-Rust, M., Beaugrand, M., Shen, F., Hiriart, J. B., Sarin, S. K., ... Wiegand, J. (2017). Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of Hepatology*, *66*(5), 1022-1030. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.022>
- Kleiner, D. E., y Brunt, E. M. (2012). Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Seminars in Liver Disease*, *32*(1), 3-13. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306421>
- Kowdley, K. V., Belt, P., Wilson, L. A., Yeh, M. M., Neuschwander-Tetri, B. A., Chalasani, N., Sanyal, A. J., Nelson, J. E., y NASH Clinical Research Network (2012). Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md.), *55*(1), 77-85. <https://doi.org/10.1002/hep.24706>
- Kozumi, K., Kodama, T., Murai, H., Sakane, S., Govaere, O., Cockell, S., Motooka, D., Kakita, N., Yamada, Y., Kondo, Y., Tahata, Y., Yamada, R., Hikita, H., Sakamori, R., Kamada, Y., Daly, A. K., Anstee, Q. M., Tatsumi, T., Morii, E., y Takehara, T. (2021). Transcriptomics Identify Thrombospondin-2 as a Biomarker for NASH and Advanced Liver Fibrosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.), *74*(5), 2452-2466. <https://doi.org/10.1002/hep.31995>
- Lin, C. H., y Kohli, R. (2020). Emerging New Diagnostic Modalities and Therapies of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Gastroenterology Reports*, *22*(10), 52. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00786-y>
- Liu, S. Y., Wong, V. W., Wong, S. K., Wong, G. L., Lai, C. M., Lam, C. C., Shu, S. S., Chan, H. L., y Ng, E. K. (2021). A prospective 5-year study on the use of transient elastography to monitor the improvement of non-alcoholic fatty liver disease following bariatric surgery. *Scientific Reports*, *11*(1), 5416. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83782-0>
- Neuschwander-Tetri, B. A., Clark, J. M., Bass, N. M., Van Natta, M. L., Unalp-Arida, A., Tonascia, J., Zein, C. O., Brunt, E. M., Kleiner, D. E., McCullough, A. J., Sanyal, A. J., Diehl, A. M., Lavine, J. E., Chalasani, N., Kowdley, K. V., y NASH Clinical Research Network (2010). Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md.), *52*(3), 913-924. <https://doi.org/10.1002/hep.23784>

- Pafili, K., y Roden, M. (2021). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Molecular Metabolism*, 50, 101122. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101122>
- Sanyal, A. J., Foucquier, J., Younossi, Z. M., Harrison, S. A., Newsome, P. N., Chan, W. K., Yilmaz, Y., De Ledinghen, V., Costentin, C., Zheng, M. H., Wai-Sun Wong, V., Elkhatab, M., Huss, R. S., Myers, R. P., Roux, M., Labourdette, A., Destro, M., Fournier-Poizat, C., Miette, V., Sandrin, L., y Boursier, J. (2023). Enhanced diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in individuals with NAFLD using FibroScan-based Agile scores. *Journal of Hepatology*, 78(2), 247-259. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.10.034>
- Scapaticci, S., D'Adamo, E., Mohn, A., Chiarelli, F., y Giannini, C. (2021). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Youth With Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 639548. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.639548>
- Sheka, A. C., Adeyi, O., Thompson, J., Hameed, B., Crawford, P. A., y Ikramuddin, S. (2020). Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*, 323(12), 1175-1183. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2298>
- Tamaki, N., Ahlholm, N., Luukkonen, P. K., Porthan, K., Sharpton, S. R., Ajmera, V., Kono, Y., Dave, S., Ahmed, A., Sundaram, V., Wilkinson, M. J., Patton, H., Gupta, H., Cervantes, V., Hernandez, C., Lopez, S. J., Loomba, R., Baumgartner, A., Richards, L., Arkkila, P. E., ... y Loomba, R. (2022). Risk of advanced fibrosis in first-degree relatives of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 132(21), e162513. <https://doi.org/10.1172/JCI162513>
- Tamaki, N., Ajmera, V., y Loomba, R. (2022). Non-invasive methods for imaging hepatic steatosis and their clinical importance in NAFLD. Nature reviews. *Endocrinology*, 18(1), 55-66. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00584-0>
- Virarkar, M., Szklaruk, J., Jensen, C. T., Taggart, M. W., y Bhosale, P. (2021). What's New in Hepatic Steatosis. *Seminars in Ultrasound, CT, and MR*, 42(4), 405-415. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2021.03.001>
- Zhou, J. H., Cai, J. J., She, Z. G., y Li, H. L. (2019). Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World Journal of Gastroenterology*, 25(11), 1307-1326. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i11.1307>

Capítulo 4

Tratamiento del hígado graso no alcohólico

Josefina Altamira García¹

La enfermedad de hígado graso no alcohólico -EHGNA- ha surgido como la afección hepática crónica más prevalente en los países occidentales durante la última década. Este trastorno abarca un amplio espectro de manifestaciones patológicas, que van desde la enfermedad hepática no alcohólica, caracterizada por una simple acumulación de grasa sin inflamación o daño celular significativo, hasta la esteatohepatitis no alcohólica, que se distingue por la presencia de inflamación y un mayor grado de daño hepático. Esta última puede progresar en alrededor del 5% de los pacientes hacia fibrosis o cirrosis a largo plazo, e incluso aumentar el riesgo de carcinoma hepatocelular (Paternostro y Trauner, 2022) (Singh, 2017).

Mientras que la incidencia y prevalencia aumenta con cada década de vida del paciente, es considerada como la enfermedad epidémica hepática del siglo XXI. Su prevalencia se ha estimado entre 23 a 35%, dependiendo de la región geográfica (Paternostro y Trauner, 2022). Esta proporción es más elevada en gente que padece diabetes tipo 2 (60 a 70%) y en quienes son obesos mórbidos (75 a 92%), comparado con la población en general (Singh, 2017).

En la actualidad, no existe un tratamiento específico eficaz contra la enfermedad, se han utilizado tratamientos generales de “amplio espectro” sin resultados satisfactorios, lo que ha motivado ensayos clínicos fase 2 y fase 3 con pobres resultados; la modalidad de los tratamientos está dirigida principalmente a la pérdida de peso, modificación del estilo de vida con enfoque en nutrición, ejercicio y al manejo de las comorbilidades (Singh, 2017).

Otras terapias, como sensibilizadores de insulina (tiazolidinedionas) y antioxidantes -vitamina E-, también han sido utilizadas. Sin embargo, la seguridad a largo plazo y los efectos adversos no han sido rigurosamente evaluados (Singh, 2017).

La EHGNA es el resultado de múltiples factores heterogéneos en donde se incluyen: factores genéticos, epigenéticos y moduladores que condicionan diferentes mecanismos fisiopatológicos y fenotipos variables del EHGNA.

¹ Doctora en Ciencias de la Salud. Profesor de Tiempo Completo en Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero” Universidad Autónoma de Tamaulipas.
Contacto: jaltamira@docentes.uat.edu.mx

A pesar de la gran prevalencia con esteatosis, la gran mayoría de pacientes nunca presentarán enfermedad hepática progresiva y sólo el 20-30% desarrollarán esteatohepatitis -NAFL- y eventualmente fibrosis, cirrosis hepática y hepatocarcinoma -NASH- (Singh, 2017; Caballería et al., 2018; Younossi et al., 2018).

En este capítulo se abordan las modalidades terapéuticas para la EHGNA. Aunque las modificaciones al estilo de vida y el tratamiento de las condiciones metabólicas deben ser manejadas en todos los pacientes con EHGNA; el tratamiento farmacológico específico es el objetivo en los pacientes diagnosticados con biopsia y fibrosis con NASH (Paternostro y Trauner, 2022; Singh, 2017).

Pérdida de peso, modificación de la dieta y cambios en el estilo de vida

En esta modalidad, el tratamiento se dirige a la pérdida de peso con una restricción calórica para reducir los factores de riesgo en pacientes obesos y que tengan síndrome metabólico. Una pérdida de peso de 3-5% reduce la esteatosis más o igual a un 5-7% y se ha observado que resuelve la esteatohepatitis no alcohólica -NASH-. Las reducciones grandes de peso -mayor o igual al 10%- mejoran la fibrosis hepática. La pérdida de peso se debe a la modificación de la dieta y al ejercicio. El reducir el consumo de calorías al menos en 500 a 1 000 kcal ha mostrado reducir la esteatosis y la resistencia a la insulina.

La restricción de la energía y de los componentes promotores de la EHGNA -ejemplo: alimentos procesados, productos con alto contenido de fructosa- aparecen en todas las guías clínicas europeas y americanas. Se habla generalmente de la dieta “mediterránea”, que reduce el riesgo de presentar EHGNA en un 23%; esta dieta se caracteriza por una alta proporción de ácidos grasos monoinsaturados -MUFA- y ácidos grasos saturados -SFA-, en el que la cantidad de consumo total de grasa diaria es de 30 a 40%, y se basa en frutas, vegetales, pescado, granos, legumbres y aceite de oliva, y las concentraciones de azúcares son reducidas; el ácido omega 3 se incorpora a la misma, ya que promueve la oxidación de ácidos grasos y disminuye su síntesis, al disminuir las concentraciones de lípidos se induce la regresión de esteatosis y el riesgo de eventos cardiovasculares, la dieta mediterránea mejora la obesidad visceral, el sobrepeso, reduce la esteatosis y la cirrosis hepática en pacientes con EHGNA. Este tipo de dieta y ejercicio moderado son los métodos naturales preferidos para la pérdida de peso.

La pérdida de peso con el cambio del estilo de vida en diversos estudios ha mostrado mejoría en los cambios histológicos hepáticos de NASH, con una alta reducción de NASH (100%), y resolución de NASH (90%) y la regresión de fibrosis se estima en (45%), cuando los pacientes pierden peso de al menos $\geq 10\%$. Aunque

en revisiones sistemáticas y metaanálisis muestran que una pérdida de peso de ($\geq 7\%$) generalmente es segura y mejora la histopatología hepática y el estado cardiometabólico en pacientes con EHGNA (Paternostro y Trauner, 2022; Singh, 2017).

En relación con la actividad física, las guías recomiendan 150-200 min/semana de actividad física aeróbica de moderada intensidad de 3 a 5 sesiones. También en los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada (ejemplo: cirrosis) el ejercicio moderado es seguro, ya que reduce el grado de hipertensión portal y no incrementa el riesgo de hemorragia de las várices o de otras descompensaciones hepáticas (Paternostro y Trauner, 2022; Singh, 2017; Li et al., 2023).

El ejercicio mejora los desórdenes en la glucosa y el metabolismo de lípidos, los ejercicios de resistencia son seguros y pueden mejorar el estado metabólico de los pacientes con EHGNA. Unas 12 semanas de ejercicios de resistencia que consisten en sentadillas pueden ayudar a la prevención y progresión de la EHGNA. Además, 12 semanas de ejercicio aeróbico muestran efectos similares: mejora la fibrosis hepática; el ejercicio con intervalos de alta intensidad por 12 meses puede reducir los contenidos de glucosa y la circunferencia de la cintura en pacientes con EHGNA. Diseños individuales de 8 semanas de programa de ejercicios pudieron reducir la esteatosis hepática, el nivel de marcadores de la inflamación, incluyendo la hipersensibilidad a la proteína C reactiva, la ferritina y reducir la fibrosis (Paternostro y Trauner, 2022; Singh, 2017).

En resumen, la piedra angular del tratamiento para EHGNA debe incluir los siguientes componentes:

1. Dieta mediterránea, cuyo objetivo es reducir el promedio diario de consumo por al menos 500-1000 kcal.
2. Pérdida de peso inducido por la dieta y actividad física de al menos 3-5 % del peso corporal.
3. Actividad física moderada, de preferencia 150-200 min/sem, incluyendo a pacientes con EHGNA asociado a enfermedad hepática crónica avanzada (Singh, 2017).
4. El manejo con fármacos.

Respecto al manejo con fármacos, el orlistat ha sido usado para el control de peso. El orlistat es un inhibidor de la lipasa que previene la absorción de grasa en el hígado y el intestino. Este agente reduce los niveles de transaminasa hepática sérica y la esteatosis hepática (Singh, 2017).

Las opciones de tratamiento farmacológico para pacientes con EHGNA son múltiples, y la vitamina E y los ligandos del activador proliferador del receptor gamma (PPAR- γ) pioglitazona son recomendados en pacientes seleccionados por la asociación europea y americana (Paternostro y Trauner, 2022).

Sensibilizadores de insulina

Tiazolidinedionas (TZDs) agonistas del receptor activado proliferador de peroxisomas (PPAR)- γ , el cual mejora la sensibilidad a la insulina hepática y periférica, incrementando la vía de los niveles de adiponectina en plasma, que también ha mostrado propiedades antifibróticas y antiinflamatorias. Se utilizan las de segunda generación tales como: *rosiglitazona* y *pioglitazona*, que muestran mejoría en la resistencia a la insulina y en los niveles de aminotransferasas y esteatosis hepática. Sin embargo, una terapia por largo tiempo es asociada con efectos adversos, como falla cardíaca congestiva, aumento de peso, edema periférico, anemia y osteoporosis. También se ha mostrado que una terapia sola sin cambios en el estilo de vida y apoyo nutricional es inefectiva (Ito, 2017).

Varios estudios han reportado datos de los efectos de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas -PPAR- subclase: - δ , - α/δ , - α/γ y más reciente agonistas Pan-PPAR (Cusi et al., 2016; Wong et al., 2020). El agonista PPAR subclase - δ llamado *seladelpar* ha mostrado mejoría en las enzimas hepáticas, sin embargo, no hay cambios en la grasa hepática; los manuscritos completos no han sido publicados. *Elafibranor*, un agonista PPAR α/δ , no ha reportado el objetivo primario -resolución del NASH- en la fase III del ensayo RESOLVE-IT (Francque et al., 2021).

Dos estudios clínicos fase II han investigado los efectos del *saroglitazar*, un agonista PPAR α/γ , y encontraron mejoría de las transaminasas hepáticas y de la grasa hepática (medido vía MRI-PDFF), pero no hubo mejoría del NASH -objetivo primario: cambio delta de NASH de la línea basal a 24 semanas en la biopsia-.

Finalmente, un agonista más reciente del Pan-PPAR, *Lanifibranor*, alcanzó el objetivo primario de una disminución en el resultado de SAF-A de al menos dos puntos en un largo ensayo fase IIb, un efecto de dosis dependiente fue visto con 1 200 mg *vs.* 800 mg. Con importante resolución de NASH sin agravar la fibrosis (49% con 1 200 mg de lanifibranor, *vs.* 39% con 800 mg *vs.* 22% placebo), mejoría de la fibrosis en al menos un estadio sin empeorar el NASH (48% *vs.* 34% *vs.* 22%) y resolución de NASH y como plus mejoría de la fibrosis en al menos un estadio (35% *vs.* 25% *vs.* 9%), todos favorables al fármaco estudiado. Diarrea, náusea, edema periférico y ganancia de peso fueron vistos en pacientes que recibieron *Lanifibranor* (Francque et al., 2021; Ratziu et al., 2016).

Metformina

Es un fármaco hipoglucémico usado para el tratamiento de diabetes *mellitus* tipo 2. Mejora la resistencia a la insulina hepática y periférica por disminución de la gluconeogénesis hepática, lipogénesis y reabsorción de glucosa del intestino e incremento de oxidación de ácidos grasos. Causa efectos adversos gastrointestinales y en algunas ocasiones se ha observado acidosis láctica en pacientes con daño renal (Feng et al., 2017).

Pudiera llegar a utilizarse en un régimen terapéutico múltiple en pacientes con EHGNA, aunque la evidencia es insuficiente. Sin embargo, la *metformina* puede jugar un papel en la prevención de carcinoma hepatocelular y tumoral, lo que requiere futuros estudios bajo esta perspectiva (Armstrong et al., 2016; Feng et al., 2017).

Agentes que disminuyen lípidos

La EHGNA es a menudo asociada a obesidad y síndrome metabólico, que se caracteriza por hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. *Gemfibrozil* mostró mejoría en los niveles de alanino transferasa en pacientes con EHGNA comparados con placebo. Las estatinas se han utilizado con sus efectos variables. Estos agentes lipídicos se pueden dar en aquellos que presentan hiperlipidemia y alto riesgo de desarrollar daño cardiovascular con EHGNA. Un metaanálisis mostró que las estatinas pueden reducir el riesgo de descompensación cirrótica y la mortalidad en pacientes con cirrosis, mientras que en los pacientes no cirróticos no se mostró riesgo significativo de desarrollar cirrosis o fibrosis. Sin embargo, las estatinas juegan un papel terapéutico en reducir la esteatosis y mejorar la esteatohepatitis y fibrosis. Un estudio poblacional con caso y control se realizó con este objetivo. Las estatinas pueden reducir el riesgo de EHGNA y riesgo de fibrosis hepática en pacientes con EHGNA (Sirtori, 2015; Katsiki, Mikhailidis y Manrzeros, 2016; Kim, Loomba, Prokop y Singh, 2017).

Otro estudio de 4 años reportó que la administración de *Atorvastatina* a dosis de 20 miligramos en combinación con vitaminas puede ser efectivo para reducir el desarrollo de esteatosis hepática en un 71 % de los pacientes con EHGNA. De manera similar, la administración oral de *Rosuvastatina* a dosis de 5 mg/d por 24 semanas puede reducir la concentración de lípidos hepáticos en pacientes.

En otros estudios se demostró que la aplicación de estatinas puede reducir de manera significativa el riesgo cardiovascular de pacientes con EHGNA/NASH (Sirtori, 2015; Kim, Loomba, Prokop y Singh, 2017). La *Ezetimiba*, un inhibidor de la absorción de colesterol, a una dosis de 10 mg/día durante 6 meses, puede reducir las concentraciones séricas de los niveles de colesterol y mejorar la fibrosis hepática en pacientes con EHGNA (Cho et al., 2022).

UDCA (ácido ursodeoxicólico)

Este fármaco, un ácido biliar sintético endógeno, posee efectos antioxidantes y antiinflamatorios que le confieren propiedades hepatoprotectoras, previniendo la disfunción mitocondrial y la progresión de enfermedades asociadas con la obesidad. Ha sido objeto de estudio en varios ensayos clínicos como tratamiento para la EHGNA, demostrando mejoras en los niveles de enzimas hepáticas y en la esteatosis hepática. Sin embargo, un ensayo clínico reveló que no produce mejoras histológicas significativas en el hígado. En diversos ensayos, se ha utilizado como parte de un régimen terapéutico combinado para la EHGNA, debido a su efecto protector demostrado en investigaciones anteriores (Dufour, 2006; Haedrich y Dufour, 2011).

Vitamina E

Los antioxidantes juegan un papel importante en la generación y progresión de NASH. La vitamina E y C disminuyen el estrés oxidativo y han sido evaluados en pacientes con NASH. Varios ensayos clínicos con vitamina E han revelado mejoría hepática en pruebas de funcionamiento hepático, y marcadores de reducción de estrés oxidativo, pero la mejoría en el grado histológico de la enfermedad no ha sido evidenciada. Hay estudios clínicos que muestran que no existe mejoría entre usar vitamina E y C *vs.* placebo. Un estudio con tres brazos que incluyó placebo mostró que la combinación de UDCA y vitamina E muestran mejoría histológica. En otro estudio, la combinación fue con *Pioglitazona* en un periodo de 6 meses y se mostró una mejoría histológica significativa cuando es utilizada combinada. Un metaanálisis que incluyó la suplementación de altas dosis de vitamina E, mostró un incremento en todas las causas de muerte cardiovascular, esto disminuyó el entusiasmo de la terapia con vitamina E.

Aunque para el 2022 y desde el 2016 las guías clínicas recomiendan el uso cauteloso de vitamina E -puede ser usado- como parte del tratamiento en pacientes seleccionados para NASH y al menos fibrosis (\geq F2) y la guía práctica respalda que puede ser considerado 800 IU/día de vitamina E en el tratamiento de pacientes con NASH no diabéticos. Lo más importante, la vitamina E no es recomendada para tratar NASH en pacientes diabéticos, o con EHGNA sin biopsia hepática, NASH con cirrosis o cirrosis criptogénica.

Análogos de incretinas

Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona incretina que es producida por las células L de la mucosa intestinal. Los GLP-1 tienen una vida media corta, y son rápidamente degradados por la dipeptidil peptidasa IV

(DPP-IV). Los GLP-1 son agonistas resistentes a la DPP-IV y son útiles para bajar los niveles de glucosa por disminución de la secreción de los niveles de glucagón, y retraso en el vaciamiento gástrico, estimulan la secreción de insulina por incremento de la estimulación de células B pancreáticas. Aunque estos agonistas tienen un efecto supresor central del apetito y promueven la pérdida de peso, lo que es favorable en los pacientes obesos con EHGNA/NASH. Los GLP-1Ras, tales como la *liraglutida*, *semaglutida*, *dulaglutida*, *exenatide*, etcétera, son nuevos antidiabéticos (Petit y Vergés, 2017; Cusi, 2019; Jinnouchi et al., 2015; Armstrong et al., 2016).

Estudios han mostrado que estos fármacos pueden reducir el peso corporal y mejorar el IR tal, así como mejorar los niveles de enzimas hepáticas y reducir LFC en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2; esto puede ser benéfico para el tratamiento con pacientes de EHGNA/NASH.

En varios estudios clínicos, la *liraglutida* ha mostrado ser un fármaco efectivo para la diabetes tipo 2, produciendo un buen control glicémico, una significativa pérdida de peso y reduciendo la circunferencia de la cintura. Aunque la diabetes es un componente importante del síndrome metabólico y asociado al desarrollo de EHGNA, el control glicémico efectivo y la pérdida de peso hacen que la *liraglutida* sea una opción terapéutica para EHGNA (Feng et al., 2017).

La *semaglutida* ha demostrado un alto índice de resolución del hígado graso no alcohólico -NASH- en un elevado porcentaje de pacientes, sin que se observe un empeoramiento de la fibrosis, en comparación con el placebo durante 72 semanas en un ensayo de fase 2 que involucró a 320 pacientes. Este ensayo clínico en formato de doble ciego y con confirmación de NASH mediante biopsia, incluyó a pacientes con NASH y fibrosis en estadios 1-3. Los resultados del presente estudio indican una mejoría en la fibrosis en un 43% de los pacientes con NASH, aunque estadísticamente no se observaron diferencias significativas en comparación con el grupo tratado con placebo. El 38% de los participantes del estudio no padecían diabetes *mellitus* 2, aunque presentaban un índice de masa corporal superior a 25. La dosis de semaglutida administrada osciló entre 0.1, 0.2 y 0.4 mg una vez al día, siendo significativamente más elevada que la dosis habitualmente prescrita para su indicación principal, la diabetes *mellitus* 2 (Petit y Vergés, 2017).

La administración semanal subcutánea de dulaglutida a una dosis de 1.5 mg ha demostrado reducir tanto la acumulación de grasa en el hígado como los niveles de glutamil transpeptidasa en pacientes que padecen diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad de hígado graso no alcohólico -EHGNA-, sin causar reacciones adversas significativas. Esto sugiere que la dulaglutida podría ser una opción viable para el tratamiento inicial de pacientes con diabetes tipo 2 que también tienen EHGNA. Además, un estudio realizado en Japón mostró que una dosis más baja

de dulaglutida, de 0.75 mg por semana durante 12 semanas, puede reducir el peso corporal y mejorar los niveles de enzimas hepáticas en pacientes con diabetes tipo 2 y EHGNA.

En la actualidad, las guías no recomiendan el uso de los agonistas GLP-1 para pacientes con EHGNA sin sus indicaciones etiquetadas -tratamiento de diabetes *mellitus* y/o obesidad-. Recientes datos sugieren posibles efectos positivos de una terapia dual de los agonistas del receptor GLP-1/glucagón o GLP-1/GIP, aunque se requieren estudios de eficacia clínica.

Inhibidores de la DPP-IV e inhibidores de SGLT2

Los inhibidores de la DPP IV no son recomendadas para los pacientes con EHGNA fuera de sus indicaciones. Sin embargo, los estudios han investigado los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) que han mostrado de manera consistente una reducción en las transaminasas hepáticas y mejoran los biomarcadores de imagen, y aunque debe ser una opción de tratamiento no solo en pacientes diabéticos con EHGNA, sino también en aquellos pacientes que no padezcan diabetes, aunque se requieren más estudios clínicos aleatorizados (Petit y Vergés, 2017; Cusi, 2019; Jinnouchi et al., 2015).

Ligandos TXR o FXR

En el estudio FLINT, el efecto del *farnesoid*, un ligando del receptor nuclear esteroideo (FXR) ácido obeticólico (25 mg/día), fue probado en 72 semanas en un ensayo aleatorizado en donde participaron 283 pacientes con NASH diagnosticados por biopsia sin padecer cirrosis. El brazo del estudio que recibió ácido obeticólico (45%) *vs.* placebo (21%) mostró mejoría en la histología hepática (definida como disminución en NASH ≥ 2 sin empeorar la fibrosis), mientras que el objetivo primario fue alcanzado, no se presentó una significancia estadística en la resolución de NASH, lo cual pudiera limitar su utilidad clínica. La mejoría de la fibrosis en el brazo del ácido obeticólico fue del 35% en relación con el placebo con 19% con una significancia estadística. El prurito fue el principal efecto colateral del ácido obeticólico (33% *vs.* 6% placebo).

En el 2019 el estudio REGENERATE incluyó 1968 pacientes con NASH por biopsia y estados de fibrosis F2-3 o F2 con al menos un acompañante de comorbilidad, 931 pacientes se incluyeron en el análisis provisional publicado. El objetivo primario para los 18 meses del análisis provisional fue la mejoría de la fibrosis (\geq estadio 1) con no empeoramiento de NASH o resolución del NASH sin empeorar la fibrosis. La mejoría de la fibrosis fue observada en el 12% del grupo placebo, y 18% con 10 mg del ácido obeticólico, lo que mostró una significancia

estadística ($p = 0.045$) y 23% con 25 mg de ácido obeticólico con una significancia estadística ($p = 0.0002$). Sin embargo, en la proporción de la resolución de NASH no hubo significancia entre los grupos. Similar al estudio previo, el prurito fue el evento adverso más común.

Los estudios FLINT y REGENERATIVE han mostrado un efecto desfavorable en el papel de los lípidos, esto es disminución en HDL e incremento del LDL, que debe ser cuidadosamente monitoreado en pacientes con EHGNA que reciben tratamiento de ligando FXR. Los resultados publicados de la monoterapia de los agonistas no esteroideos FXR tales como el *cilofexor* y *tropifexor*, donde el objetivo primario no se conoció en ambos estudios. El ensayo ATLAS, sin embargo, probó una combinación de un agonista no esteroideo FXR (*cilofexor*) con un inhibidor de lipogénesis (*firsocostat*), en donde se encontró una mejoría significativa de subcomponentes de NAS (esteatosis, inflamación lobular y células hepáticas esféricas), aunque no hubo efectos en la fibrosis.

En conclusión, los ligandos de FXR han mostrado los primeros resultados promisorios de eficacia clínica. Existen preguntas abiertas que se generan de los ensayos clínicos, en donde se incluye la dosis óptima, el minimizar los efectos colaterales como dislipidemia y prurito y los mecanismos fisiopatológicos detrás de los efectos adversos que den garantía a la investigación.

Miméticos del FGF 21

Pegbelfermin mostró una reducción en la grasa y las transaminasas hepáticas (medida por la vía MRI - PDFF) en un periodo de 16 semanas de tratamiento, así como una mejoría en el papel de los lípidos, sin embargo, no se evaluaron los cambios histológicos. Un estudio de fase IIa mostró resultados promisorios (48%) de mejoría de la fibrosis \geq estadio I; 28% de resolución de NASH y mejoría de la fibrosis para el *Efruxifermin* un mimético de FGF 21, lo que promueve a la siguiente fase del estudio IIb.

THR-Beta agonistas

Los agonistas del receptor Beta de la hormona tiroidea (THR-B) *Resmetirom* (MGL-3196) reducen el contenido de la grasa hepática (valorado vía MRI-PDFF) después de 12 a 36 semanas de tratamiento con efectos positivos en el perfil de lípidos. Un estudio fase III (MAESTRO) va a evaluar los efectos de *Resmetirom* en cuyo objetivo proponen la resolución de NASH sin agravar la fibrosis y prevenir la progresión a cirrosis. Otro agente, VK2809, también muestra mejoría en MRI-PDFF, midiendo el contenido de grasa hepática después de 12 semanas de tratamiento en un ensayo fase IIa. Un ensayo completo fase II (VOYAGE) está siendo realizado.

Terapias antiinflamatorias y antifibróticas

Estas terapias han sido publicadas en los últimos años, los estudios largos fueron con *Selonsertib*, un inhibidor selectivo ASK-1, en el estudio STELLAR, *Cenicriviroc*, un antagonista dual del receptor de quimioquina C-C tipo 2 y 5, y en el estudio CENTAUR *Sintuzumab*, un anticuerpo monoclonal Lysyl oxidasa 2.

Terapias combinadas

Se están realizando ensayos con terapias combinadas cuyo objetivo sea resolver la NASH y mejorar la fibrosis; el estudio ATLAS (*cilofexor/firsocostat*; *cilofexor/selonsertib*; *firsocostat/selonsertib* vs. placebo) no ha dado resultados favorables. Se siguen realizando combinaciones de terapias para llegar al objetivo deseado.

Probióticos

Los pacientes con EHGNA presentan un sobrecrecimiento de bacterias intestinales, que generan aumento de la permeabilidad intestinal y fuga con incremento de la permeabilidad paracelular de antígenos lumbinales intestinales, que son factores que promueven la NASH. Los probióticos pueden ser una opción terapéutica para pacientes con NASH. Algunos ensayos clínicos mostraron mejoría cuando se comparó *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* comparado con placebo. En otro estudio aleatorizado, se utilizó una combinación de *Bifido bacterium longum* con fructo-oligosacáridos plus, modificación del estilo de vida -dieta y ejercicio o modificación del estilo de vida sólo por 24 semanas, se mostraron disminución significativa de la esteatosis, TNF- α , AST y NAS en el grupo combinado. Estos probióticos pueden ser parte de una combinación terapéutica para pacientes con EHGNA.

Bloqueadores del receptor de angiotensina

La EHGNA es asociada con síndrome metabólico, la hipertensión es un componente del síndrome. Un incremento de la resistencia vascular intrahepática también ha sido observado en etapas tempranas de los pacientes con EHGNA, permitiendo hipoxia tisular y progresión de la enfermedad. Los vasos sanguíneos responden a las respuestas vasoconstrictoras y clínicamente la EHGNA es asociada con hipertensión en los pacientes, lo que a su vez se asocia con la progresión de enfermedad de hígado graso y fibrosis. Los bloqueadores del receptor de angiotensina pueden ser parte de una combinación terapéutica en los pacientes con EHGNA. En un pequeño estudio piloto se mostró mejoría en la necro-inflamación y fibrosis con el uso de *losartán* (un antagonista del receptor de angiotensina II).

Estudios en animales han mostrado que los fármacos como *losartán* han mostrado eficacia en el tratamiento de EHGNA, sin embargo, se requiere verificación clínica en pacientes (Li et al., 2023).

Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica es una opción en pacientes con EHGNA y obesidad, que no responden a los cambios en la dieta y el ejercicio o que son incapaces de perder peso con los cambios de estilo de vida. Si bien no es recomendada como modalidad primaria de tratamiento, existe el riesgo de desarrollar falla hepática en el postoperatorio por pérdida de peso rápido (35 %). Sin embargo, la cirugía bariátrica en diversos estudios mostró resolución de la diabetes en un 72 a 75 % después de dos años de la cirugía. Adicionalmente, los efectos positivos en el metabolismo de los lípidos y la actividad antiinflamatoria han contribuido a disminuir la severidad de la EHGNA (Chauhan, Singh y Thuluvath, 2022; Nickel et al., 2018). La cirugía bariátrica no se ha establecido como indicación para la NASH (Chauhan et al., 2022; Nickel et al., 2018).

La combinación de fármacos que puedan regular de manera efectiva la glucosa, el metabolismo de los lípidos y reducir la inflamación hepática y fibrosis debe ser más benéfico para el tratamiento de la EHGNA (Li et al., 2023; Chauhan et al., 2022; Nickel et al., 2018).

La presencia y progresión de fibrosis, hepática es uno de los determinantes importantes de morbimortalidad y condiciona el pronóstico de los pacientes con EHGNA. Una vez instalada la fibrosis la tasa y velocidad de progresión es variable y de difícil predicción. En la mayoría progresa lento -un estadio de fibrosis cada 7 años-. Sin embargo, hay un 20% de los pacientes que progresan rápidamente a fibrosis avanzada, llegando a desarrollar fibrosis hasta en un 10%. Las instituciones médicas deben mejorar y realizar intervenciones tempranas para prevenir y controlar los efectos que causa esta epidemia global de EHGNA (Bazick et al., 2015).

Referencias

- Armstrong, M. J., Gaunt, P., Aithal, G.P., Barton, D., Hull, D., Parker, R. et al. (2016). Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (Lean): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* (London, England) *387*(10019), 679-90. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00803-x
- Bazick, J. et al. (2015). Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care*, *38*, 1347-1355.

- Caballería, L., Pera, G., Arteaga, I., Rodríguez, L., Alumà, A., Morillas, R. M. et al. (2018). High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*, 16, 1138-1145.
- Chauhan, M., Singh, K., Thuluvath, P. J. (2022). Bariatric surgery in nafld. *Dig Dis. Sci*. 67(2), 40822. doi: 10.1007/s10620-021-07317-3
- Cho, Y., Rhee, H., Kim, Y. E., Lee, M., Lee, B. W., Kang, E. S. et al. (2022). Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: An open-label randomized controlled trial (Essential study). *BMC Med.*, 20(1), 93. doi: 10.1186/s12916-022-02288-2
- Cusi, K., Orsak, B., Bril, F., Lomonaco, R., Hecht, J., Ortiz-Lopez, C. et al. (2016). Longterm pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann. Internal. Med.*, 165(5), 305-15. doi: 10.7326/m15-1774
- Cusi, K. (2019). Incretin-based therapies for the management of nonalcoholic fat liver disease in patients with type 2 diabetes. *Hepatology*, 69(6), 2318-22. doi: 10.1002/hep.30670
- Dufour, J. F., Oneta, C. M., Gonvers, J. J., Bihl, F., Cerny, A., Cereda, J. M. et al. (2006). Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 4(12), 1537-43. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.025
- Feng, W., Gao, C., Bi, Y., Wu, M., Li, P., Shen, S. et al. (2017). Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Diabetes*, 9(8), 800-9. doi: 10.1111/1753-0407.12555
- Francque, S. M., Bedossa, P., Ratziu, V., Anstee, Q. M., Bugianesi, E., Sanyal, A. J. et al. (2021). A randomized, controlled trial of the pan-ppar agonist lanifibranor in Nash. *New Engl. J. Med.*, 385(17), 1547-58. doi: 10.1056/NEJMoa2036205
- Haedrich, M., y Dufour, J. F. (2011). Udca for Nash: End of the story? *J. Hepatol.*, 54(5), 856-8. doi: 10.1016/j.jhep.2010.10.009
- Ito, D., Shimizu, S., Inoue, K., Saito, D., Yanagisawa, M., Inukai, K. et al. (2017). Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, 24-week, open-label, activecontrol trial. *Diabetes Care*, 40(10), 1364-72. doi: 10.2337/dc17-0518
- Jinnouchi, H., Sugiyama, S., Yoshida, A., Hieshima, K., Kurinami, N., Suzuki, T. et al. (2015). Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analog, increased insulin sensitivity assessed by hyperinsulinemic-euglycemic clamp examination in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Res*. doi: 10.1155/2015/706416

- Katsiki, N., Mikhailidis, D. P., Mantzoros, C. S. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*, 65(8),1109-23. doi: 10.1016/j.metabol.2016.05.003
- Kim, R. G., Loomba, R., Prokop, L. J., Singh, S. (2017). Statin use and risk of cirrhosis and related complications in patients with chronic liver diseases: A systematic review and meta analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 15(10), 1521-30.e8.doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.039
- Nickel, F., Tapking, C., Benner, L., Sollors, J., Billeter, A. T., Kenngott, H. G. et al. (2018). Bariatric surgery as an efficient treatment for non-alcoholic fatty liver disease in a prospective study with 1-year follow-up: Bariscan study. *Obes Surg*, 28(5):1342-50. doi: 10.1007/s11695-017-3012-z
- Paternostro, R., y Trauner, M. (2022). Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Intern. Med.*, 292,190-204.
- Petit, J. M., y Vergès, B. (2017). Glp-1 receptor agonists in nafld. *Diabetes Metab*, 43, Suppl. 1:2s28-33. doi: 10.1016/s1262-3636(17)30070-8
- Ratziu, V., Harrison, S. A., Francque, S., Bedossa, P., Leher, P., Serfaty, L. et al. (2016). Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-A and -D, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology*, 150(5):1147-59.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.038
- Rong, L., Zou, J., Ran, W., Qi, X., Chen, Y., Cui, H., Guo, J. (2023). Advancements in the treatment of non- alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Frontiers in Endocrinology*.
- Singh, S., Osna, N. A., y Kharbanda, K. K. (2017). Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World Journal of Gastroenterology*, 23(36), 6549-6570. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i36.6549>
- Sirtori, C. R. (2014). The pharmacology of statins. *Pharmacol. Res.*, 88, 311. doi:10.1016/j.phrs.2014.03.002
- Wong, C., Yaow, C. Y. L., Ng, C. H., Chin, Y. H., Low, Y. F., Lim, A. Y. L. et al. (2020). Sodiumglucose Co-transporter 2 inhibitors for non-alcoholic fatty liver disease in Asian patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Front. Endocrinol*, 11, 609135. doi: 10.3389/fendo.2020.609135
- Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Esdlam, M. et al. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 15, 11-20.
- Zhang, Q. Q., y Lu, L. G. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease: Dyslipidemia, risk for cardiovascular complications, and treatment strategy. *J. Clin. Trans. Hepatol.*, 3(1), 78-84. doi: 10.14218/jcth.2014.00037

Capítulo 5

Enfermedad de hígado graso no alcohólico en población pediátrica

Ricardo Salas Flores¹

La obesidad es la principal causa de la enfermedad de hígado graso no alcohólico -EHGNA- en población pediátrica, y es una de las principales comorbilidades que acompaña la obesidad. Las anormalidades pueden incluir esteatosis hepática, caracterizada por un incremento de la grasa en el hígado -sin inflamación- o esteatohepatitis -con inflamación-. Sin embargo, esta patología no ha sido completamente descrita en niños, pero puede progresar en algunos casos a fibrosis y cirrosis y finalmente falla hepática (Feldstein et al., 2009). El incremento de la obesidad infantil en todo el mundo ha sido rápidamente progresivo; incrementando de 0.7 % (1975) a 6 % (2016) en niñas y de 1 % (1975) a 8 % (2016), respectivamente, en las últimas cuatro décadas (NCD Risk Factor Collaboration, 2017; Swinburn et al., 2019).

En el mundo, en el 2016 se estimó que cerca de 50 millones de niñas y 70 millones de niños tienen obesidad (Swinburn et al., 2019). También, el 60 % de los niños que fueron obesos lo permanecerá durante la adolescencia y el 80 % continuará siéndolo durante la vida adulta (Simmonds et al., 2016). Además, los cambios en la composición corporal y la distribución de la grasa corporal se relacionan con la expectativa de los pacientes que viven con obesidad. Un índice de masa corporal entre el percentil 50-75 es aceptado dentro del rango normal, sin embargo, durante la adolescencia un incremento es asociado con riesgo cardiovascular y de mortalidad durante los 40 años de seguimiento (Twig et al., 2016).

Estos cambios en la composición también se asociaron a resistencia a la insulina, dislipidemia, alteraciones ortopédicas, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión e hígado graso no alcohólico. La EHGNA es la causa principal de enfermedad hepática en niños y adolescentes, afectando a casi el 50 % de los niños que tienen obesidad (Clemente et al., 2016). Diversos factores han sido propuestos en la fisiopatología la EHGNA, tanto epigenéticos, ambientales, estilo de vida, nutricionales y de actividad física; sin embargo, el factor de la alimentación en el desarrollo de EHGNA no ha sido del todo evaluado (Feldstein et al., 2009).

¹ Endocrinólogo Pediatra, Coordinador de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina de Tampico Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto: risalas@docentes.uat.edu.mx

EHGNA definición y diagnóstico

La primera definición de hígado graso surgió en 1986 (Younossi et al., 2018). La EHGNA representa un espectro de enfermedad de hígado graso que ocurre en ausencia de causas secundarias de esteatosis hepática; tales como consumo de alcohol, hepatitis c, nutrición parenteral, medicamentos esteatogénicos -como *Valproato-*, lipodistrofia o errores innatos del metabolismo (Vos et al., 2017).

Este es subdividido en tres categorías definidas histológicamente:

- Hígado graso no alcohólico. Infiltración grasa del hígado (5% de esteatosis hepática) sin lesión hepatocelular.
- Esteatohepatitis no alcohólica. Hígado graso con inflamación y lesión hepatocelular tales como hepatocitos globulados, con o sin fibrosis.
- Esteatohepatitis y cirrosis. Cirrosis con actual o previa evidencia histológica de esteatohepatitis o EHGNA.

Mientras tanto, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado considera la definición de EHGNA como la acumulación de grasa en el hígado acompañada de resistencia a la insulina (European Association for the Study of the Liver et al., 2016). En el 2020, un grupo para el estudio de la esteatosis propuso reemplazar el término EHGNA por el de enfermedad de hígado graso por disfunción metabólica -MAFLD-. El diagnóstico se basa en el reconocimiento de anomalías subyacentes en la salud metabólica con la aceptación de que la MAFLD puede coexistir comúnmente con otras afecciones. Los criterios se basan en la evidencia de esteatosis hepática, además de uno de los siguientes tres criterios, a saber, sobrepeso/obesidad, presencia de diabetes *mellitus* tipo 2 o evidencia de desregulación metabólica (Eslam et al., 2020).

Epidemiología

La mayoría de las prevalencias son una estimación de EHGNA y son basadas de forma indirecta de hígado graso, usando evidencia de esteatosis hepática de estudios de imagen o elevación de las enzimas hepáticas. Sin embargo, la definición de hígado graso requiere de biopsia hepática, lo cual no es posible en los estudios de cohorte de las poblaciones; fuera de los estudios de autopsia. La mayoría de los pacientes son diagnosticados después de los 9 años de edad (Chalasanani et al., 2018). Las prevalencias de hígado graso varían entre el 9.6 y el 38% con o sin obesidad en los estudios de autopsias y esta puede variar dependiendo de la etnia (Fernandes et al., 2018; Schwimmer et al., 2006). Los estudios basados en la determinación de enzimas hepáticas tienen baja sensibilidad y especificidad y reportan una prevalencia de entre el 7 y 13% para la alanina aminotransferasa (Anderson et al., 2015; Welsh et al., 2013). Los estudios evaluados mediante ultrasonido tienen baja

sensibilidad y especificidad, y muestran una prevalencia del 7.6% en la población general y un 41.3% de los niños con obesidad (Anderson et al., 2015; Awai et al., 2014). En México, la prevalencia de EHGNA fue del 12.6% en niños obesos o con sobrepeso de 5.5 a 12 años en 2004 (Flores et al., 2004). En Latinoamérica, en niños y adolescentes la prevalencia de la obesidad oscila entre el 9.5 y el 20%, mientras que el 22.7-66.7% de las personas de este grupo tenían IR y el 45-66.7% tenían EHGNA (Ramírez-Mejía et al., 2021).

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con hígado graso son asintomáticos (Speiser et al., 2005). Una pequeña proporción de los pacientes suelen presentar dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, así como dolor abdominal y fatiga (Rashid y Roberts, 2000). Algunos otros autores han reportado la presencia de regurgitación, alteraciones musculoesqueléticas, reflujo gastrointestinal, estreñimiento, dolor abdominal funcional o dolor de la epífisis del fémur (Phatak y Pashankar, 2015). Sin embargo, la mayoría de los pacientes no presentan sintomatología relacionada con el funcionamiento del hígado, como pudiera ser eritema palmar, fatiga muscular, ictericia o encefalopatía, ya que raramente esta enfermedad progresa durante la infancia a falla hepática. En nuestra experiencia, la acantosis es común, y se relaciona con el grado de obesidad infantil y la resistencia a la insulina. La hepatomegalia puede estar presente incluso en las evaluaciones ultrasonográficas; sin embargo, el incremento en la adiposidad dificulta la evaluación clínica de estos pacientes (González Pérez et al., 2021; González-Pérez, B., 2008).

Las anomalías de laboratorio pueden incluir elevaciones de las transaminasas: alanina aminotransferasa (AST), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina y gama glutamil transpeptidasa (GGT). (González, 2021). En pacientes con EHGNA, la GGT puede estar normal o elevada. Sin embargo, la elevación aislada de esta enzima pudiera estar presente en algunos padecimientos como la colangitis esclerosante primaria, exceso en el consumo de alcohol o efectos secundarios a medicamentos (ej. medicamentos antiepilépticos).

Es importante la evaluación de las comorbilidades que pueden contribuir al desarrollo del hígado graso, como: hipotiroidismo, apnea obstructiva del sueño, diabetes tipo 2, depresión y ansiedad, consumo de alcohol y drogas, así como la historia familiar en busca de enfermedades autoinmunes o hereditarias.

La exploración física debe estar encaminada a evaluar los signos y síntomas de las comorbilidades asociadas con hígado graso y obesidad, los factores de riesgo para enfermedad por hígado graso avanzada -obesidad central, acantosis nigricans- o signos de enfermedad avanzada como los descritos anteriormente en este capítulo.

Especial atención merece evaluar la hipertensión con la apropiada medición y los puntos de corte adecuados.

Diagnóstico

La EHGNA puede ser sospechado en niños con las características comunes: obesidad y persistencia de leve a moderada elevación de las transaminasas. Un diagnóstico provisional puede efectuarse una vez excluidas las causas de enfermedad hepática a través de la historia clínica, evaluación física y de laboratorio.

La biopsia sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico y la evaluación del grado de severidad de EHGNA. Sin embargo, es costosa, riesgosa y potencialmente dolorosa para la población pediátrica; además, la realización del múltiples biopsias para el seguimiento no es factible y especialmente ética y aceptable en población pediátrica (Bonsembiante, 2022). La guía actual de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología pediátrica, Hepatología y Nutrición -NASPGHAN- para el diagnóstico y manejo de EHGNA pediátrico recomienda realizar una biopsia en niños y adolescentes que tengan incremento en el riesgo de esteatohepatitis y/o fibrosis, aquellos que tengan elevación de la ALT >80 U/L, esplenomegalia y un radio AST/ALT >1. Las guías de la NASPGHAN también recomiendan en niños obesos, principalmente en aquellos que presentan datos de síndrome metabólico, priorizar la evaluación de EHGNA; pero de primera línea, el tamizaje diagnóstico puede hacerse con técnicas menos invasivas y pruebas no invasivas, tales como un nivel sérico de ALT, aunque no son claros los puntos de corte en esta población (Vos, 2017).

El nuevo criterio de EHGNA ha sido aceptado en población adulta (Eslam, 2020); pero el impacto de esta definición en niños y adolescentes no ha sido explorado. El panel de expertos para la disfunción metabólica asociada a hígado graso en población pediátrica propuso los criterios para los pacientes pediátricos. Estos criterios incluyen histológicos, ultrasonográficos o biomarcadores, evidencia de esteatosis, acompañado de exceso de adiposidad, presencia de prediabetes o diabetes tipo 2, o evidencia de desregulación metabólica. Lo último es definido por dos o más resultados alterados de biomarcadores estandarizados para edad y sexo -incluyendo circunferencia de la cintura, presión arterial, radio de triglicéridos y niveles de colesterol lipoproteína de alta densidad, glucosa en ayuno y el radio triglicéridos/HDL colesterol-, pero los puntos de corte pueden variar de acuerdo con la etnicidad y los factores genéticos (Eslam, 2021).

La prevalencia de EHGNA en niños y adolescentes con esta definición fue alta utilizando el ultrasonido (27.2 %) o el índice de hígado graso (30%), más que en aquellos con los que se realizaron las pruebas de funcionamiento hepático

(19.1%) (Cholongitas, 2021). Sin embargo, entre los métodos no invasivos -incluidos el biomarcador basado en la sangre, la puntuación de predicción y la técnica de imagen- para la estadificación de la fibrosis hepática en niños con EHGNA, la elastografía transitoria por *FibroScan*, la prueba de fibrosis hepática mejorada y la elastografía por ultrasonido mostraron una precisión consistente en comparación con el diagnóstico de biopsia hepática, pero debido a la heterogeneidad en los estudios, esta evidencia no fue concluyente (Draijer, 2021). Finalmente, una reciente revisión propone un modelo de evaluación de “EHGNA en niños y adolescentes: riesgo, diagnóstico y tratamiento holístico” compuesto de tres fases: evaluación del riesgo individual, tamizaje y diagnóstico inicial, y tratamiento inicial y referencia (Ramírez, 2021).

Tratamiento

El enfoque de tratamiento que se describirá a continuación está diseñado específicamente para abordar la EHGNA en pacientes pediátricos. Este tratamiento se enfoca en las necesidades únicas de los niños y adolescentes que enfrentan esta afección. Sin embargo, es esencial comprender que este enfoque no reemplaza ni excluye las estrategias de tratamiento detalladas en el capítulo completo de este libro titulado *Manejo y tratamiento integral de EHGNA*. Más bien, complementa y se adapta a las particularidades de esta población pediátrica, con el objetivo de proporcionar una atención integral y efectiva.

Pérdida de peso

La gestión del peso corporal se establece como el enfoque primordial en el tratamiento de la EHGNA, siendo la recomendación principal tanto en las directrices de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, como en las pautas de la Asociación Estadounidense de Gastroenterología (Chalasaní, 2018).

Pequeños estudios no aleatorizados realizados en la población pediátrica han evidenciado mejoras en la histología hepática o en la actividad de las aminotransferasas tras la implementación de programas de pérdida de peso (Huang, 2013). La piedra angular en el abordaje de la EHGNA se centra en la modificación del estilo de vida, destacando los cambios en la dieta para lograr una pérdida de peso efectiva. Aunque no se ha demostrado de manera concluyente la superioridad de una dieta específica sobre otra en el tratamiento de la EHGNA, es recomendado evitar el consumo de bebidas azucaradas (Chalasaní, 2018).

Un ensayo clínico aleatorizado y abierto en una cohorte de 40 adolescentes varones, en su mayoría de origen hispano (95%), reportó que una dieta baja en azúcares libres durante ocho semanas resultó en una reducción más significativa en la grasa hepática en comparación con la dieta estándar (diferencia media ajustada de -6.23%, IC del 95%: -9.45 a -3.02) (Schwimmer, 2019). Estos efectos podrían haber estado influenciados en parte por la pérdida de peso, ya que los individuos en el grupo de la dieta baja en azúcares libres también experimentaron una mayor pérdida de peso en comparación con aquellos que continuaron con su dieta habitual (diferencia media entre grupos de -2 kg, IC del 95%: -3.3 a -0.8 kg). No obstante, esta pérdida de peso diferencial en el grupo de intervención se produjo a pesar de que la dieta restrictiva únicamente limitaba la ingesta de azúcares libres a menos del 3% de la ingesta calórica diaria, sin restringir la ingesta total de energía en kcal, la cual no disminuyó significativamente durante el periodo de ocho semanas del estudio en el grupo de intervención. Dado que los alimentos prescritos fueron suministrados en el hogar durante el estudio, estos hallazgos podrían no ser extrapolables a otras poblaciones que solo reciben asesoramiento dietético.

En el caso de los niños más jóvenes, lograr la pérdida y/o el mantenimiento del peso puede ser un desafío, pero puede mejorarse a través de enfoques basados en la familia, centrados en el paciente e intervenciones más intensivas.

La incorporación de actividad física es de suma importancia en el tratamiento de la EHGNA y en la reversión de la sarcopenia. Al igual que con los cambios en la dieta, no se ha demostrado que un tipo específico de ejercicio sea superior en este contexto. Se ha observado en un estudio que la actividad física mejora la EHGNA, medida a través de elevaciones en los niveles de alanina aminotransferasa -ALT-, de manera independiente a la pérdida de peso (Nobili- 2006)

Es fundamental aconsejar a los pacientes que limiten su tiempo frente a pantallas a un máximo de dos horas al día como parte de las recomendaciones de estilo de vida.

Medicamentos dirigidos a EHGNA

Se han realizado evaluaciones de varios medicamentos para el tratamiento de la EHGNA, aunque hasta la fecha ninguno de estos ha sido recomendado como parte del tratamiento de rutina para la EHGNA. Entre los enfoques farmacológicos investigados en niños se encuentran la vitamina E, la metformina, el bitartrato de cisteamina y el losartan. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados, ninguno de estos medicamentos ha demostrado una ventaja convincente sobre la intervención en el estilo de vida por sí sola (Nobili, 2008).

Vitamina E

Cuando se considera el tratamiento farmacológico, la vitamina E ocupa un lugar destacado. Aunque la evidencia disponible es limitada, parece indicar que podría tener efectos beneficiosos en algunos marcadores serológicos e histológicos de la EHGNA en ciertos niños. No obstante, no existen datos a largo plazo sobre los resultados para los pacientes y existen preocupaciones relacionadas con la seguridad a largo plazo, basadas en evidencia indirecta de investigaciones realizadas en adultos (Miller, 2005).

Dado que las directrices actuales no proporcionan recomendaciones específicas, se propone el siguiente enfoque: para pacientes que no han sido sometidos a una biopsia hepática o que presentan esteatosis sola -con inflamación mínima-, se recomienda abstenerse de administrar vitamina E como tratamiento. Para pacientes con esteatohepatitis confirmada mediante biopsia -con o sin fibrosis- que no experimentan mejoras con las recomendaciones de intervención en el estilo de vida, se sugiere que la decisión de iniciar el tratamiento con vitamina E se tome de manera individualizada, tras un diálogo sobre los posibles beneficios y riesgos con el paciente y su familia. Es de suma importancia que el paciente y su familia comprendan que la modificación del estilo de vida sigue siendo el componente más esencial del tratamiento y que debe mantenerse, incluso si se inicia la terapia con vitamina E como medida complementaria. No existe evidencia que respalde el beneficio generalizado de ningún medicamento o suplemento, incluyendo la vitamina E, en la mayoría de los pacientes con EHGNA.

En caso de iniciar el tratamiento con vitamina E, se sugiere una dosis de 800 unidades al día -normalmente se administran 400 unidades dos veces al día en niños menores de 18 años-. Es fundamental supervisar la respuesta del paciente mediante mediciones regulares de ALT -cada tres meses-. El tratamiento debe continuarse únicamente si se observa evidencia de respuesta, lo que se define como una reducción sostenida significativa en los niveles de ALT -por ejemplo, al menos una disminución del 50% en ALT durante los primeros tres a seis meses-. Es importante considerar la posibilidad de realizar una nueva biopsia hepática al final de un ciclo de tratamiento de dos años, ya que esta es la única manera de evaluar la respuesta histológica a la vitamina E. No se recomienda prolongar el tratamiento con vitamina E más allá de dos años debido a la falta de evaluación de la seguridad a largo plazo tanto en niños como en adultos con EHGNA.

Bitartrato de cisteamina

En un ensayo multicéntrico aleatorizado controlado con placebo que incluyó a 169 niños con diagnóstico confirmado de esteatohepatitis mediante biopsia, el tratamiento con bitartrato de cisteamina de liberación prolongada durante un año demostró resultados significativos. Esto se reflejó en la reducción de los niveles séricos de aminotransferasas y en la disminución de la inflamación lobulillar. Sin embargo, no se observó una reducción general en los marcadores histológicos que evalúan la gravedad de la EHGNA en comparación con el grupo que recibió placebo (Schwimmer, 2016).

Los fármacos diseñados para promover la pérdida de peso están cada vez más disponibles y pueden ofrecer ventajas indirectas en relación con la EHGNA. Entre los medicamentos aprobados para el tratamiento de la obesidad en adolescentes y adultos se encuentran la semaglutida y la liraglutida, que son agonistas del receptor de péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), así como el orlistat. Aunque no se han investigado específicamente como tratamientos para la EHGNA en jóvenes, los agonistas del GLP-1 han demostrado beneficios en estudios realizados en adultos con EHGNA. Además, estos agonistas del GLP-1 también cuentan con la aprobación para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en adolescentes.

La resistencia a la insulina es una característica compartida de la diabetes tipo 2 y la obesidad, y es un factor patogénico clave de la esteatohepatitis no alcohólica. El aumento de la adiposidad, la disfunción del tejido adiposo y la resistencia a la insulina contribuyen a mayores niveles de ácidos grasos libres y carbohidratos, que generan un exceso de cargas lipotóxicas y metabólicas en el hígado y, en última instancia, conducen a la acumulación de lípidos hepáticos, lesión celular, inflamación y fibrosis; hasta la fecha, no existen farmacoterapias aprobadas para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica, pero existen medicamentos comprobados en población adulta y adolescente que podrían desarrollarse para la población pediátrica con diabetes tipo 2 y obesidad y, por consiguiente, sería un blanco terapéutico para la mejora de la esteatohepatitis no alcohólica

Semaglutida

Es un análogo del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) diseñado para su administración subcutánea semanal que también cuenta con una presentación vía oral. Actúa estimulando la secreción de insulina dependiente de glucosa, inhiben la secreción de glucagón, retrasan el vaciamiento gástrico y disminuyen el apetito. Tiene una vida media más larga que el GLP-1 nativo.

Tiene varios beneficios, entre ellos el control de peso, el bajo riesgo de hipoglucemias y el impacto sobre la enfermedad cardiovascular asociado con

disminución en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores -MACE-, también han demostrado reducción en los lípidos y la presión arterial. Si bien no existe evidencia de estos fármacos como tratamiento para la EHGNA, sí son tratamiento para los factores patogénicos de la enfermedad y su uso en dicha patología deja abierto un campo por investigar.

En un estudio aleatorizado que abarcó 68 semanas y que involucró a 201 adolescentes con obesidad, se observó que la semaglutida subcutánea (2.4 mg una vez a la semana, en combinación con dieta y ejercicio) produjo una reducción de peso significativa en comparación con aquellos que siguieron solo la dieta y el ejercicio (el cambio en el índice de masa corporal ajustado respecto al placebo fue de -6 kg/m² [IC del 95 %: -7.3 a -4.6]; con un cambio de peso de -17.7 kg [IC del 95 %: -21.8 a -13.7]). (Weghuber, 2022). Este efecto de tratamiento resultó ser sustancialmente mayor en comparación con el ensayo de liraglutida, que se describe a continuación. Los eventos adversos gastrointestinales fueron comunes tanto en los grupos tratados con semaglutida como en los grupos de control, aunque, en general, estos eventos fueron leves y rara vez llevaron a la interrupción del tratamiento. En Estados Unidos, la semaglutida subcutánea está aprobada para el tratamiento de la obesidad en adolescentes y también se emplea como tratamiento para la diabetes tipo 2. Existe una versión oral de semaglutida, llamada Rybelsus, que está disponible y aprobada para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en adultos, aunque aún no se ha evaluado su uso para la gestión del peso.

Respecto a las medidas farmacológicas para la esteatohepatitis no alcohólica, las opciones de tratamiento se han visto limitadas hasta ahora. Un ensayo clínico de fase 2, doble ciego y con una duración de 72 semanas, evaluó la eficacia y seguridad de la semaglutida, un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón, en pacientes con EHGNA confirmada por biopsia y con fibrosis hepática en estadios F1, F2 o F3. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de dosis de semaglutida (0.1 mg, 0.2 mg o 0.4 mg) o al grupo de placebo. El criterio principal de valoración fue la resolución de la EHGNA sin un empeoramiento de la fibrosis. En el grupo que recibió semaglutida a 0.4 mg, se observó una resolución significativamente mayor de la EHGNA en comparación con el grupo de placebo (59% vs. 17%, respectivamente). Además, se evidenció una mejora en la pérdida de peso en el grupo de 0.4 mg en comparación con el grupo de placebo (13% vs. 1%). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la mejora del estadio de fibrosis entre estos grupos. Aunque se reportaron efectos secundarios gastrointestinales como náuseas, estreñimiento y vómitos en mayor proporción en el grupo de 0.4 mg, la seguridad del medicamento fue en general aceptable.

En cuanto a eventos adversos graves, se notificaron neoplasias malignas en tres pacientes del grupo de semaglutida, pero no en el grupo de placebo. A pesar de que el estudio no evidenció una diferencia significativa en la mejora de la fibrosis, sí demostró que el tratamiento con semaglutida aumentó significativamente la resolución de la EHGNA en comparación con el placebo (Newsome, 2021).

La evidencia permite concluir que el control de peso es la medida con mejor resultado para reducir la EHGNA en pacientes pediátricos; por ello, el manejo exitoso del peso se logra con mayor eficacia mediante un seguimiento continuo, un respaldo constante y la promoción de hábitos saludables en cada visita médica. En estas consultas se evalúa el peso corporal, el índice de masa corporal -IMC- y los patrones de vida del paciente. Con el tiempo, pueden surgir nuevas condiciones comórbidas, especialmente si la obesidad persiste o empeora; por lo tanto, es esencial llevar a cabo evaluaciones al menos anualmente para su detección.

Para monitorizar la EHGNA, la mayoría de los médicos realizan mediciones regulares de la alanina aminotransferasa -ALT- cada tres a seis meses. En ensayos clínicos, a menudo se utiliza una mejora de la ALT superior al 50% o la normalización completa de la ALT como indicadores sustitutos de mejoría o resolución. Esto se debe a que estos resultados se han vinculado con mejoras en la gravedad de la enfermedad hepática en varios estudios (Xanthakos, 2020). No obstante, es fundamental interpretar los cambios en la ALT en conjunto con la información recopilada a partir de la historia clínica y el examen físico del paciente.

Conclusiones

La obesidad es la causa principal de la EHGNA en la población pediátrica y está en aumento en todo el mundo. Las cifras son alarmantes, con millones de niños afectados, y existe una alta probabilidad de que la obesidad infantil persista hasta la adolescencia y la vida adulta. Los cambios en la composición corporal y la distribución de la grasa corporal están estrechamente relacionados con la EHGNA. Un índice de masa corporal entre el percentil 50-75 se considera normal, pero un aumento durante la adolescencia se asocia con un mayor riesgo cardiovascular y mortalidad a largo plazo. Además de la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipidemia, las alteraciones ortopédicas, el síndrome de ovario poliquístico, la hipertensión y la EHGNA están relacionados. La alimentación también se ha propuesto como un factor en el desarrollo de la EHGNA.

La EHGNA a menudo es asintomática, pero puede manifestarse como dolor abdominal, fatiga y otras afecciones. Las pruebas de laboratorio a menudo muestran elevaciones en las enzimas hepáticas. Sin embargo, el diagnóstico es un desafío debido a la falta de síntomas claros. El diagnóstico se basa en la evidencia

de esteatosis hepática y otros criterios, como la presencia de resistencia a la insulina. Aunque la biopsia hepática es el estándar de oro, se buscan métodos no invasivos debido a la dificultad de realizar biopsias en niños.

El manejo de la EHGNA se centra en la modificación del estilo de vida, con énfasis en la pérdida de peso. La dieta y el ejercicio son fundamentales. Se han investigado medicamentos como la vitamina E y el bitartrato de cisteamina, pero su eficacia no está completamente respaldada. El control de peso es crucial en el tratamiento de la EHGNA. Se recomienda un seguimiento regular y mediciones de laboratorio para evaluar la respuesta al tratamiento. El control de la alanina aminotransferasa -ALT- es un marcador importante.

El tratamiento de la EHGNA en niños y adolescentes debe ser holístico e involucrar a la familia. Los enfoques basados en la familia y centrados en el paciente pueden mejorar la pérdida y el mantenimiento del peso. La actividad física y la limitación del tiempo frente a pantallas son componentes esenciales de la terapia. La EHGNA en niños es un campo en evolución, y se necesitan más investigaciones para comprender completamente esta afección y desarrollar estrategias de tratamiento más efectivas y seguras.

Referencias

- Anderson, E. L., Howe, L. D., Jones, H. E., Higgins, J. P., Lawlor, D. A., y Fraser, A. (2015). The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, *10*(10), e0140908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140908>
- Awai, H. I., Newton, K. P., Sirlin, C. B., Behling, C., y Schwimmer, J. B. (2014). Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, *12*(5), 765-773. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.050>
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, *67*(1), 328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- Clemente, M. G., Mandato, C., Poeta, M., y Vajro, P. (2016). Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J. Gastroenterol.*, *22*(36), 8078-8093. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8078>
- Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., y George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol.*, *73*(1), 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>

- European Association for the Study of the L., European Association for the Study of, D., y European Association for the Study of O. (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, *64*(6), 1388-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
- Feldstein, A. E., Charatcharoenwithaya, P., Treeprasertsuk, S., Benson, J. T., Enders, F. B., y Angulo, P. (2009). The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut*, *58*(11), 1538-1544. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.171280>
- Fernandes, D. M., Pantangi, V., Azam, M., Salomao, M., Iuga, A. C., Lefkowitz, J. H., Mencin, A. A. (2018). Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease in New York City: An Autopsy Study. *J. Pediatr.*, *200*, 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.04.047>
- Flores, J., Gómez, R., Rodríguez, G., y Morán, S. (2004). P0223 Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis (Nash) In Mexican Children of An Elementary School. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *39*, S143.
- González Pérez, B., Salas Flores, R., Yáñez Casados, B. M., Hernández Carranco, R. G., Reséndiz González, E., & Áspera Campos, T. (2021). Alteraciones ultrasonográficas y funcionales hepáticas en niños y adolescentes con obesidad. *Atención Familiar*, *28*(2). <https://doi.org/10.22201/fm.14058871p.2021.2.78794>
- González-Pérez B, Salas-Flores R. (2008). Esteatosis hepática en niños obesos: Prevalencia y correlación con medidas antropométricas y parámetros bioquímicos. *Rev. Endocrinol. Nutr.*, *16*(2), 59-65.
- Huang, J. S., Barlow, S. E., Quiros-Tejeira, R. E., Scheimann, A., Skelton, J., Suskind, D., Tsai, P., Uko, V., Warolin, J. P., Xanthakos, S. A., y NASPGHAN Obesity Task Force. (2013). Childhood obesity for pediatric gastroenterologists. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *56*(1), 99-109. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31826d3c62>
- Miller, E. R., 3rd, Pastor-Barriuso, R., Dalal, D., Riemersma, R. A., Appel, L. J., & Guallar, E. (2005). Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of Internal Medicine*, *142*(1), 37-46. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110>
- NCD Risk Factor Collaboration. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, *390*(10113), 2627-2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
- Newsome, P. N., Buchholtz, K., Cusi, K., Linder, M., Okanou, T., Ratziu, V., Sanyal, A. J., Sejling, A. S., Harrison, S. A., & NN9931-4296 Investigators (2021). A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis.

- The New England Journal of Medicine*, 384(12), 1113-1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>
- Nobili, V., Marcellini, M., Devito, R., Ciampalini, P., Piemonte, F., Comparcola, D., Sartorelli, M. R., y Angulo, P. (2006). NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 44(2), 458-465. <https://doi.org/10.1002/hep.21262>
- Nobili, V., Manco, M., Devito, R., Di Ciommo, V., Comparcola, D., Sartorelli, M. R., Piemonte, F., Marcellini, M., y Angulo, P. (2008). Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 48(1), 119-128. <https://doi.org/10.1002/hep.22336>
- Phatak, U. P., y Pashankar, D. S. (2015). Obesity and gastrointestinal disorders in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 60(Powell, 2021), 441-445. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000670>
- Ramirez-Mejia, M. M., Diaz-Orozco, L. E., Barranco-Fragoso, B., y Mendez-Sanchez, N. (2021). A Review of the Increasing Prevalence of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Children and Adolescents Worldwide and in Mexico and the Implications for Public Health. *Med. Sci. Monit.*, 27, e934134. <https://doi.org/10.12659/MSM.934134>
- Rashid, M., y Roberts, E. A. (2000). Nonalcoholic Steatohepatitis in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 30(1), 48-53.
- Schwimmer, J. B., Deutsch, R., Kahen, T., Lavine, J. E., Stanley, C., y Behling, C. (2006). Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*, 118(Powell, 2021), 1388-1393. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1212>
- Schwimmer, J. B., Lavine, J. E., Wilson, L. A., Neuschwander-Tetri, B. A., Xanthakos, S. A., Kohli, R., Barlow, S. E., Vos, M. B., Karpen, S. J., Molleston, J. P., Whitington, P. F., Rosenthal, P., Jain, A. K., Murray, K. F., Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Van Natta, M. L., Clark, J. M., Tonascia, J., Doo, E., y NASH CRN (2016). In Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Cysteamine Bitartrate Delayed Release Improves Liver Enzymes but Does Not Reduce Disease Activity Scores. *Gastroenterology*, 151(6), 1141-1154.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.027>
- Schwimmer, J. B., Ugalde-Nicalo, P., Welsh, J. A., Angeles, J. E., Cordero, M., Harlow, K. E., Alazraki, A., Durelle, J., Knight-Scott, J., Newton, K. P., Cleeton, R., Knott, C., Konomi, J., Middleton, M. S., Travers, C., Sirlin, C. B., Hernandez, A., Sekkarie, A., McCracken, C., y Vos, M. B. (2019). Effect of a Low Free Sugar Diet vs Usual Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescent Boys: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321(3), 256-265. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20579>

- Simmonds, M., Llewellyn, A., Owen, C. G., y Woolacott, N. (2016). Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.*, *17*(2), 95-107. <https://doi.org/10.1111/obr.12334>
- Speiser, P. W., Rudolf, M. C., Anhalt, H., Camacho-Hubner, C., Chiarelli, F., Eliakim, A., Obesity Consensus Working, G. (2005). Childhood obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, *90*(3), 1871-1887. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1389>
- Swinburn, B. A., Kraak, V. I., Allender, S., Atkins, V. J., Baker, P. I., Bogard, J. R., Dietz, W. H. (2019). The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. *Lancet*, *393*(10173), 791-846. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32822-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32822-8)
- Twig, G., Yaniv, G., Levine, H., Leiba, A., Goldberger, N., Derazne, E., y Kark, J. D. (2016). Body-Mass Index in 2.3 million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N. Engl. J. Med.*, *374*(25), 2430-2440. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503840>
- Vos, M. B., Abrams, S. H., Barlow, S. E., Caprio, S., Daniels, S. R., Kohli, R., y Xanthakos, S. A. (2017). NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, *64*(2), 319-334. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>
- Weghuber, D., Barrett, T., Barrientos-Pérez, M., Gies, I., Hesse, D., Jeppesen, O. K., Kelly, A. S., Mastrandrea, L. D., Sørrig, R., Arslanian, S., y STEP TEENS Investigators. (2022). Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *The New England Journal of Medicine*, *387*(24), 2245-2257. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208601>
- Welsh, J. A., Karpen, S., y Vos, M. B. (2013). Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J. Pediatr.*, *162*(3), 496-500 e491. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.08.043>
- Xanthakos, S. A., Lavine, J. E., Yates, K. P., Schwimmer, J. B., Molleston, J. P., Rosenthal, P., Murray, K. F., Vos, M. B., Jain, A. K., Scheimann, A. O., Miloh, T., Fishbein, M., Behling, C. A., Brunt, E. M., Sanyal, A. J., Tonascia, J., y NASH Clinical Research Network (2020). Progression of Fatty Liver Disease in Children Receiving Standard of Care Lifestyle Advice. *Gastroenterology*, *159*(5), 1731-1751.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.034>
- Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., y Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, *15*(1), 11-20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>

Capítulo 6

Enfermedad de hígado graso no alcohólico y enfermedad cardiovascular

Guillermo Crespo Flores¹

Definición

La enfermedad de hígado graso no alcohólico -EHGNA- está fuertemente asociada a obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2. El espectro de la EHGNA va desde hallazgos histopatológicos que varían desde una simple esteatosis hepática hasta un daño inflamatorio hepatocelular con o sin fibrosis, a cirrosis con riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (Polyzos, 2021).

Para hacer diagnóstico de EHGNA se necesita evidencia de esteatosis hepática, ya sea por estudios de imagen o de patología, excluir causas secundarias de esteatosis hepática como el uso de medicamentos esteatogénicos como corticoesteroides; descartar enfermedades hereditarias como la enfermedad de Wilson o infecciones virales como la hepatitis C. El consumo de alcohol no debe exceder de 30 gramos diarios para los hombres y de 20 gramos diarios para las mujeres (Kasper, 2021; Duell, 2022).

Los factores de riesgo asociados a una progresión de la EHGNA incluyen alteraciones genéticas, edad avanzada, disbiosis intestinal, inflamación y alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (Kasper, 2021). La EHGNA comparte factores patogénicos con obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, con diabetes *mellitus* tipo 2, así como con dislipidemias e hipertensión arterial. Cuando la obesidad o la diabetes 2 están presentes en un paciente con EHGNA, su riesgo para enfermedad hepática avanzada o cardiovascular es mayor (Targher 2020). La enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad en pacientes con EHGNA (Younossi, 2019).

En 2020, un panel internacional de expertos propuso el concepto de disfunción metabólica asociada a EHGNA para hacer hincapié a la contribución de los factores de riesgo cardiometabólicos al desarrollo y progresión de la enfermedad hepática, sin embargo, esta nomenclatura no ha sido aceptada por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas ni por la Asociación Europea para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (Powell, 2021).

¹ Profesor de horario libre. Ginecólogo Obstetra-Biología de la Reproducción Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”. Contacto: guillermo.crespo@docentes.uat.edu.mx

Prevalencia

Las muertes relacionadas con enfermedad hepática se han incrementado en los últimos tiempos. De 1980 a 2010 la mortalidad relacionada con enfermedad hepática crónica aumentó en un 46% a nivel mundial (Younossi, 2019). En un estudio realizado en 2017 se reportaron 2.14 millones de muertes atribuibles a enfermedad hepática, 11.5% más en comparación con 2012. El factor que está creciendo más rápido que cualquier otra etiología en esta casuística, es la EHGNA en las últimas 4 décadas (Targher, 2020; Powell, 2021).

La prevalencia de hipertensión arterial varía de un 40 a un 70%. La EHGNA está fuertemente asociada con riesgo incrementado de prehipertensión arterial. La incidencia de hipertensión arterial se incrementa en 2 a 3 veces en comparación con pacientes sin EHGNA (Kasper, 2021). En la mayoría de los pacientes, se asocia con comorbilidades como obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2 y dislipidemia, y se le considera la manifestación hepática del síndrome metabólico (Kasper, 2021). La prevalencia global de EHGNA entre pacientes con diabetes 2 es del 55%, observándose en mayor medida en Europa (68%).

Algunos pacientes con índices de masa corporal por debajo de 25 kg/m² en población blanca y menores de 23 kg/m² en población asiática, pueden desarrollar EHGNA, es decir, pacientes delgados también pueden desarrollar la enfermedad (Powell, 2021).

El número de casos de obesidad infantil, también se considera como un factor importante para desarrollar EHGNA, siendo la prevalencia del 7.6% en población infantil en general, mientras que en niños obesos es del 34.2% (Powell, 2021).

La tasa de mortalidad entre pacientes con EHGNA es significativamente mayor que en la población en general (Kasper, 2021). Los pacientes entre 40 y 74 años tienen un riesgo mayor a 10 años de desarrollar enfermedad cardiovascular que aquellos pacientes sin EHGNA (Motamed, 2016).

En Estados Unidos, la prevalencia de EHGNA varía de acuerdo con la raza y la etnicidad. Los pacientes hispanos tienen la mayor tasa de prevalencia (21%) seguido de pacientes caucásicos (12.5%) y población afroamericana (11.6%). Aquellos pacientes con orígenes mexicanos tienen una prevalencia del 33%, mientras que los dominicanos del 16% y los puertorriqueños del 18%, respectivamente (Duell, 2022).

Evidencia clínica en la asociación entre EHGNA y enfermedad cardiovascular

La mayoría de los pacientes con EHGNA no experimentan síntomas, aunque algunos pueden presentar fatiga, dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia, *acantosis nigricans* y lipomatosis. En aproximadamente el 48-100% de los pacientes, la esteatohepatitis no alcohólica puede ser asintomática y descubrirse por exámenes clínicos por otras razones. El diagnóstico habitualmente se realiza por alteración en las enzimas hepáticas -TGO y TGP- o por hallazgo en el ultrasonido abdominal de esteatosis hepática (Pouwels, 2022).

La prevalencia de enfermedad cardiovascular es mayor en pacientes con EHGNA que pacientes sin ella. Algunos estudios reportan más enfermedades cardiovasculares en las regiones donde es mayor la prevalencia de EHGNA. Los pacientes obesos con EHGNA tienen una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular de reciente inicio. Los pacientes que cursan con diabetes *mellitus* tipo 2 y EHGNA tienen 2 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación con aquellos con diabetes *mellitus* tipo 2 sin EHGNA (Polyzos, 2021).

La asociación entre EHGNA y enfermedad cardiovascular puede verse modificada por la raza o etnicidad. Los afroamericanos con EHGNA tienen una mayor prevalencia de calcificación aórtica abdominal, en comparación a población blanca (Duell, 2022).

La asociación entre EHGNA y enfermedad cardiovascular se vuelve más visible cuando se analizan las causas de mortalidad en pacientes con EHGNA. La enfermedad cardiovascular representa la primera causa de muerte entre pacientes con EHGNA (Polyzos, 2021). La EHGNA se ha asociado a hipertensión arterial, rigidez arterial, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, fibrilación atrial, esclerosis valvular aórtica e infarto. Algunos estudios han relacionado la gamma glutamil transferasa con el infarto al miocardio. También se ha relacionado una asociación indirecta entre la EHGNA y la estenosis valvular aórtica y calcificaciones en la válvula mitral. Así mismo, se ha observado asociación entre EHGNA y alteraciones estructurales y funcionales cardíacas como, disfunción diastólica cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, mayor rigidez del *septum*, mayor diámetro atrial izquierdo, mayor rigidez de la pared posterior. Estas asociaciones pueden significar mayor probabilidad de cardiomiopatía y falla cardíaca en pacientes con EHGNA, aunque al momento se consideran como alteraciones subclínicas (Targher, 2020).

Se han asociado mayores índices de esteatosis hepática a falla cardíaca de reciente aparición. También se han observado mayores tasas de rehospitalización y mortalidad en pacientes con falla cardíaca y EHGNA en comparación con aquellos sin EHGNA en seguimientos de 1 a 2 años (Polyzos, 2021).

Al mismo tiempo, en estudios observacionales se ha demostrado que el tejido adiposo epicárdico es más grueso en pacientes con EHGNA que en los grupos de control. Existe una asociación entre el espesor del tejido adiposo epicárdico y la gravedad de la esteatosis y fibrosis hepática. Asimismo las tasas de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular aterosclerótica son mayores en pacientes con EHGNA con mayor tejido adiposo epicárdico (Polyzos, 2021). Pacientes delgados con EHGNA tienen similares tasas de enfermedad cardiovascular y cáncer en comparación con pacientes obesos con EHGNA (Polyzos, 2021).

Fisiopatología relacionada entre EHGNA y enfermedad cardiovascular

El tejido adiposo visceral disfuncional, así como una acumulación incrementada de grasa ectópica disfuncional en el hígado, páncreas, pericardio, riñones y músculo esquelético, se relacionan a pronósticos cardiometabólicos adversos. La acumulación visceral de grasa y su consiguiente liberación de metabolitos tóxicos derivados de las grasas junto con la activación de procesos inflamatorios llevan a cambios fisiopatológicos locales y sistémicos que conducen al desarrollo de EHGNA y enfermedades cardiovasculares (Kasper, 2021; Targher, 2020; Duell, 2022).

La EHGNA produce acumulación del tejido graso en el hígado debido a un desequilibrio entre la adquisición y la eliminación de esta grasa secundario a la absorción inadecuada de lípidos circulantes, al aumento de la lipogénesis hepática de *novo*, y a un potenciamiento insuficiente de la oxidación compensadora de ácidos grasos y una exportación alterada de lípidos y sus componentes como las VLDL. La captación elevada de lípidos y las tasas incrementadas de lipogénesis hepática de *novo* en el EHGNA origina un incremento en la acumulación hepática de triglicéridos con una sobreproducción y secreción concomitante de grandes partículas de VLDL, las cuales sirven para el transporte de la grasa hepática a tejidos periféricos (Kasper, 2021).

En la EHGNA, esta sobreproducción de VLDL inicia un cúmulo de anomalías en las lipoproteínas plasmáticas y en dislipidemias aterogénicas las cuales se caracterizan por altos niveles de triglicéridos y bajos niveles de HDL, predominando las LDL. Estas apolipoproteínas B contienen lipoproteínas y están principalmente involucradas en el desarrollo de la aterosclerosis. Después de la penetración, la acumulación y la oxidación dentro de la pared vascular subendotelial, las apolipoproteínas B que contienen lipoproteínas sirven como patrones asociados a daño molecular activando receptores *Toll-like* (TLRs) los cuales son componentes del sistema inmune. Las apolipoproteínas C3 juegan un importante rol al activar las TLRs y las NLRP3 inflamasomas (Kasper, 2021).

Una vez activados los patrones asociados a patógenos moleculares por los patrones asociados a daño molecular u otro estímulo relacionado con la aterosclerosis, el inflamasoma NLRP3 regula la actividad de la caspasa 1, también conocida como enzima convertidora de interleucina 1B, llevando a una activación proteolítica de citosinas inflamatorias de la familia de la IL-1B y la subsecuente inducción de la vía inflamatoria de la IL-1 a IL-6 y la PCR (proteína C reactiva), involucrada en el desarrollo de inflamación vascular y enfermedad aterosclerótica cardiovascular (Kasper, 2021).

El incremento en la lipogénesis hepática de *novo* en la EHGNA también se asocia con incremento en el ácido palmítico en partículas de VLDL que puede inducir un proceso inflamatorio vascular. Niveles elevados de ácido palmítico o palmitoleico se asocian a mayores riesgos de mortalidad cardiovascular (Kasper, 2021).

El metabolismo anormal de la glucosa y la resistencia hepática a la insulina son muy importantes para el desarrollo de la patogénesis de EHGNA y enfermedad cardiovascular. Estas alteraciones pueden ser atribuidas al proceso inflamatorio sistémico, obesidad visceral; es decir, el aumento en el contenido graso hepático y el acúmulo de grasa disfuncional ectópica en el páncreas, se asocian con resistencia a la insulina y disfunción de las células beta.

La resistencia a la insulina se acompaña de una hiperinsulinemia persistente compensatoria ocasionando un medio metabólico desfavorable donde la resistencia a la insulina prevaleciente promueve el desarrollo de desórdenes cardio-metabólicos. La hiperinsulinemia se asocia con una producción hepática incrementada, lo cual resulta en niveles de glucosa plasmáticos incrementados persistiendo los niveles de insulina elevados formando así un círculo vicioso. Al mismo tiempo, las altas concentraciones de insulina activan dos factores de transcripción (SREBP-1c y ChREBP) que conducen a una mayor expresión de varias enzimas lipogénicas involucradas en la lipogénesis hepática de *novo*, resultando en una mayor acumulación de grasa hepática y la producción de ácidos grasos saturados (Kasper, 2021).

La hiperglicemia y los picos postprandiales de glucosa promueven el estrés oxidativo con la concomitante activación de las vías inflamatorias, activación de inflamasomas e inflamación vascular a través de la glucosilación de los productos finales, así como una desregulación del metabolismo de las lipoproteínas, con una consiguiente acumulación continua de grasa ectópica.

La resistencia a la insulina se asocia a una activación neuro humoral alterada del sistema renina angiotensina aldosterona, disfunción fibrinolítica vía aumento del inhibidor del activador del plasminógeno, desarrollo de neuropatía autonómica cardíaca, la cual promueve el desarrollo de disfunción diastólica y sistólica o arritmias cardíacas y disfunción endotelial (Kasper, 2021).

La disfunción endotelial es un paso temprano en la patogénesis de la aterosclerosis e importante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La disfunción endotelial se relaciona al estrés oxidativo relacionado al superóxido, a la inflamación vascular mediada por lipoproteínas (Apo C3), a la resistencia vascular selectiva a la insulina y se caracteriza por un decremento en la biodisponibilidad del vasodilatador protector vascular óxido nítrico. También se ha involucrado a la hiperhomocisteinemia que induce el estrés oxidativo disminuyendo la repleción de almacenamiento de glutatión lo cual se asocia con una alteración en la formación de óxido nítrico, incremento en la resistencia vascular y activación plaquetaria aumentada (Kasper, 2021).

Otra patología que también se puede relacionar con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con EHGNA es el desbalance procoagulante. Frecuentemente se observa aumento en los niveles séricos de FVIII, FIX, FXI y FXII acompañados de un incremento en las concentraciones del fibrinógeno circulante, factor de von Willebrand y PAI-1, mientras que la antitrombina III y la proteína C se encuentra disminuida. Niveles elevados de factor de crecimiento endotelial vascular y signos de angiogénesis activa, indican una remodelación vascular y se pueden observar en pacientes con EHGNA y formación de placa (Kasper, 2021).

La acumulación de grasa cardíaca -miocardio y pericardio- conlleva un aspecto central en la relación patogénica entre EHGNA y enfermedad cardiovascular. La grasa que rodea al corazón se puede dividir en grasa intraepicárdica -entre el miocardio y el pericardio- y la extra pericárdica -externa al pericardio-. El tejido graso epicárdico se relaciona con la activación del sistema nervioso cardíaco y el grosor del tejido adiposo epicárdico se asocia con la severidad de la apnea obstructiva del sueño, así como con daño hepático y cardiovascular en pacientes con EHGNA. En condiciones saludables y bajo estrés oxidativo, el adipocito pericárdico nutre al miocardio adyacente y secreta sustancias protectoras como adiponectina que media efectos cardioprotectores como antiinflamatorios, antioxidativos, antifibróticos y antiaterogénicos (Kasper, 2021).

Cuando existe un estado de inflamación sistémica y la acumulación concomitante de grasa pericárdica, las características del tejido graso epicárdico cambian, disminuyendo la liberación de adiponectina sintentizando citoquinas proinflamatorias que promueve la infiltración de macrófagos, destruye el sistema microvascular y activa las vías profibróticas llevando como consecuencia a cambios patológicos en las arterias coronarias y cambios estructurales en el miocardio adyacente así como fibrosis e inflamación ventricular desarrollándose enfermedad coronaria, fibrilación atrial y disfunción cardíaca.

La secreción de citoquinas proinflamatorias en la circulación desde el tejido graso epicárdico refuerza el proceso proinflamatorio sistémico, resultando en un círculo vicioso (Kasper, 2021).

Existen alteraciones genéticas involucradas en el desarrollo de EHGNA como polimorfismos en el gen de la fosfolipasa, similar a la patatina contenida en el dominio 3 (PNPLA3) y en el gen de la superfamilia 6 transmembrana miembro 2 (TM6SF2). Modificaciones en estos genes pueden llevar a un riesgo incrementado de desarrollar hígado graso, NASH, fibrosis hepática o carcinoma hepatocelular (Kasper, 2021; Duell, 2022).

La disbiosis que es la alteración en la composición de la microbiota del intestino, ha sido identificada como un factor contribuyente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como aterosclerosis, hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo 2 y EHGNA. Un hallazgo común asociado con la disbiosis es una función de barrera intestinal deteriorada con el consecuente aumento de la permeabilidad de la mucosa, consecuentemente, los microbios intestinales y/o productos microbianos, entran a la circulación sistémica donde activan diferentes vías inflamatorias. Se ha descrito una asociación en la ingesta aumentada de proteínas con daño tisular en EHGNA por lo que una reducción en el consumo de carnes rojas puede beneficiar al paciente con EHGNA (Kasper, 2021).

La disbiosis observada es independiente de la obesidad o de la resistencia a la insulina. La *faecalibacterium prausnitzii*, una cadena bacteriana antiinflamatoria se encuentra sustancialmente disminuida en pacientes con EHGNA y cambios sustanciales en la microbiota intestinal con un decremento en collinsella y parabacteroides se han observado en pacientes con EHGNA y enfermedad cardíaca coronaria. A la fecha, aún no se sabe qué prebióticos, probióticos o sinbióticos deben ser utilizados para cambiar la microbiota intestinal, para ello, continúan realizándose más estudios (Targher, 2020).

Búsqueda de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en pacientes con EHGNA

Es importante la búsqueda de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en pacientes con EHGNA, tal como lo recomiendan la EASD -Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes-, la EASL -la Asociación Europea para el Estudio del Hígado-, la EASO -Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad-, así como la AGA -Asociación Gastroenterológica Americana-, y aquellos pacientes que cursen con diabetes *mellitus* tipo 2, obesidad, dislipidemia o hipertensión arterial, deberán ser evaluados para riesgo cardiovascular de acuerdo con las guías del ACC -Colegio Americano de Cardiología- y AHA -Asociación Americana del Corazón-.

La Asociación Latinoamericana del Estudio del Hígado también sugiere que se valore el riesgo en cada visita de seguimiento del paciente. Esta asociación propone el uso de la clasificación de Framingham como una forma accesible, eficiente y sencilla para referir de manera temprana al cardiólogo a pacientes con un riesgo alto de enfermedad cardiovascular.

Tratamiento

Todas las guías de tratamiento recomiendan la pérdida de peso a través de modificaciones en el estilo de vida, considerando la dieta y el ejercicio. Se ha observado que la pérdida del 3% de peso corporal mejora la esteatosis hepática. La pérdida del 5% de peso corporal mejora la inflamación hepática y la pérdida de más del 10% del peso corporal mejora la fibrosis hepática. Las dietas hipocalóricas con un déficit de 500 a 1 000 kcal diarias o una dieta de 1 200 a 1 800 kcal diarias pueden funcionar. Las guías del APWP -Grupo de Trabajo de Asia y el Pacífico- no recomiendan ningún tipo específico de dieta con base en que algunos metaanálisis no han mostrado superioridad de las dietas bajas en grasas o bajas en carbohidratos en el resultado de las pruebas de funcionamiento hepático o en el contenido graso hepático. Parece ser que la simple restricción calórica, más que la composición de los macronutrientes, deriva en el efecto beneficioso de la dieta. Otros metaanálisis muestran que la dieta mediterránea muestra mejoría.

El tipo de ejercicio recomendado es una combinación de ejercicio aeróbico y ejercicio de resistencia. La EASL, EASD, EASO y ALE recomiendan de 150 a 200 minutos por semana de intensidad moderada en 3 a 5 veces por semana. La APWP y la AGA recomiendan 150 a 300 minutos por semana de ejercicio de intensidad moderada o 75 a 150 minutos por semana de gran intensidad de ejercicio aeróbico, pudiendo complementar con ejercicio de resistencia (Polyzos, 2021).

Las modificaciones en el estilo de vida para la reducción de peso suelen ser efectivas para la prevención y tratamiento de la EHGNA, aunque podría ser difícil mantenerlo a largo plazo, lo cual haría necesario el tratamiento farmacológico, pero hoy no hay un tratamiento específico.

Algunas líneas de tratamiento mencionan a la pioglitazona de 30 a 45 mg/día y la vitamina E (800 mg diarios) en algunos pacientes, sin cirrosis, con esteatosis hepática. Aparentemente la pioglitazona actúa regulando la adiponectina, la cual se relaciona tanto con EHGNA como con su severidad; se puede usar tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos con EHGNA, pero no debe administrarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y en pacientes con cáncer vesical (Targher, 2020; Powell, 2021; Duell, 2022).

El mecanismo de acción de la vitamina E no está bien dilucidado, pero se debe parcialmente a que es antioxidante. Sin embargo, el tratamiento no debe ser mayor a 2 y se debe evitar en pacientes con riesgo de cáncer prostático (Polyzos, 2021; Duell, 2022).

Al existir una prevalencia del 69% de las dislipidemias en la EHGNA, se recomienda el uso de las estatinas para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con EHGNA (Polyzos, 2021). Las estatinas disminuyen los niveles de las aminotransferasas en las pruebas de funcionamiento hepático y disminuyen la mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con pruebas de función hepática alteradas de leve a moderada en comparación con aquellas con pruebas de función hepática normales. Es importante mantener niveles de LDL por debajo de 70 mg/dl y triglicéridos por debajo de 150 mg/dl (Targher, 2020).

Los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) son dos medicamentos utilizados para la diabetes *mellitus* que han mostrado resultados prometedores en pacientes con EHGNA y enfermedad cardiovascular, provocando la pérdida de peso y beneficiando así a este tipo de pacientes. El GLP-1 RA ha mostrado mayor eficacia en reducir la esteatosis hepática sin mostrar efecto en la fibrosis hepática. El tratamiento con liraglutida a razón de 1.8 mg diarios durante 48 meses en pacientes con esteatosis hepática mostró mejoría en la esteatosis en un 83 % vs. 45 % de placebo y resolución de la esteatosis en un 39 % vs. 9 % del placebo (Polyzos, 2021). Es importante mantener en pacientes diabéticos una hemoglobina glucosilada menor a 7 % (Powell, 2021; Duell, 2022).

El ácido obeticólico -OCA- es un potente agonista selectivo del receptor X farnesoide -FXR- utilizado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria y ha mostrado importantes hallazgos. En tratamientos por 72 semanas con OCA 25 mg diarios mejora la esteatosis hepática, la inflamación y la fibrosis hepáticas (Polyzos, 2021).

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II tipo 1 -BRA- deben ser considerados el tratamiento de primera línea en pacientes con EHGNA e hipertensión arterial, pues han demostrado en algunos estudios clínicos resultados histológicos favorables (Polyzos, 2021). Como objetivo, se busca mantener presiones arteriales por debajo de 130/80 mmHg.

La cirugía bariátrica debe ser considerada en pacientes con obesidad mórbida y EHGNA cuando los cambios en el estilo de vida y la farmacoterapia no consiguen los resultados esperados.

Referencias

- Buckley, A., Thomas, L., Lessan, N., Trovato, F., Trovato, G., y Taylor-Robinson, S. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease: relationship with cardiovascular risk markers and clinical endpoints. *Diabetes Research and Clinical Practice*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.08.011>
- Brouwers, M. et al. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. *Diabetologia*, *63*, 253-260. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05024-3>
- Drozdz, Z. K., Nabrdalik, K., Hajzler, W., Kwiatkiewicz, H., Gumprecht, J., y Lip, G. Y. H. (2022). Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), Diabetes, and Cardiovascular Disease: Associations with Fructose Metabolism and Gut Microbiota. *Nutrients*, *14*, 103. <https://doi.org/10.3390/nu14010103>
- Duell, B. et al. (2022). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, *42*, e168-e185. doi: 10.1161/ATV.0000000000000153
- Motamed, N. et al. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2016.07.005>
- Mullish, B., Forlano, R., Manousou, P., y Mikhailidis, D. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: an update. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, *12*, 1175-1177, doi:10.1080/17474124.2018.1533117
- Muzurovic, E. et al. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome, and their association with vascular risk. *Metabolism Clinical and Experimental*, *119*, 154770. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154770>
- Polyzos, S. A., Kechagias, S., y Tsochatzis, E. A. (2021). Review article: non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: associations and treatment considerations. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, *0*, 1-13. <https://doi.org/10.1111/apt.16575>
- Pouwel, S. et al. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocrine Disorders*, *22*, 63 <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
- Targher, G., Byrne, C. D., y Tilg, H. (2020). NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms, and pharmacological implications. *Gut*, *0*(0), 1-15. doi:10.1136/gutjnl-2020-320622. (<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320622>).
- Younossi, Z. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *Journal of Hepatology*, *70*, 531-544.

Capítulo 7

Enfermedad de hígado graso no alcohólico y la mujer

José Eugenio Guerra Cárdenas¹

Jaime Paz Ávila²

Introducción

Dentro de las patologías hepáticas crónicas, la enfermedad del hígado graso no alcohólico -EHGNA- ocupa el primer lugar a nivel mundial, con una prevalencia elevada dentro de la población en general, aproximadamente 20 a 30 % (Fassio et al., 2020). Los esfuerzos notables que se han realizado en el campo de la medicina relacionados con tratamientos para enfermedades hepáticas hacen suponer que la EHGNA dejará de ocupar el lugar antes mencionado para convertirse en la primera causa por la cual se realicen trasplantes hepáticos en los siguientes años. Morales et al. (2022) describen que la EHGNA está asociada a un aumento en la morbilidad y mortalidad no solo por causa hepática, sino que origina otras patologías como las cardiovasculares, neoplásicas y complicaciones derivadas de la diabetes.

La EHGNA, asociada a la mujer, podría verse reflejada en una patología potencialmente fatal conocida como *hígado graso agudo del embarazo -HGAE-*, esta enfermedad se manifiesta posterior a la semana 26 de gestación, sin embargo, su presentación clínica es más frecuente cerca del término del embarazo -semanas 35 a 37-. Baca et al. (2006) mencionan que la incidencia aproximada del HGAE es de 1 de cada 13 000 embarazos y la tasa de mortalidad es de hasta un 20%. Además, proponen que a diferencia de la EHGNA, el HGAE tiene su origen en una alteración en la oxidación intramitocondrial de los ácidos grasos.

Definición

El HGAE es la causa más común de insuficiencia hepática aguda en el embarazo. Dentro de los hallazgos encontrados, se identifica acumulo de grasa micro vesicular que evita que el hígado realice sus funciones normales. Como características macroscópicas, se aprecia un hígado amarillo, grasoso, blando y pequeño.

¹ Profesor de Tiempo Completo. Secretario Técnico en Facultad de Medicina “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto: jguerra@docentes.uat.edu.mx

² Profesor de Tiempo Completo. Secretario Académico en Facultad de Medicina “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto: jpaz@docentes.uat.edu.mx

Moldenhauer et al. (2004) describen que la falla hepática aguda en el tercer trimestre del embarazo es poco común y que además existen múltiples diagnósticos que podrían originarla, sin embargo, la presencia de encefalopatía, coagulopatía e hipoglucemia deberían orientar la detección del hígado graso agudo del embarazo.

Epidemiología

En la mayoría de los casos de HGAE, se aprecian anomalías mitocondriales en la oxidación de los ácidos grasos, las mutaciones “sin sentido” son las encontradas con mayor frecuencia, como la G1528C y E474Q del gen en el cromosoma 2 que codifica la acil-CoA-deshidrogenasa de cadena mediana y además en la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa, que son semejantes a las encontradas en los niños con síndrome de Reyé.

Velarde-Ruiz et al. (2018) publicaron que en México existen limitados estudios que evalúan la prevalencia de HGAE, sin embargo, se refiere que alrededor del 49.79 % del total de la población estudiada tenían sobrepeso. Este mismo grupo de investigadores refiere que más del 76 % de personas con diabetes *mellitus* tipo 2 tienen EHGNA.

Manifestaciones clínicas

El HGAE tiene gran variedad de características clínicas y grados de severidad, los síntomas por lo general avanzan a lo largo de varios días. Las molestias principales son náusea y vómito persistente. Los grados de malestar general: anorexia, dolor epigástrico e ictericia progresiva son variables. En casi todos los casos graves, el daño hepático agudo provoca activación profunda de las células endoteliales, filtración capilar y hemoconcentración, insuficiencia renal aguda, ascitis y a veces edema por permeabilidad pulmonar (Betnal, 2013). La mitad de las enfermas padecen hipertensión, proteinuria y edema, solos o combinados. Es importante señalar que estos signos también sugieren preeclampsia.

Los síntomas suelen ser inespecíficos, con pródromos diversos: malestar general, cansancio generalizado, anorexia, náuseas, vómitos (75-83 %) y dolor epigástrico (50-80 %), que se inician progresivamente en varios días. A veces cursa de manera asintomática.

La gravedad del cuadro determina la necesidad de establecer el diagnóstico temprano e indicar el tratamiento adecuado, procedimientos directamente relacionados con una disminución de la morbilidad y mortalidad materna y fetal.

La madre en ocasiones requiere cuidados intensivos, que van desde transfusiones sanguíneas y diálisis hasta trasplante de hígado.

Diagnóstico

Al momento de hablar del diagnóstico de EHGNA en la mujer, es pertinente mencionar la evidencia de que el diagnóstico y la presentación clínica de esta enfermedad pueden diferir entre hombres y mujeres. Aunque ambos géneros pueden desarrollar EHGNA, hay factores hormonales y metabólicos que pueden influir en cómo se manifiesta la enfermedad en mujeres en comparación con hombres y serán puntos para considerar al momento de la integración diagnóstica (Abonza, 2020). A continuación, se presentan algunas consideraciones importantes: 1. Presentación clínica, 2. Factores hormonales y 3. Resistencia a la insulina.

Presentación clínica.

En general, las mujeres con EHGNA tienden a tener una menor acumulación de grasa en el hígado en comparación con los hombres (Nagral, 2022). Las mujeres podrían desarrollar inflamación y fibrosis hepática en etapas más tempranas de la enfermedad en comparación con los hombres, lo que puede llevar a una progresión más rápida de la enfermedad en algunos casos.

Acumulación de grasa en el hígado

Aunque el hígado graso no alcohólico se caracteriza por la acumulación excesiva de grasa en el hígado, las mujeres tienden a tener una menor acumulación de grasa en comparación con los hombres. Esto podría deberse a diferencias hormonales y metabólicas entre los géneros. La grasa en el hígado, conocida como esteatosis, es una característica distintiva de la EHGNA, pero su grado puede variar en mujeres en comparación con hombres (Spremović, 2022).

Inflamación y fibrosis hepática

Las mujeres pueden experimentar inflamación y fibrosis hepática en etapas más tempranas de la enfermedad en comparación con los hombres. Esto significa que el proceso inflamatorio y la cicatrización del hígado pueden comenzar antes en las mujeres que en los hombres con EHGNA. La inflamación y la fibrosis son etapas progresivas de la enfermedad hepática, y si ocurren en etapas más tempranas, podrían aumentar el riesgo de progresión rápida hacia una enfermedad hepática más grave, como la cirrosis (Osorio, 2021).

Riesgo de progresión rápida

Debido a la combinación de una menor acumulación de grasa y una posible inflamación y fibrosis hepática más temprana, algunas mujeres podrían estar en mayor riesgo de experimentar una progresión más rápida de la enfermedad hacia estados más graves, como la esteatohepatitis no alcohólica -EHGNA- y la cirrosis. Esto significa que, en algunos casos, la EHGNA en mujeres podría tener un curso más agresivo que en hombres (Nagral, 2022).

Factores hormonales

Las hormonas sexuales, como los estrógenos, pueden influir en la acumulación y distribución de grasa en el cuerpo y en el hígado. Durante la menopausia, cuando disminuyen los niveles de estrógenos, algunas mujeres pueden experimentar un aumento en la acumulación de grasa en el hígado y un mayor riesgo de EHGNA.

Diagnóstico de EHGNA en la mujer: papel de la hormona folículo estimulante (FSH)

La investigación en torno a la relación entre la hormona folículo estimulante -FSH- y la -EHGNA- ha revelado hallazgos intrigantes que arrojan luz sobre la interacción entre factores hormonales y la salud hepática. Aunque persisten debates en torno al impacto de los niveles elevados de FSH en la EHGNA, diversos estudios han explorado esta conexión en la población envejecida, desvelando posibles correlaciones y sus implicaciones.

En un estudio observacional retrospectivo transversal llevado a cabo en un hospital entre julio de 2017 y agosto de 2018, se evaluó la posible relación entre los niveles de FSH y la prevalencia de EHGNA en una población de 455 pacientes mayores de 60 años. La EHGNA se diagnosticó mediante características ecográficas y el índice de hígado graso -LFI-. Los resultados revelaron que, del total de pacientes, el 43.96 % presentaba EHGNA según la ecografía y el 37.14 % según el LFI. Se observó un coeficiente de correlación intraclase del 80.4 % entre ambos métodos ($P < 0.001$) (Chen, 2018).

Se encontró que las personas con EHGNA en su ecografía mostraban niveles más bajos de FSH (52.68 frente a 61.39 UI/L) y perfiles metabólicos más desfavorables. El análisis de correlación de Spearman identificó correlaciones negativas de FSH con factores como la edad, alanina aminotransferasa, estradiol, testosterona, presión arterial sistólica, cintura, índice de masa corporal, glucemia en ayunas y glucosa plasmática poscarga. Además, se encontraron correlaciones positivas con el colesterol total, lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad (todos $P < 0.05$).

En resumen, esta investigación resalta una relación inversa entre los niveles de FSH y la EHGNA en la población anciana. Estos hallazgos sugieren que los niveles reducidos de FSH podrían servir como factor de riesgo o biomarcador de EHGNA en esta población.

Resistencia a la insulina

Las mujeres con EHGNA pueden tener una mayor resistencia a la insulina en comparación con los hombres, lo que puede contribuir al desarrollo y progresión de la enfermedad (Chen, 2019). La resistencia a la insulina en las mujeres podría estar relacionada con cambios hormonales y metabólicos.

La resistencia a la insulina en las mujeres con EHGNA puede ser un componente clave en la cascada de eventos que conduce a la acumulación de grasa en el hígado y a la inflamación. La relación entre la resistencia a la insulina y el hígado graso no alcohólico es compleja y multifacética. A medida que las células del cuerpo se vuelven menos sensibles a la insulina, el páncreas aumenta su producción de esta hormona en un intento de mantener los niveles de glucosa bajo control. Sin embargo, esta respuesta puede desencadenar una serie de efectos secundarios perjudiciales, incluida una mayor producción de ácidos grasos y triglicéridos, que a su vez pueden contribuir a la acumulación de grasa en el hígado.

La resistencia a la insulina en las mujeres con EHGNA puede estar influenciada por cambios hormonales y metabólicos característicos del género femenino. Los niveles fluctuantes de hormonas sexuales, como los estrógenos y la progesterona, pueden desempeñar un papel en la modulación de la respuesta a la insulina. Además, la distribución de grasa en el cuerpo también puede tener un impacto. Las mujeres tienen una mayor tendencia a almacenar grasa en áreas como las caderas y los muslos, lo que se asocia con un mayor riesgo de resistencia a la insulina y problemas metabólicos.

Como se mencionó en los apartados previos, el diagnóstico de la EHGNA en la mujer debe considerar aquellos puntos en particular, así como los datos que investigaciones recientes han arrojado. El resto del diagnóstico de la EHGNA sigue el mismo protocolo que el mencionado en el capítulo 3 de este libro, que se aborda desde la exclusión de otros diagnósticos a los métodos no invasivos y los métodos invasivos sin importar el sexo del paciente (Lin, 2020).

Tratamiento

En capítulos anteriores se ha explorado en detalle las estrategias de tratamiento para abordar la EHGNA. Sin embargo, la medicina no es un enfoque único y universal, sino que debe ser adaptada a las particularidades y necesidades de cada grupo

demográfico. En este capítulo se estudia un aspecto crucial y a menudo pasado por alto: el tratamiento de la EHGNA específicamente en mujeres.

Las diferencias biológicas y hormonales entre hombres y mujeres pueden ejercer un impacto significativo en cómo la enfermedad se manifiesta y progresa en cada género. La variabilidad en la respuesta a ciertos tratamientos, las implicaciones de la menopausia y otros factores exclusivamente femeninos hacen que el enfoque terapéutico sea un campo que requiere una atención particular.

A continuación, se exploran las peculiaridades que hacen que el tratamiento de EHGNA en mujeres sea una disciplina única. Se discute cómo las diferencias hormonales pueden influir en la respuesta a ciertos enfoques terapéuticos, cómo la menopausia puede desempeñar un papel en la progresión de la enfermedad y cómo las estrategias de tratamiento deben ser adaptadas para abordar las necesidades específicas de las pacientes.

Este capítulo no busca reemplazar la información general de tratamiento presentada previamente, sino enriquecerla al considerar los matices que el género puede aportar al diagnóstico y manejo de EHGNA. En este capítulo quedará claro que el tratamiento de EHGNA en mujeres es un área de constante investigación y desarrollo, y comprender sus particularidades es esencial para brindar una atención médica completa y eficaz a las pacientes.

Terapia de reemplazo hormonal como tratamiento de EHGNA en mujeres
Las mujeres posmenopáusicas se encuentran en un punto crucial en cuanto a su salud hepática, y diversos enfoques de tratamiento se perfilan como opciones prometedoras para abordar la EHGNA en este grupo demográfico. Entre las posibles alternativas, se destacan la Terapia de Reemplazo Hormonal -TRH- y los antiandrógenos, con el potencial de desempeñar un papel significativo en la mejora de la salud hepática en mujeres posmenopáusicas.

En los hallazgos de un estudio de revisión sugieren que la TRH confiere protección parcial contra el desarrollo de EHGNA después de la menopausia y atenúa los trastornos metabólicos asociados con EHGNA (DiStefano, 2020).

A pesar de la evidencia emergente que sugiere el valor terapéutico de estas opciones, aún persisten preguntas críticas en torno a la EHGNA en mujeres posmenopáusicas y su tratamiento óptimo. Aspectos como: las combinaciones hormonales, las dosis precisas de TRH, las vías de administración más adecuadas, el momento óptimo para iniciar la TRH y la duración ideal del tratamiento, han generado una brecha en la investigación clínica actual. Es esencial abordar estas incógnitas para comprender mejor cómo estas intervenciones pueden impactar en la progresión y el tratamiento de la EHGNA en esta población específica.

La urgencia de esta investigación clínica radica en la necesidad de establecer estrategias de tratamiento específicas por género que atiendan las complejidades biológicas y hormonales únicas de las mujeres posmenopáusicas. La EHGNA no es solo una preocupación hepática, sino que tiene implicaciones profundas en la morbilidad y mortalidad de esta población vulnerable. Los estudios clínicos con resultados específicos son cruciales para determinar si la manipulación hormonal, ya sea a través de la TRH u otras modalidades, puede ser una herramienta efectiva para prevenir o tratar la EHGNA en este contexto.

En resumen, la EHGNA en mujeres posmenopáusicas representa un campo de investigación en evolución, con un potencial significativo para mejorar la salud hepática y general de esta población. Las estrategias de tratamiento adaptadas a las características únicas de las mujeres posmenopáusicas tienen el poder de marcar una diferencia real en la morbimortalidad asociada con la EHGNA. A medida que se exploran y descubren nuevas formas de abordar esta enfermedad, queda claro que el enfoque en las necesidades específicas de las mujeres posmenopáusicas es esencial para lograr un progreso significativo en la prevención y el tratamiento de la EHGNA.

Ejercicio físico como adyuvante terapéutico de EHGNA en mujeres posmenopáusicas

La revisión destaca que las mujeres posmenopáusicas enfrentan una serie de desafíos metabólicos y hormonales que pueden contribuir al desarrollo de la EHGNA. La adiposidad visceral aumentada, junto con cambios en el metabolismo lipídico y en la respuesta del hígado a la insulina, puede predisponer a estas mujeres a la acumulación de grasa hepática y a la progresión de la enfermedad. Aquí es donde el ejercicio físico emerge como una estrategia clave. Los ejercicios aeróbicos y de resistencia se muestran como herramientas efectivas para contrarrestar las complicaciones metabólicas asociadas a la menopausia y, en última instancia, para atenuar la progresión de la EHGNA.

A lo largo de la revisión de artículos para este capítulo, se enfatiza que el ejercicio físico ofrece beneficios sustanciales en el contexto de la EHGNA en mujeres posmenopáusicas. Se deben diseñar programas de ejercicio apropiados para la edad y las necesidades individuales, con el fin de asegurar la eficacia y la seguridad de la intervención. Dada la creciente preocupación por la epidemia global de obesidad y la mayor prevalencia de la EHGNA en mujeres posmenopáusicas, esta revisión proporciona una visión clara de cómo el ejercicio físico puede desempeñar un papel esencial en la prevención y manejo de la enfermedad, enriqueciendo así el enfoque integral de la atención médica en esta población (Molina, 2022).

Colina, isoflavonas de soja y los probióticos como tratamientos adyuvantes de la EHGNA en mujeres posmenopáusicas

La evidencia actual ha arrojado luz sobre el potencial de estos elementos como adyuvantes nutricionales en la prevención y tratamiento de la EHGNA en mujeres posmenopáusicas. La colina, esencial para el metabolismo de los lípidos y la función hepática, junto con las isoflavonas de soja y los probióticos, que influyen en el microbiota intestinal y el equilibrio metabólico, han demostrado resultados alentadores en estudios iniciales (DiStefano, 2023).

No obstante, mientras se acumula evidencia prometedora, también se subraya la necesidad de investigaciones continuas para respaldar y confirmar estos hallazgos. Dado el potencial de estos factores nutricionales para aliviar la esteatosis hepática en mujeres posmenopáusicas, se justifica la realización de más estudios clínicos y experimentales. La revisión destaca que, a medida que se profundiza en la comprensión de cómo estos nutrientes específicos interactúan con los mecanismos subyacentes de la EHGNA en mujeres posmenopáusicas, se podría lograr un avance significativo en la gestión de esta enfermedad y en la mejora de la salud hepática en esta población vulnerable.

Conclusiones

Se exploraron en detalle las consideraciones únicas en el diagnóstico y tratamiento de la EHGNA en mujeres, especialmente en el contexto posmenopáusico que es donde la bibliografía y los estudios se han dirigido. La EHGNA es la principal causa de insuficiencia hepática aguda durante el embarazo y con implicaciones a largo plazo en la salud hepática y general, por lo que requiere una atención cuidadosa y personalizada para las mujeres.

Las diferencias biológicas y hormonales pueden influir en la presentación clínica, progresión y respuesta al tratamiento de la EHGNA en mujeres. Aunque ambos sexos pueden desarrollar EHGNA, las mujeres enfrentan una serie de desafíos únicos, desde la acumulación diferencial de grasa en el hígado hasta la relación con hormonas como la FSH y la resistencia a la insulina. Estas características hacen que el diagnóstico y tratamiento específico por género sean cruciales para una atención médica efectiva.

Las diferentes estrategias terapéuticas existentes y en desarrollo para la EHGNA en mujeres podrían marcar una diferencia en la salud hepática femenina. Desde la terapia de reemplazo hormonal hasta el ejercicio físico y los nutrientes como la colina, las isoflavonas de soja y los probióticos, se abren nuevas vías de tratamiento. Sin embargo, estas estrategias aún están en evolución y requieren más investigación clínica para determinar su eficacia y aplicabilidad.

En resumen, el abordaje de la EHGNA en mujeres es un campo en constante desarrollo, y este capítulo ha destacado la importancia de considerar las particularidades de género en el diagnóstico y tratamiento. Al comprender cómo las diferencias hormonales, metabólicas, fisiológicas y la presencia de embarazo afectan la enfermedad en mujeres, se pueden diseñar estrategias terapéuticas más efectivas y personalizadas, con el objetivo de mejorar la salud hepática y general en esta población específica. La investigación continuada en esta área es esencial para ofrecer un enfoque integral y orientado a los requerimientos que las pacientes requieren.

Referencias

- Bernal, W., y Wendon, J. (2013). Acute liver failure. *The New England Journal of Medicine*, 369(26), 2525-2534. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208937>
- Chen, D., Xu, Q., Wu, X., Cai, C., Zhang, L., Shi, K., Shi, H., y Li, L. (2018). The combined effect of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome on osteoporosis in postmenopausal females in eastern China. *International Journal of Endocrinology*, 2018, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2018/2314769>
- Chen, Y., Feng, R., Yang, X., Dai, J., Huang, M., Ji, X., Li, Y., Okekunle, A. P., Gao, G., Onwuka, J. U., Pang, X., Wang, C., Li, C., Li, Y., y Sun, C. (2019). Yogurt improves insulin resistance and liver fat in obese women with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 109(Pouwels, 2022), 1611-1619. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy358>
- DiStefano, J. K. (2020). EHGNA and NASH in Postmenopausal Women: Implications for Diagnosis and Treatment. *Endocrinology*, 161(10), bqaa134. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa134>
- _____. (2023). The Role of Choline, Soy Isoflavones, and Probiotics as Adjuvant Treatments in the Prevention and Management of EHGNA in Postmenopausal Women. *Nutrients*, 15(12), 2670. <https://doi.org/10.3390/nu15122670>
- Fassio, E., Dirchwolf, M., y Barreyro, F.J. (2020). Guía De Diagnóstico Y Tratamiento Del Hígado Graso No Alcohólico. Asociación Argentina Para El Estudio De Las Enfermedades Del Hígado, Año 2019. *Medicina* (Buenos Aires), 80(Powell, 2021), 371-387.
- Jacobo Baca, G., Treviño Martínez, G., y Medellín Moreno, M. (2006). Hígado graso agudo del embarazo. Comunicación de un caso en el Hospital Universitario de la UANL. *Medicina Universitaria*, 8(33), 233-235.
- Lin, C. H., y Kohli, R. (2020). Emerging New Diagnostic Modalities and Therapies of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Gastroenterology Reports*, 22(10), 52. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00786-y>

- Moldenhauer, J., O'Brien, J., Barton, J., Sibai, B. (2019). Acute fatty liver of pregnancy associated with pancreatitis: A life-threatening complication, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190, Issue 2.
- Molina-Molina, E., Furtado, G. E., Jones, J. G., Portincasa, P., Vieira-Pedrosa, A., Teixeira, A. M., Barros, M. P., Bachi, A. L. L., y Sardão, V. A. (2022). The advantages of physical exercise as a preventive strategy against EHGNA in postmenopausal women. *European Journal of Clinical Investigation*, 52(Targher, 2020), e13731. <https://doi.org/10.1111/eci.13731>
- Morales Martínez, I., Gil Guirado, L., y Coronado Herrera, Y. (2022). Índices de fibrosis y su aplicación en el tratamiento del hígado graso no alcohólico. *Medicentro Electrónica*, 26(Polyzos, 2021), 230-238.
- Nagral, A., Bangar, M., Menezes, S., Bhatia, S., Butt, N., Ghosh, J., Manchanayake, J. H., Mahtab, M. A., y Singh, S. P. (2022). Gender Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, 12(Suppl. 1), S19-S25. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1370>
- Osorio-Conles, Ó., Vega-Beyhart, A., Ibarzabal, A., Balibrea, J. M., Graupera, I., Rimola, J., Vidal, J., y de Hollanda, A. (2021). A Distinctive EHGNA Signature in Adipose Tissue from Women with Severe Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10541. <https://doi.org/10.3390/ijms221910541>
- Spremović Rađenović, S., Pupovac, M., Andjić, M., Bila, J., Srećković, S., Gudović, A., Dragaš, B., y Radunović, N. (2022). Prevalence, Risk Factors, and Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (EHGNA) in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Biomedicines*, 10(Polyzos, 2021), 131. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010131>
- Tapia, J. (2020). La importancia del diagnóstico temprano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Revista Digital REDCieN*, 4(7), 54-63.
- Velarde-Ruiz, V. J. A., Mercado-Jáuregui, L. A., Bocaletti-García, M. M. et al. (2018). Enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico. ¿Dónde estamos y a dónde vamos? *Rev. Med. MD*, 10(2)155-163.

Capítulo 8

Enfermedad del hígado graso no alcohólico y alteraciones gastrointestinales

Gerardo Rivera Fernández¹

Introducción

La enfermedad de hígado graso no alcohólico -EHGNA- por sí sola no tiene manifestaciones gastrointestinales características y es muy frecuente que sea un hallazgo más que un diagnóstico por sintomatología específica. La fisiopatología de la EHGNA está relacionada con la obesidad y diabetes *mellitus* y por ello es la enfermedad hepática más frecuente a nivel mundial. La resistencia a la insulina en tejido adiposo y hepático ocasiona lipotoxicidad e inflamación (Mare, 2022).

La microbiota intestinal forma parte de la integridad del epitelio intestinal y contribuye en gran medida a la salud gastrointestinal, evidencia sugiere que la integridad de la mucosa intestinal está afectada en pacientes con obesidad, incluyendo aquellos con EHGNA. Un microbioma considerado sano es caracterizado por una amplia diversidad de especies de microorganismos; dentro de la fisiopatología de la enfermedad hepática asociada a depósito graso, existe sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado -SIBO, por sus siglas en inglés “*small intestine bacterial overgrowth*”-, este aumenta la síntesis de productos proinflamatorios y con propiedades que facilitan depósitos grasos intrahepáticos originados de las mismas bacterias, estos productos con capacidad para circular en el sistema portal y contribuir directamente a la alteración de sales biliares y fluidos pancreáticos, que ante un rol bidireccional afecta en mayor proporción al microambiente intestinal y favorece la disbiosis, afectando la permeabilidad intestinal y presentando actividad inflamatoria local (Grabherr, 2019).

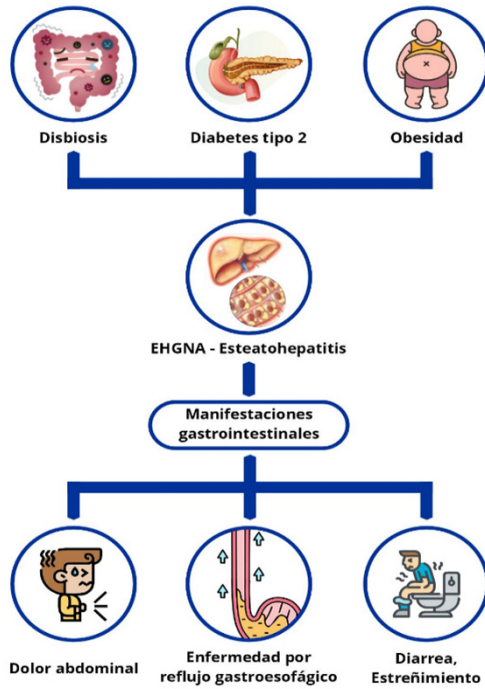
En un estado fisiológico los mecanismos que previenen colonización aberrante de bacterias son el pH ácido del estómago, las enzimas pancreáticas, el tejido linfóide asociado a mucosa intestinal, la peristalsis, la válvula ileocecal y la barrera intestinal funcionando correctamente; la microbiota intestinal en pacientes con EHGNA y estados que sugieren cronicidad de la hepatopatía se encuentra progresivamente alterada y correlaciona con el grado de gravedad de esta.

¹ Gastroenterólogo pediatra egresado del Centro Médico Nacional “La Raza” en Ciudad de México.

Las enfermedades relacionadas con SIBO incluyen a la diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad y EHGNA, donde el vínculo común es la resistencia insulínica y estrés oxidativo, en la mayoría de los casos permite evidenciar procesos inflamatorios de grado variable (Augustyn, 2019).

Figura 1

Manifestaciones gastrointestinales de la esteatohepatitis



Fuente: elaboración propia.

La EHGNA más que ser una etiología única, es un complejo bidireccional con la disbiosis intestinal, el síndrome metabólico que se caracteriza principalmente por la presencia de diabetes *mellitus* tipo 2 y usualmente en sujetos con predominio de obesidad, el contexto clínico gastrointestinal de la EHGNA es variable ante la fisiopatología compartida, y resalta entre sus manifestaciones el dolor abdominal crónico por malabsorción, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y clínica variable entre diarrea y estreñimiento (Figura 1).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas gastrointestinales por EHGNA son aquellas que también se describen en contexto clínico de obesidad, resistencia a la insulina, SIBO y aparecen a lo largo del tubo digestivo, entre estas se presenta como enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastroparesia o retraso en el vaciamiento gástrico, dolor abdominal crónico, síntomas de malabsorción intestinal -dolor crónico, tránsito intestinal rápido, flatulencias, distensión abdominal, déficit de micronutrientes-, diarrea o estreñimiento.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico -ERGE- secundaria a EHGNA es el resultado de la conjunción de situaciones clínicas que conforman al síndrome metabólico, entre ellas, la obesidad central se encuentra directamente relacionada con EHGNA y esta, por aumentar la presión intraabdominal ante la acumulación de grasa visceral, contribuye al aumento de presión intragástrica que vence a la presión ejercida por el esfínter esofágico inferior y desencadena vaciamiento del contenido gástrico hacia el esófago con posible aumento, incluyendo hasta la cavidad oral y provocar síntomas desde clásicos como pirosis, regurgitación, disfagia y enfermedades extraesofágicas como laringitis, síndrome de asma por reflujo, enfermedad pulmonar intersticial y otitis media aguda (Wijarnprecha, 2017).

Agregado a la fisiopatología de la obesidad central sobre la presión abdominal, el estado de resistencia a la insulina provoca aumento del estrés oxidativo asociado a inflamación, que disminuye la capacidad muscular esofágica de sostener la presión en reposo y facilita los episodios de reflujo.

El estrés oxidativo se acepta como un contribuyente principal en la disfunción del sistema nervioso entérico, este complejo motor, sensorial y autónomo es estimulado a través de acetilcolina e inhibido a través de óxido nítrico, adenosin trifosfato -ATP- y péptido intestinal vasoactivo; entre el sistema nervioso entérico hay una subpoblación de neuronas mientéricas que median la señalización a través de la vía del óxido nítrico -vía nitrinérgica-. Ante la cronicidad de un estado de resistencia a la insulina, progresa la disfunción de los plexos mientéricos y submucosos como resultado de la neuropatía nitrinérgica, hay degeneración de neuronas nitrinérgicas que se realiza en dos fases, en la primera existe una pérdida de la enzima óxido nítrico dismutasa, fase reversible en terapia insulínica y en la segunda fase ya hay apoptosis de este complejo neuronal, cuyo resultado final es la neuropatía.

Debido a la estrecha relación entre la diabetes y la EHGNA, es justificado encontrar neuropatía intestinal variable, que exacerba al ERGE, provoca retraso del vaciamiento gástrico, SIBO y, aunque una manifestación presentada por SIBO

es diarrea, puede haber estreñimiento asociado a la neuropatía severa en estadios avanzados de resistencia a insulina, que puede encontrarse en gran frecuencia si la EHGNA ya ha progresado a esteatohepatitis (Kleinman, 2018).

Diagnóstico

El diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico se realiza principalmente a través de manifestaciones clínicas digestivas o extradigestivas, los estudios de elección para complementar su diagnóstico son: esofagogastroduodenoscopia con toma de biopsias, manometría esofágica de alta resolución, gammagrafía de vaciamiento gástrico.

La esofagogastroduodenoscopia permite visualizar la mucosa esofágica y descartar defectos anatómicos como hernia diafragmática, así como diagnóstico oportuno de esófago de Barrett o adenocarcinoma esofágico, permite identificar lesiones proximales a la unión esofagogástrica y clasificarse desde esofagitis leve hasta severa a través de la clasificación de Los Ángeles, asimismo, permite la visualización directa de estómago, identificar tumores, cambios mucosos asociados a inflamación, sospecha de *H. pylori*, úlceras activas o cicatrizadas, encontrar restos alimenticios ante estudio programado sugiere la presencia de retraso de vaciamiento gástrico, presencia de bilis como hallazgo de reflujo duodenogástrico, este último sin criterio diagnóstico en caso de ser realizado el estudio bajo anestesia; al finalizar el estudio endoscópico se procede a toma de biopsias que permite complementar el diagnóstico (De Filippis, 2020).

La clasificación de Los Ángeles para esofagitis subdivide la ruptura de mucosa por grados; se define el grado A a la presencia de rupturas de la mucosa inferiores a 5 milímetros (mm) sin extensión entre pliegues mucosos, grado B es la presencia de una o más ruptura de mucosa mayores de 5 mm sin extenderse de sus pliegues mucosos, grado C es la extensión de las rupturas de mucosa entre pliegues pero no supera el 75 % de la circunferencia esofágica, grado D es la ruptura de mucosa que involucra más del 75 % de la circunferencia esofágica (Sami, 2013).

La manometría esofágica de alta resolución es considerada el estándar de oro para el diagnóstico de desórdenes de la motilidad esofágica, esta valora patrones de motilidad al medir presiones dentro del esófago y la mayoría de las alteraciones evidenciadas son en el esfínter esofágico inferior con inadecuada relajación o presión de reposo elevada o en la conducción de onda peristáltica esofágica con retraso de la conducción o disminución de la presión ejercida que traduce motilidad inefectiva.

No hay estadística sobre alteraciones manométricas esofágicas en EHGNA, pero por la estrecha relación que tiene con el síndrome metabólico y diabetes *mellitus*, se encuentra mayor prevalencia de presión de reposo del esfínter esofágico

inferior alterada en el 50% y defecto en la relajación del esfínter esofágico inferior en el 39.5% (Syrine, 2022).

La gastroparesia es el retraso en el vaciamiento gástrico en ausencia de causa mecánica obstructiva en el estómago o duodeno y los síntomas son causados por contracciones inefectivas del cuerpo y antro gástrico agregado a una relajación anómala del fondo y píloro, que resulta en una capacidad gástrica disminuida y menor actividad de mezcla del bolo alimenticio con material gástrico.

Los síntomas de gastroparesia son ascendentes, de inicio pueden manifestarse como plenitud precoz poco perceptible, progresando a náusea, vómito de alimentos no digeridos, distensión abdominal alta y dolor abdominal, la exploración física puede ir desde normal hasta hipersensibilidad abdominal alta o epigastralgia.

En contexto no asociado a enfermedad metabólica, el diagnóstico de gastroparesia es más complejo, puede ser secundaria a hipotiroidismo, infecciones, malignidad, enfermedad neurológica o pancreática crónica, si el paciente con EHGNA cursa con síndrome metabólico o diabetes *mellitus*, los exámenes a realizar van más dirigidos a la neuropatía.

Para el diagnóstico de gastroparesia se puede realizar un gammagrama de vaciamiento gástrico, en el que se le da al paciente una comida completa marcada y se valora la retención de sólidos dinámica hasta 4 horas, incluso tiene utilidad para saber si hay retraso de vaciamiento líquido en caso de gastroparesia severa.

Otros estudios para diagnóstico de gastroparesia incluyen a la manometría antroduodenal, test de espiración de Carbon 13, electrogastrografía e ingesta de cápsula *Smartpill* que mide pH, presiones y temperatura, tiene estrecha relación con el gammagrama (Careyva, 2016).

El SIBO se caracteriza por tener un incremento de bacterias en intestino delgado llegando a un volumen típico del que se encuentra en colon, afecta la absorción y metabolismo de carbohidratos, proteínas, grasas y vitaminas, el daño al epitelio intestinal, impedimento en la producción de enzimas y disfunción de la barrera intestinal ocasiona malabsorción e incremento en pérdida de micro y macronutrientes.

Los alimentos no digeridos como sorbitol y lactosa se fermentan en el intestino, la deconjugación de sales biliares impide la absorción de grasas y vitaminas liposolubles, el incremento de bacterias anaeróbicas incrementa el consumo de vitamina B12 y ocasiona anemia megaloblástica.

El método de diagnóstico de elección para SIBO es el test de expulsión de hidrógeno en aliento, con glucosa o lactulosa, este test es de interpretación variable ya que depende del centro donde es realizado y no existe un consenso que unifique las variables, pero se solicita que, para ser realizado, el paciente no debe consumir

ningún antibiótico 4 semanas previas al estudio ni medicamentos procinéticos o laxantes una semana previa al estudio (Augustyn, 2019).

Las manifestaciones clínicas asociadas a diarrea o estreñimiento tienen una amplia variedad de causas en contexto de EHGNA, entre estas: constipación o incontinencia por neuropatía crónica, diarrea por SIBO, diarrea por malabsorción de sales biliares por conjunción de SIBO y EHGNA con progresión a fibrosis hepática, variabilidad diarrea y estreñimiento por síndrome de intestino irritable; debido a que no hay evidencia de alteraciones de la defecación directamente asociadas a EHGNA (Pursell, 2012); el diagnóstico y tratamiento de estas está dirigido a la etiología compartida, considerando que, en un estado de cronicidad de neuropatía es meritorio realizar una manometría anorrectal que permita descartar anomalías del esfínter anal y dar terapia dirigida (Reszczyńska, 2021).

Tratamiento

Como tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, ante las características demográficas de los pacientes con EHGNA y ERGE, se favorece el inicio de un plan de intervención dietética y de actividad física; en una reducción del 10% del peso corporal total en pacientes con EHGNA y ERGE, entre el 38 y 52% reduce síntomas asociados de manera significativa (Hawa, 2021).

El tratamiento del ERGE en estos pacientes no difiere al tratamiento de ERGE clásico con adición de un inhibidor de bomba de protones e intervención dietética y deportiva, pero la respuesta al tratamiento es dependiente de la gravedad de su enfermedad metabólica. No se debe considerar a la cirugía antirreflujo de forma temprana por el posible compromiso en la motilidad esofágica, pero no difiere con el resto de la población ya que es indispensable realizar una manometría esofágica como protocolo prequirúrgico.

El tratamiento de la gastroparesia inicia con disminuir el volumen de alimento ingerido, pero aumentar el número de comidas a 6 u 8 comidas por día, junto con ingesta de más calorías en forma líquida o semisólida, disminución de grasas sólidas por estrecha relación con retraso de vaciamiento gástrico, disminución de fibra por la posibilidad de presentar bezoares. Solo a los pacientes que persisten con síntomas tras cambios dietéticos se les puede dar terapia procinética y antiemética y la metoclopramida es el único procinético estudiado para gastroparesia y considerada terapia de primera línea (Mermelstein, 2018).

El tratamiento del SIBO es con un antibiótico de amplio espectro con actividad para gram positivas y gram negativas tanto aeróbicas como anaeróbicas, rifaximina, que además requiere de sales biliares para estar activa y de esta manera no afecta a las bacterias colónicas, se maneja con una dosis de 400 mg tres a cuatro

veces por día durante dos semanas, junto con manejo dietético y de ser posible, remover factores de riesgo para presentar SIBO (Augustyn, 2019).

Conclusiones

Los pacientes con cualquier grado de fibrosis hepática secundario a depósitos grasos están en riesgo de presentar cualquier manifestación gastrointestinal con amplia variedad entre cada paciente, ya que existe un complejo fisiopatológico que conecta a la EHGNA con la diabetes *mellitus*, el síndrome metabólico y el SIBO. Es importante individualizar a cada paciente con EHGNA e identificar las manifestaciones gastrointestinales que pueda presentar, ya que, por ser un efecto secundario de la cronicidad de la enfermedad, el tratamiento va dirigido a evitar progresión más que a la remisión absoluta de los síntomas.

Referencias

- Augustyn, M., Gryś, I., y Kukla, M. (2019). Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Exp. Hepatol*, Mar; 5(Polyzos, 2021), 1-10. doi: 10.5114/ceh.2019.83151. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30915401; PMCID: PMC6431096.
- Careyva, B., y Stello, B. (2016). Diabetes mellitus: Management of gastrointestinal complications. *American Family Physician*, 94(12), 980-986. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/1215/p980.html>
- De Filippis, A., Ullah, H., Baldi, A., Dacrema, M., Esposito, C., Garzarella, E. U., Santarcangelo, C., Tantipongpiradet, A., y Daglia, M. (2020). Gastrointestinal disorders and metabolic syndrome: Dysbiosis as a key link and common bioactive dietary components useful for their treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 4929. <https://doi.org/10.3390/ijms21144929>
- Grabherr, F., Grander, C., Effenberger, M., Adolph, T. E., y Tilg, H. (2019). Gut dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Endocrinology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00611>
- Hawa, F., Gladshetyn, M., Gunaratnam, S. V., Scheidel, C., Corsello, P. M., Berger, S. H., y Gunaratnam, N. T. (2021.) Effective Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Using a Community-Based Weight Management Program. *Cureus*. Jul., 29;13(7), e16709. doi: 10.7759/cureus.16709. PMID: 34466334; PMCID: PMC8399292.
- Kleinman, R. E., Goulet, O.-J., Mieli-Vergani, G., Sanderson, I. R., Sherman, P. M., y Shneider, B. L. (2018). *Walker's pediatric gastrointestinal disease: Physiology, diagnosis, management* (6ta ed.). PMPH.

- Mare, R., y Sporea, I. (2022). Gastrointestinal and liver complications in patients with diabetes mellitus—A review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*, 11(17), 5223. <https://doi.org/10.3390/jcm11175223>
- Mermelstein, J., Chait Mermelstein, A., y Chait, M. M. (2018). Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin. Exp. Gastroenterol.* Mar. 21, 11, 119-134. doi: 10.2147/CEG.S121056. PMID: 29606884; PMCID: PMC5868737.
- Purssell, H., Whorwell, P. J., Athwal, V. S., y Vasant, D. H. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease in irritable bowel syndrome: More than a coincidence? *World J. Hepatol.* Dec 27, 13(12), 1816-1827. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.1816. PMID: 35069992; PMCID: PMC8727221.
- Reszczyńska, M., y Kempniński, R. (2021). The prevalence of enteropathy symptoms from the lower gastrointestinal tract and the evaluation of anorectal function in diabetes mellitus patients. *Journal of Clinical Medicine*, 10(Targher, 2020), 415. <https://doi.org/10.3390/jcm10030415>
- Sami, S. S., y Ragunath, K. (2013). The Los Angeles classification of gastroesophageal reflux disease. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*, 1(Polyzos, 2021), 103-104. [https://doi.org/10.1016/s2212-0971\(13\)70046-3](https://doi.org/10.1016/s2212-0971(13)70046-3)
- Syrine, G., Mariem, M. K., Hend, K., y Imed, L. (2022). Relationship between esophageal motility disorders and autonomic nervous system in diabetic patients: Pilot north African study. *American Journal of Men's Health*, 16(Targher, 2020), 155798832210985. <https://doi.org/10.1177/15579883221098588>
- Wijarnpreecha, K., Panjawatanan, P., Thongprayoon, C., Jaruvongvanich, V., y Ungprasert, P. (2017). Association between gastroesophageal reflux disease and nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 23(Pouwels, 2022), 311. https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_161_17

Enfermedad de hígado graso no alcohólico. Un enfoque multidisciplinario
de Brian González Pérez, Ricardo Salas Flores, Raúl de León Escobedo y
Josefina Altamira García, coordinadores, se publicó de manera digital por la
Universidad Autónoma de Tamaulipas y Fontamara en junio 2024 bajo el
cuidado de Ediciones Coyoacán, S.A. de C.V. Av. Hidalgo No. 47-B, Colonia Del
Carmen, Alcaldía de Coyoacán, 04100, Ciudad de México. La revisión y diseño
editorial correspondieron al Consejo de Publicaciones UAT.

El aumento de estilos de vida sedentarios y las dietas inadecuadas han contribuido a que la enfermedad del hígado graso no alcohólico se convierta en un problema grave de salud pública a nivel mundial. Este libro aborda esta epidemia silenciosa con precisión y profundidad. Se explora de manera detallada el hígado, un órgano esencial cuya salud es vital para el bienestar global, y se analiza cómo la enfermedad del hígado graso no alcohólico afecta este balance, repercutiendo en la salud mundial.

Se ofrece un enfoque multidisciplinario esencial para comprender y mejorar los resultados de salud relacionados con esta condición, desde los aspectos bioquímicos que conducen a la acumulación de lípidos en el hígado, hasta los tratamientos y estrategias terapéuticas más recientes proporcionados por la literatura especializada.

Este libro, dirigido por expertos de las diversas disciplinas relacionadas con esta enfermedad, despliega un análisis completo sobre las causas, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la patología. Los autores presentan la complejidad de una condición que afecta a millones de personas y proponen enfoques innovadores para su manejo clínico.

Este libro es un recurso indispensable para profesionales de la salud, investigadores y cualquier persona interesada en la salud hepática.

ISBN UAT: 978-607-8888-37-5

ISBN Editorial Fontamara: 978-607-736-890-8



ISBN: 978-607-736-890-8



9 786077 368908